



COMISIÓN REVISORA
SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS
ACTA No. 37
SESIÓN ORDINARIA
14 y 17 DE DICIEMBRE DE 2018

1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM
2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR
3. TEMAS A TRATAR

3.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS

- 3.1.3 Producto Nuevo
 - 3.1.4 Evaluación farmacológica de nueva asociación
 - 3.1.5 Evaluación farmacológica de nueva forma farmacéutica
 - 3.1.6 Evaluación farmacológica de nueva concentración
 - 3.1.7 Estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia
 - 3.1.9 Modificación de dosificación y posología
 - 3.1.11 Modificación de condición de venta
 - 3.1.13 Unificaciones
- 3.3 CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS
- 3.4 ACLARACIONES

3. TEMAS A TRATAR

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

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

Jorge Eliecer Olarte Caro
Jesualdo Fuentes González



Manuel José Martínez Orozco
Mario Francisco Guerrero Pabón
Jose Gilberto Orozco Díaz
Francisco Javier Sierra Esteban

Secretaria de la Sala Especializada de Medicamentos

Gicel Karina López González

2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR

Acta No. 35 de 2018 SEM
Acta No. 34 de 2018 SEM
Acta No. 33 de 2018 SEM

3. TEMAS A TRATAR

3.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS

3.1.3 PRODUCTO NUEVO

3.1.3.1 DORMIDINA DOXILAMINA 25 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA

Expediente : 20145569
Radicado : 20181102758 / 20181205264
Fecha : 05/10/2018
Interesado : Galenicum Health Colombia S.A.S.

Composición: Cada Comprimido recubierto con película contiene 25mg de Doxilamina

Forma farmacéutica: Comprimidos recubiertos con película

Indicaciones: Tratamiento sintomático del insomnio ocasional en mayores de 18 años.
Tratamiento sintomático del insomnio ocasional en mayores de 18 años.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la doxilamina o a alguno de los excipientes.

Hipersensibilidad a otros antihistamínicos.

Dormidina doxilamina está contraindicada durante el embarazo y la lactancia.

Precauciones y advertencias:

Se aconseja precaución si se administra Dormidina doxilamina a pacientes con:

- alteración de la función hepática y renal epilepsia ya que en ocasiones los antihistamínicos producen cuadros de hiperexcitabilidad, incluso a dosis terapéuticas, por lo que podrían disminuir el umbral de las convulsiones.
- prolongación del intervalo QT ya que, aunque no se ha observado este efecto con doxilamina, otros antihistamínicos pueden producir una prolongación de dicho intervalo
- hipopotasemia u otras alteraciones electrolíticas
- enfermedad cardíaca e hipertensión
- asma, bronquitis crónica y enfisema pulmonar
- glaucoma de ángulo estrecho
- retención urinaria
- hipertrofia prostática
- úlcera péptica estenosante, obstrucción piloroduodenal y obstrucción del cuello vesical.

Los antihistamínicos pueden enmascarar los efectos ototóxicos de algunos fármacos (aminoglucósidos parenterales, carboplatino, cisplatino, cloroquina y eritromicina entre otros) por lo que se recomienda evaluar periódicamente la funcionalidad auditiva.

Los antihistamínicos H1 podrían agravar los síntomas de deshidratación y el golpe de calor debido a la disminución de la sudoración ocasionada por los efectos anticolinérgicos.

Si se produce somnolencia diurna se recomienda reducir la dosis o adelantar la toma para asegurar que transcurran al menos 8 horas hasta la hora de despertarse. Debe evitarse la ingesta de bebidas alcohólicas durante el tratamiento.

Se debe tener precaución en los mayores de 65 años debido a su mayor sensibilidad a la aparición de reacciones adversas a este medicamento.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas de doxilamina son, en general, leves y transitorias, siendo más frecuentes en los primeros días de tratamiento.

Las más comunes son somnolencia y efectos anticolinérgicos (1% - 9%): boca seca, estreñimiento, visión borrosa, retención urinaria, secreción bronquial aumentada y vértigo.

Listado tabulado de reacciones adversas



Las reacciones adversas comunicadas en la experiencia post-comercialización se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia:

Muy frecuentes ($=1/10$).

Frecuentes ($=1/100$ a $<1/10$).

Poco frecuentes ($=1/1.000$ a $<1/100$).

Raras ($=1/10.000$ a $<1/1.000$).

Muy raras ($<1/10.000$), incluyendo notificaciones aisladas

Frecuentes:

Trastornos del sistema nervioso: somnolencia.

Trastornos gastrointestinales: boca seca, estreñimiento.

Trastornos oculares: visión borrosa.

Trastornos del oído: vértigo.

Trastornos renales y urinarios: retención urinaria.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: secreción bronquial aumentada.

Poco frecuentes:

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: astenia, edema periférico.

Trastornos gastrointestinales: náuseas, vómitos, diarrea.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: erupción.

Trastornos del oído y del laberinto: acúfenos.

Trastornos vasculares: hipotensión ortostática.

Trastornos oculares: diplopía.

Raras:

Trastornos psiquiátricos: agitación (especialmente en niños y en ancianos).

Trastornos del sistema nervioso: temblor, convulsiones.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: anemia hemolítica, trombocitopenia, leucopenia, agranulocitosis.

Otra reacción adversa con una frecuencia desconocida comunicada en la experiencia post-comercialización es:

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: malestar general.

Otras reacciones adversas que se han descrito en estudios clínicos publicados con doxilamina:

Frecuentes:

Trastornos del sistema nervioso: mareo, cefalea.

Trastornos gastrointestinales: dolor en la zona superior del abdomen.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: fatiga.



Trastornos psiquiátricos: insomnio, nerviosismo.

Poco frecuentes:

Trastornos gastrointestinales: dispepsia.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: sensación de relajación.

Trastornos psiquiátricos: pesadilla.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: disnea.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Otras reacciones adversas de clase descritas en general para algunos antihistamínicos (no referenciadas para doxilamina en concreto) son:

Trastornos cardiacos: arritmia, palpitaciones.

Trastornos gastrointestinales: reflujo duodenogástrico.

Trastornos hepato biliares: función hepática anormal (ictericia colestática).

Exploraciones complementarias: intervalo QT del electrocardiograma prolongado.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición: apetito disminuido, apetito aumentado.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: mialgia.

Trastornos del sistema nervioso: coordinación anormal, trastorno extrapiramidal, paraestesia, afectación de las actividades psicomotoras.

Trastornos psiquiátricos: depresión.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: disminución en la secreción bronquial.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: alopecia, dermatitis alérgica, hiperhidrosis, reacción de fotosensibilidad.

Trastornos vasculares: hipotensión.

La frecuencia y magnitud de las reacciones adversas puede verse reducida mediante un ajuste de la dosis diaria individual.

Los mayores de 65 años presentan un mayor riesgo de sufrir reacciones adversas, ya que pueden padecer otras afecciones o pueden estar tomando medicación concomitante.

En caso de observar la aparición de reacciones adversas, debe notificarse al sistema de farmacovigilancia y, en caso necesario, interrumpir el tratamiento.

Interacciones:

No se debe consumir alcohol durante el tratamiento con doxilamina ya que puede intensificar el efecto de la doxilamina de una forma impredecible.

No debe utilizarse epinefrina para tratar la hipotensión en pacientes que tomen doxilamina, ya que la administración de epinefrina puede provocar una mayor disminución de la presión arterial. Sin embargo, sí puede utilizarse norepinefrina para tratar estados de shock grave.

Debido a que varios antihistamínicos pueden prolongar el intervalo QT, aunque no se ha observado este efecto con doxilamina, debe evitarse el uso concomitante de medicamentos que prolonguen dicho intervalo (p. ej. antiarrítmicos, ciertos antibióticos, ciertos fármacos para la malaria, ciertos antihistamínicos, ciertos antihiperlipidémicos o ciertos agentes neurolépticos).

Debe evitarse el uso concomitante de medicamentos inhibidores del citocromo P-450 (p. ej. derivados del azol o macrólidos), o fármacos que provoquen alteraciones electrolíticas tales como hipopotasemia o hipomagnesemia (p. ej. ciertos diuréticos).

Los antihistamínicos tienen efectos aditivos tanto con el alcohol como con otros depresores del SNC (p. ej. barbitúricos, hipnóticos, sedantes, ansiolíticos, analgésicos de tipo opioide, antipsicóticos, procarbazina).

Los antihipertensivos con efecto sobre el SNC tales como guanabenz, clonidina o alfa-metildopa, pueden intensificar el efecto sedante cuando se administran con antihistamínicos.

Los efectos anticolinérgicos pueden potenciarse cuando se administra simultáneamente doxilamina con otros fármacos anticolinérgicos (antidepresivos, antiparkinsonianos, IMAO, neurolépticos, o fármacos antiespasmódicos atropínicos, disopiramida).

Interacciones con alimentos

Se ha llevado a cabo un estudio de biodisponibilidad en voluntarios sanos que no evidenció diferencias en la biodisponibilidad del fármaco cuando se toma en condiciones de ayuno o con alimentos.

Interacciones con pruebas de diagnóstico

La doxilamina puede interferir con las pruebas cutáneas de alergia que utilizan alérgenos. Se recomienda suspender esta medicación al menos tres días antes de comenzar dichas pruebas.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Adultos (mayores de 18 años)

Vía oral.

La dosis recomendada es de 25 mg (1 comprimido).



Si se produce somnolencia diurna se recomienda reducir la dosis a 12,5 mg o adelantar la toma para asegurar que transcurran al menos 8 horas hasta la hora de despertarse.

La dosis máxima diaria es de 25 mg (1 comprimido).

La duración del tratamiento deberá ser tan corta como sea posible. En general, la duración del tratamiento puede oscilar entre unos días y una semana.

No deberá administrarse durante un periodo superior a 7 días sin consultar al médico.

Aquellos pacientes con trastornos persistentes del sueño deben consultar a su médico.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de doxilamina en menores de 18 años, por lo que no debe utilizarse el medicamento en esta población.

Mayores de 65 años

Las personas mayores de 65 años son más propensas a sufrir otras patologías que pueden recomendar una reducción de la dosis. En caso de aparición de efectos adversos indeseados se recomienda reducir la dosis a 12,5 mg al día.

Insuficiencia hepática

Dado que este medicamento se metaboliza principalmente en el hígado, debe reducirse la dosis al grado de incapacidad funcional del mismo. Se aconseja disminuir la dosis a 12,5 mg al día.

Insuficiencia renal

En el caso de pacientes con insuficiencia renal se puede producir una acumulación de doxilamina y sus metabolitos, por lo que se recomienda reducir la dosis a 12,5 mg o controlar el intervalo de tiempo entre la toma del medicamento y la hora del despertar en pacientes con insuficiencia renal moderada a grave. En el caso de control del intervalo se deberá adelantar la toma de Dormidina doxilamina para evitar la somnolencia matinal teniendo en cuenta el grado de incapacidad funcional del paciente y las propiedades farmacocinéticas del medicamento.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018010482 emitido mediante Acta No. 23 de 2018 SEM, numeral



3.1.3.1., con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 20181102758

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 23 de 2018 SEM, numeral 3.1.3.1., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda negar el producto de la referencia, puesto que el estudio clínico allegado presenta deficiencias metodológicas, el criterio para el diagnóstico insomnio transitorio no es acorde con los criterios diagnósticos actuales para esta patología (trastorno por insomnio), adicionalmente hay cuestionamientos sobre la validez del cuestionario SPIEGEL para evaluar la eficacia del desenlace primario. Al revisar el estado del arte se encuentra que no hay evidencia contundente de la utilidad de los antihistamínicos en el tratamiento del insomnio y que hay certeza de los eventos adversos, lo que se manifiesta en que las guías de tratamientos de insomnio no consideran los antihistamínicos como una opción terapéutica para el insomnio ocasional cuando existen terapias no farmacológicas con menos efectos adversos.

3.1.3.2 IBUPROFENO 100 mg/ 5 mL

Expediente : 20152079
Radicado : 20181202197
Fecha : 02/10/2018
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición:
Cada 5mL contiene 100mg de Ibuprofeno

Forma farmacéutica:
Suspensión Oral

Indicaciones:
Analgésico, antipirético

Contraindicaciones:
Hipersensibilidad al ibuprofeno a los salicilatos o antiinflamatorios no esteroideos. Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico. Reacciones alérgicas a los AINEs, úlcera péptica o duodenal, sangrado gastrointestinal o

Página 8 de 272

Acta No. 37 de 2018 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





cualquier otro sangrado y antecedente de enfermedad ácido-péptica. Disfunción hepática severa. Tercer trimestre del embarazo. Insuficiencia renal grave (depuración de creatinina <30 ml/min). Falla cardíaca severa. Cirugía de derivación arterial coronaria (bypass coronario).

Precauciones y advertencias:

Consulte a su médico antes de usar si su niño no ha estado tomando líquidos, ha perdido una cantidad de líquidos debido a vómito continuo o diarrea.

Consulte a su médico para que evalúe el riesgo beneficio antes de administrar el medicamento si usted tiene: asma, enfermedad del corazón, hipertensión, insuficiencia cardíaca, enfermedad coronaria, arteriopatía periférica y/o enfermedad cerebrovascular no controladas, así mismo en pacientes con factores de riesgo cardiovascular conocidos, enfermedad renal, desordenes de la coagulación, alteraciones hematológicas, insuficiencia hepática, cirrosis o enfermedades del tracto gastrointestinal, en particular gastritis o úlcera gástrica o duodenal, colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn. Si Ud. ha sufrido una apoplejía o si está tomando otro antiinflamatorio no esteroideo (AINE). El uso concomitante con el ácido acetilsalicílico (ASA), anticoagulantes (por ejemplo warfarina), antiagregantes plaquetarios, corticoides orales o antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones. Consulte con su médico si está consumiendo ácido acetilsalicílico o algún otro antiagregante plaquetario para la prevención de un infarto de miocardio (cardioprotector) o un accidente cerebrovascular (ACV) debido a que el ibuprofeno puede disminuir el beneficio del ácido acetilsalicílico. No se recomienda el uso simultáneo de dos antiinflamatorios tipo AINE, por tanto no se recomienda el consumo de ibuprofeno simultáneamente con medicamentos que contengan diclofenaco, naproxeno, nimesulida, ketoprofeno, meloxicam, celecoxib y similares.

Se han descrito reacciones cutáneas graves, algunas mortales en asociación con la utilización de AINEs. Los AINEs pueden enmascarar los síntomas de las infecciones. Se ha observado meningitis aséptica con el tratamiento de ibuprofeno, más probable en pacientes con lupus eritematoso sistémico, enfermedad del colágeno, y en pacientes sin patología crónica, se debe tener precaución. Suspenda la administración y consulte a su médico si nota una reacción que incluya: enrojecimiento de la piel, rash, ampollas, si presenta vomito con sangre, sangre en las heces o heces negras, dolor de cabeza o dolor abdominal, algunas de estas reacciones pueden ser mortales. Los pacientes con antecedentes de alergia al ácido acetilsalicílico o a otros AINEs tienen mayor riesgo de ser alérgicos al ibuprofeno. En algunos pacientes se recomienda usar un medicamento adicional para disminuir el riesgo de ulceración y sangrado digestivos. El riesgo de ulceración y sangrado del tubo digestivo se incrementa con las dosis más altas o con el consumo simultáneo de

Página 9 de 272

Acta No. 37 de 2018 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





dos AINEs por tanto se debe empezar el tratamiento con la dosis efectiva más baja. La administración continua a largo plazo puede incrementar el riesgo de eventos cardiovasculares y cerebrovasculares, así como mayor riesgo de daño de la función renal. El riesgo de daño renal con ibuprofeno se incrementa en pacientes deshidratados o que tengan alteración de la función renal, hepática o cardíaca, o que consuman ciertos medicamentos. Los efectos secundarios pueden ser minimizados con el uso de dosis bajas por cortos periodos de tiempo. Si usted tiene 60 años de edad o más consulte a su médico antes de utilizar, los pacientes de mayor edad tienen mayor riesgo de reacciones adversas más severas.

A menos que sea prescrito por un profesional del cuidado de la salud, detenga la administración y consulte si el dolor empeora o persiste por más de 5 días, o si la fiebre empeora o persiste por más de 3 días. Los pacientes que consuman ibuprofeno por tiempo prolongado deben realizarse periódicamente exámenes para evaluar las funciones renal, hepática, hematológica y cardiovascular. Manténgase fuera del alcance de los niños. Evite tomar este producto con el consumo excesivo de alcohol (3 o más bebidas al día). Pregunte a su médico antes de usar si usted está embarazada o lactando, se recomienda utilizarlo solo si es estrictamente necesario durante los dos primeros trimestres del embarazo o en la lactancia, está contraindicado durante el tercer trimestre del embarazo. Fertilidad: puede disminuir la fertilidad por efecto de la inhibición de la ciclooxigenasa y alteraciones en la ovulación. Efecto es reversible con la suspensión del tratamiento. Lactancia: no se recomienda el uso de ibuprofeno durante la lactancia debido al riesgo potencial de inhibir la síntesis de prostaglandinas en el neonato.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas: los pacientes que experimenten mareo, vértigo, alteraciones visuales u otros trastornos del sistema nervioso central mientras estén tomando ibuprofeno, deberán abstenerse de conducir o manejar maquinaria.

Reacciones adversas:

Efectos indeseables:

(Información obligatoria para profesionales de la salud únicamente)

Los siguientes efectos pueden estar asociados al ibuprofeno y están listados de acuerdo al sistema de órganos correspondiente:

- Trastornos de la sangre y sistema linfático:
Agranulocitosis, anemia. Raro: leucopenia. Muy raro: trombocitopenia, anemia aplásica, anemia hemolítica.
- Trastornos cardíacos:



Falla cardíaca, infarto de miocardio, angina de pecho. Muy raros: insuficiencia cardíaca.

- Trastornos del oído y del laberinto:

Vértigo. Frecuentes: Tinnitus. Poco frecuentes: alteraciones auditivas.

- Trastornos oculares:

Poco frecuentes: Alteraciones visuales. (Visión borrosa, disminución espontánea, disminución de la agudeza visual o cambios en la percepción del color que remiten de forma espontánea). Raro: ambliopía tóxica.

- Trastornos gastrointestinales:

Dolor abdominal, distensión abdominal, enfermedad de Crohn, colitis, constipación, diarrea, flatulencia, gastritis, ulceración en la boca, dolor abdominal alto. Frecuentes: dispepsia, pirosis, diarrea, náusea, vómito. Poco frecuentes: hemorragias (melenas, hematemesis) úlcera gástrica o duodenal. Raro: perforación gastrointestinal.

Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración:

Edema, hinchazón y edema periférico. Frecuentes: cansancio.

- Trastornos hepatobiliares:

Trastornos hepáticos, hepatitis. Raros: hepatotoxicidad, ictericia, alteración de la función.

- Trastornos del Sistema inmunológico:

Las reacciones anafilácticas o anafilactoides ocurren normalmente en pacientes con historia de hipersensibilidad al ácido acetilsalicílico y a otros antiinflamatorios no esteroideos.

Reacciones de hipersensibilidad: Frecuentes: exantemas y picores. Poco frecuentes: asma, rinitis, urticaria y reacciones alérgicas. Raras: broncoespasmo en pacientes predispuestos, disnea, angioedema. Muy raras: síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme y necrólisis epidérmica tóxica.

- Infecciones e infestaciones:

Meningitis aséptica, meningitis.

- Resultados de laboratorio:

Disminución en el hematocrito y disminución en la hemoglobina.

- Trastornos del sistema nervioso:

Mareo, accidente cerebrovascular. Frecuentes: cefalea. Muy raros: meningitis aséptica.

- Trastornos Psiquiátricos:

Nerviosismo. Poco frecuentes: somnolencia, insomnio, ligera inquietud. Raros: reacciones de tipo psicótico y depresión.

- Trastornos renales y urinarios:

Raros: Toxicidad renal, al igual que con otros AINEs, tras el tratamiento prolongado con ibuprofeno se ha observado en algunos casos: nefritis aguda intersticial con hematuria, proteinuria y ocasionalmente síndrome nefrótico, falla renal aguda, azoemia, hematuria, necrosis papilar renal.



- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinos:
Asma, broncoespasmo, disnea y sibilancias.
- Trastornos de la piel y tejido subcutáneo:
Edema angioneurótico, dermatitis bullosa, necrólisis epidérmica tóxica, eritema multiforme, edema facial, rash, rash máculo-papular, prurito, púrpura, síndrome de Stevens-Johnson y urticaria. Muy raros: eritema cutáneo.
- Trastornos Vasculares:
Raro: edema. Muy raro: Hipertensión.
- Trastornos musculo esqueléticos y del tejido conjuntivo:
Raro: rigidez de cuello.

Interacciones:

Se requiere precaución cuando el ibuprofeno se combina con inhibidores selectivos de la receptación de serotonina (ISRS) debido a un incremento en el riesgo de sangrado gastrointestinal.

Se debe tener precaución cuando el ibuprofeno se combina con litio, debido a un aumento de las concentraciones plasmáticas de litio.

Efecto potenciado de los anticoagulantes orales, debe controlarse el tiempo de protrombina durante la primera semana, así como prever un posible ajuste de dosis del anticoagulante en caso de tratamiento concomitante prolongado.

Los AINEs pueden reducir la eficacia de los antihipertensivos, incluidos los IECAS o betabloqueantes. El tratamiento conjunto con Inhibidores de la ECA puede asociarse al riesgo de insuficiencia renal aguda.

El ibuprofeno no se debe utilizar en asociación con otro antiinflamatorio, tanto esteroideo como no esteroideo, ya que puede aumentar el riesgo de reacciones adversas.

El ibuprofeno puede inhibir el efecto de dosis bajas de ácido acetil salicílico sobre la agregación plaquetaria en uso concomitante, sin embargo no se ha concluido.

El uso concomitante con baclofeno puede potenciar la toxicidad del baclofeno.

La administración con ciclosporina o tacrolimus puede aumentar el riesgo de nefrotoxicidad debido a la reducción de la síntesis renal de las prostaglandinas. En caso de administrarse concomitantemente, deberá vigilarse estrechamente la función renal.



La administración de ibuprofeno con resinas de intercambio iónico (colestiramina) produce disminución de la absorción del ibuprofeno con posible disminución de su efecto.

Se puede potenciar el efecto ulcerogénico tras la administración con corticoides.

Se ha encontrado en algunos casos un incremento de los niveles plasmáticos de digoxina, fenitoína y litio con la administración conjunta.

El ibuprofeno puede reducir la eficacia de los diuréticos tiazídicos y la furosemida, debido a una inhibición de la síntesis renal de prostaglandinas, por lo que se debe tener precaución en la terapia combinada.

El ibuprofeno puede en ocasiones aumentar la toxicidad del metotrexato.

La administración conjunta y hasta 12 días después de ibuprofeno y mifepristona puede disminuir teóricamente la eficacia de la mifepristona.

En pacientes con tratamiento en combinación con Pentoxifilina puede aumentar el riesgo de hemorragia, se recomienda monitorización.

La administración conjunta con probenecid o sufinpirazona podría provocar aumento de las concentraciones plasmáticas de ibuprofeno, podría requerir ajuste de dosis.

El uso concomitante con quinolonas en animales se ha evidenciado que puede aumentar el riesgo de convulsiones.

El uso conjunto con tacrina puede potenciar la toxicidad de la tacrina, con episodios de delirio.

La administración de ibuprofeno y trombolíticos podría aumentar la hemorragia.

En manejo conjunto con zidovudina se podría aumentar el riesgo de toxicidad sobre los hematíes a través de los efectos en reticulocitos, generando anemia grave una semanas después de la administración del AINE. Se requiere la vigilancia de valores hemáticos.

El consumo habitual de alcohol representa un riesgo aumentado de hemorragia gástrica, se debe evitar el uso con estos consumos.

Vía de administración:

Oral

**Dosificación y Grupo etario:**

Encuentre la dosis exacta en el siguiente cuadro. Si es posible, use el peso para dosificar, en caso contrario use la edad.

Peso (Kg)	Edad	Dosis
6 meses a 2 años		
5-7	6 a 11 meses	2.5 mL (50 mg)
8-11	12 a 24 meses	3.75 mL (75 mg)

Las dosis se pueden repetir cada 8 horas (Proporciona hasta 8 horas de alivio).

No exceder 3 dosis al día a menos que sea prescrito por el médico. Tomar con alimentos, si persiste el dolor por más de 5 días, fiebre por más de 3 días, o empeoran con otros síntomas se debe suspender y consultar. Insuficiencia renal, hepática o cardíaca: reducir la dosis. Administrar con precaución y con seguimiento médico.

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.
- Documento Local de Labeling (LLD), Versión 2.0, Agosto de 2018

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

Composición: Cada 5mL contiene 100mg de Ibuprofeno

Forma farmacéutica: Suspensión Oral



Indicaciones: Analgésico, antipirético

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al ibuprofeno a los salicilatos o antiinflamatorios no esteroideos. Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico. Reacciones alérgicas a los AINEs, úlcera péptica o duodenal, sangrado gastrointestinal o cualquier otro sangrado y antecedente de enfermedad ácido-péptica. Disfunción hepática severa. Tercer trimestre del embarazo. Insuficiencia renal grave (depuración de creatinina <30 ml/min). Falla cardíaca severa. Cirugía de derivación arterial coronaria (bypass coronario).

Precauciones y advertencias:

Consulte a su médico antes de usar si su niño no ha estado tomando líquidos, ha perdido una cantidad de líquidos debido a vómito continuo o diarrea.

Consulte a su médico para que evalúe el riesgo beneficio antes de administrar el medicamento si usted tiene: asma, enfermedad del corazón, hipertensión, insuficiencia cardíaca, enfermedad coronaria, arteriopatía periférica y/o enfermedad cerebrovascular no controladas, así mismo en pacientes con factores de riesgo cardiovascular conocidos, enfermedad renal, desordenes de la coagulación, alteraciones hematológicas, insuficiencia hepática, cirrosis o enfermedades del tracto gastrointestinal, en particular gastritis o úlcera gástrica o duodenal, colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn. Si Ud. ha sufrido una apoplejía o si está tomando otro antiinflamatorio no esteroideo (AINE). El uso concomitante con el ácido acetilsalicílico (ASA), anticoagulantes (por ejemplo warfarina), antiagregantes plaquetarios, corticoides orales o antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) incrementa el riesgo de ulcera gastrointestinal y sus complicaciones. Consulte con su médico si está consumiendo ácido acetilsalicílico o algún otro antiagregante plaquetario para la prevención de un infarto de miocardio (cardioprotector) o un accidente cerebrovascular (ACV) debido a que el ibuprofeno puede disminuir el beneficio del ácido acetilsalicílico. No se recomienda el uso simultáneo de dos antiinflamatorios tipo AINE, por tanto no se recomienda el consumo de ibuprofeno simultáneamente con medicamentos que contengan diclofenaco, naproxeno, nimesulida, ketoprofeno, meloxicam, celecoxib y similares.

Se han descrito reacciones cutáneas graves, algunas mortales en asociación con la utilización de AINEs. Los AINEs pueden enmascarar los síntomas de las infecciones. Se ha observado meningitis aséptica con el tratamiento de ibuprofeno, más probable en pacientes con lupus eritematoso sistémico, enfermedad del colágeno, y en pacientes sin patología crónica, se debe tener precaución. Suspenda la administración y consulte a su médico si nota una

Página 15 de 272

Acta No. 37 de 2018 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





reacción que incluya: enrojecimiento de la piel, rash, ampollas, si presenta vomito con sangre, sangre en las heces o heces negras, dolor de cabeza o dolor abdominal, algunas de estas reacciones pueden ser mortales. Los pacientes con antecedentes de alergia al ácido acetilsalicílico o a otros AINEs tienen mayor riesgo de ser alérgicos al ibuprofeno. En algunos pacientes se recomienda usar un medicamento adicional para disminuir el riesgo de ulceración y sangrado digestivos. El riesgo de ulceración y sangrado del tubo digestivo se incrementa con las dosis más altas o con el consumo simultáneo de dos AINEs por tanto se debe empezar el tratamiento con la dosis efectiva más baja. La administración continua a largo plazo puede incrementar el riesgo de eventos cardiovasculares y cerebrovasculares, así como mayor riesgo de daño de la función renal. El riesgo de daño renal con ibuprofeno se incrementa en pacientes deshidratados o que tengan alteración de la función renal, hepática o cardíaca, o que consuman ciertos medicamentos. Los efectos secundarios pueden ser minimizados con el uso de dosis bajas por cortos periodos de tiempo. Si usted tiene 60 años de edad o más consulte a su médico antes de utilizar, los pacientes de mayor edad tienen mayor riesgo de reacciones adversas más severas.

A menos que sea prescrito por un profesional del cuidado de la salud, detenga la administración y consulte si el dolor empeora o persiste por más de 5 días, o si la fiebre empeora o persiste por más de 3 días. Los pacientes que consuman ibuprofeno por tiempo prolongado deben realizarse periódicamente exámenes para evaluar las funciones renal, hepática, hematológica y cardiovascular. Manténgase fuera del alcance de los niños. Evite tomar este producto con el consumo excesivo de alcohol (3 o más bebidas al día). Pregunte a su médico antes de usar si usted está embarazada o lactando, se recomienda utilizarlo solo si es estrictamente necesario durante los dos primeros trimestres del embarazo o en la lactancia, está contraindicado durante el tercer trimestre del embarazo. Fertilidad: puede disminuir la fertilidad por efecto de la inhibición de la ciclooxigenasa y alteraciones en la ovulación. Efecto es reversible con la suspensión del tratamiento. Lactancia: no se recomienda el uso de ibuprofeno durante la lactancia debido al riesgo potencial de inhibir la síntesis de prostaglandinas en el neonato.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas: los pacientes que experimenten mareo, vértigo, alteraciones visuales u otros trastornos del sistema nervioso central mientras estén tomando ibuprofeno, deberán abstenerse de conducir o manejar maquinaria.

Reacciones adversas:



**Efectos indeseables:****(Información obligatoria para profesionales de la salud únicamente)**

Los siguientes efectos pueden estar asociados al ibuprofeno y están listados de acuerdo al sistema de órganos correspondiente:

- **Trastornos de la sangre y sistema linfático:**

Agranulocitosis, anemia. Raro: leucopenia. Muy raro: trombocitopenia, anemia aplásica, anemia hemolítica.

- **Trastornos cardíacos:**

Falla cardíaca, infarto de miocardio, angina de pecho. Muy raros: insuficiencia cardíaca.

- **Trastornos del oído y del laberinto:**

Vértigo. Frecuentes: Tinnitus. Poco frecuentes: alteraciones auditivas.

- **Trastornos oculares:**

Poco frecuentes: Alteraciones visuales. (Visión borrosa, disminución espontánea, disminución de la agudeza visual o cambios en la percepción del color que remiten de forma espontánea). Raro: ambliopía tóxica.

- **Trastornos gastrointestinales:**

Dolor abdominal, distensión abdominal, enfermedad de Crohn, colitis, constipación, diarrea, flatulencia, gastritis, ulceración en la boca, dolor abdominal alto. Frecuentes: dispepsia, pirosis, diarrea, náusea, vómito. Poco frecuentes: hemorragias (melenas, hematemesis) úlcera gástrica o duodenal. Raro: perforación gastrointestinal.

- **Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración:**

Edema, hinchazón y edema periférico. Frecuentes: cansancio.

- **Trastornos hepato biliares:**

Trastornos hepáticos, hepatitis. Raros: hepatotoxicidad, ictericia, alteración de la función.

- **Trastornos del Sistema inmunológico:**

Las reacciones anafilácticas o anafilactoides ocurren normalmente en pacientes con historia de hipersensibilidad al ácido acetilsalicílico y a otros antiinflamatorios no esteroideos.

Reacciones de hipersensibilidad: Frecuentes: exantemas y picores. Poco frecuentes: asma, rinitis, urticaria y reacciones alérgicas. Raras: broncoespasmo en pacientes predispuestos, disnea, angioedema. Muy raras: síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme y necrólisis epidérmica tóxica.

- **Infecciones e infestaciones:**

Meningitis aséptica, meningitis.

- **Resultados de laboratorio:**

Disminución en el hematocrito y disminución en la hemoglobina.



- **Trastornos del sistema nervioso:**

Mareo, accidente cerebrovascular. Frecuentes: cefalea. Muy raros: meningitis aséptica.

- **Trastornos Psiquiátricos:**

Nerviosismo. Poco frecuentes: somnolencia, insomnio, ligera inquietud. Raros: reacciones de tipo psicótico y depresión.

- **Trastornos renales y urinarios:**

Raros: Toxicidad renal, al igual que con otros AINEs, tras el tratamiento prolongado con ibuprofeno se ha observado en algunos casos: nefritis aguda intersticial con hematuria, proteinuria y ocasionalmente síndrome nefrótico, falla renal aguda, azoemia, hematuria, necrosis papilar renal.

- **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinos:**

Asma, broncoespasmo, disnea y sibilancias.

- **Trastornos de la piel y tejido subcutáneo:**

Edema angioneurótico, dermatitis bullosa, necrólisis epidérmica tóxica, eritema multiforme, edema facial, rash, rash máculo-papular, prurito, púrpura, síndrome de Stevens-Johnson y urticaria. Muy raros: eritema cutáneo.

- **Trastornos Vasculares:**

Raro: edema. Muy raro: Hipertensión.

- **Trastornos musculo esqueléticos y del tejido conjuntivo:**

Raro: rigidez de cuello.

Interacciones:

Se requiere precaución cuando el ibuprofeno se combina con inhibidores selectivos de la receptación de serotonina (ISRS) debido a un incremento en el riesgo de sangrado gastrointestinal.

Se debe tener precaución cuando el ibuprofeno se combina con litio, debido a un aumento de las concentraciones plasmáticas de litio.

Efecto potenciado de los anticoagulantes orales, debe controlarse el tiempo de protrombina durante la primera semana, así como prever un posible ajuste de dosis del anticoagulante en caso de tratamiento concomitante prolongado.

Los AINEs pueden reducir la eficacia de los antihipertensivos, incluidos los IECAS o betabloqueantes. El tratamiento conjunto con Inhibidores de la ECA puede asociarse al riesgo de insuficiencia renal aguda.

El ibuprofeno no se debe utilizar en asociación con otro antiinflamatorio, tanto esteroideo como no esteroideo, ya que puede aumentar el riesgo de reacciones adversas.



El ibuprofeno puede inhibir el efecto de dosis bajas de ácido acetil salicílico sobre la agregación plaquetaria en uso concomitante, sin embargo no se ha concluido.

El uso concomitante con baclofeno puede potenciar la toxicidad del baclofeno.

La administración con ciclosporina o tacrolimus puede aumentar el riesgo de nefrotoxicidad debido a la reducción de la síntesis renal de las prostaglandinas. En caso de administrarse concomitantemente, deberá vigilarse estrechamente la función renal.

La administración de ibuprofeno con resinas de intercambio iónico (colestiramina) produce disminución de la absorción del ibuprofeno con posible disminución de su efecto.

Se puede potenciar el efecto ulcerogénico tras la administración con corticoides.

Se ha encontrado en algunos casos un incremento de los niveles plasmáticos de digoxina, fenitoína y litio con la administración conjunta.

El ibuprofeno puede reducir la eficacia de los diuréticos tiazídicos y la furosemida, debido a una inhibición de la síntesis renal de prostaglandinas, por lo que se debe tener precaución en la terapia combinada.

El ibuprofeno puede en ocasiones aumentar la toxicidad del metotrexato.

La administración conjunta y hasta 12 días después de ibuprofeno y mifepristona puede disminuir teóricamente la eficacia de la mifepristona.

En pacientes con tratamiento en combinación con Pentoxifilina puede aumentar el riesgo de hemorragia, se recomienda monitorización.

La administración conjunta con probenecid o sufinpirazona podría provocar aumento de las concentraciones plasmáticas de ibuprofeno, podría requerir ajuste de dosis.

El uso concomitante con quinolonas en animales se ha evidenciado que puede aumentar el riesgo de convulsiones.

El uso conjunto con tacrina puede potenciar la toxicidad de la tacrina, con episodios de delirio.



La administración de ibuprofeno y trombolíticos podría aumentar la hemorragia.

En manejo conjunto con zidovudina se podría aumentar el riesgo de toxicidad sobre los hematíes a través de los efectos en reticulocitos, generando anemia grave una semana después de la administración del AINE. Se requiere la vigilancia de valores hemáticos.

El consumo habitual de alcohol representa un riesgo aumentado de hemorragia gástrica, se debe evitar el uso con estos consumos.

Vía de administración:
Oral

Dosificación y Grupo etario:

La dosis recomendada es de 5-10 mg/kg por toma máximo 3 tomas al día que corresponde aproximadamente al siguiente cuadro. Si es posible, use el peso para dosificar, en caso contrario use la edad. Se recomienda iniciar con la dosis más baja.

Peso (Kg)	Edad	Dosis
6 meses a 2 años		
5-7	6 a 11 meses	2.5 mL (50 mg)
8-11	12 a 24 meses	3.75 mL (75 mg)
Mayores de 2 años		
12-15	2-3 años	5 mL (100 mg)
16-21	4-5 años	7.5 mL (150 mg)
22-26	6-8 años	10 mL (200 mg)
27-32	9-10 años	12.5 mL (250 mg)
33-43	11-12 años	15 mL (300 mg)

Las dosis se pueden repetir cada 8 horas (Proporciona hasta 8 horas de alivio). No exceder 3 dosis al día a menos que sea prescrito por el médico. Tomar con alimentos, si persiste el dolor por más de 5 días, fiebre por más de 3 días, o empeoran con otros síntomas se debe suspender y consultar. Insuficiencia renal, hepática o cardíaca: reducir la dosis. Administrar con precaución y con seguimiento médico.

Condición de venta: Venta Libre

Norma farmacológica: 5.2.0.0.N10



Adicionalmente, la Sala considera que el Documento Local de Labeling (LLD), debe presentarse junto con la solicitud de registro sanitario ajustado al presente concepto.

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

3.1.3.3. DUTAZ

Expediente : 20132267
Radicado : 2017118853 / 20181050014
Fecha : 15/03/2018
Interesado : Laboratorios Legrand S.A.

Composición: Cada cápsula blanda contiene 0.5mg de Dutasteride

Forma farmacéutica: Cápsula blanda

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018001591 emitido mediante Acta No. 04 de 2017, numeral 3.1.3.1, en el sentido de modificar las indicaciones con el fin de continuar con el proceso de aprobación de la evaluación farmacológica para el producto de la referencia.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza el trámite de la referencia por cuanto se encuentra a la espera de la respuesta al concepto del Acta No. 14 de 2018 SEM, numeral 3.3.1., teniendo en cuenta que para este grupo terapéutico se esta realizando un análisis del balance riesgo beneficio en la indicación alopecia androgénica como se menciona en el Acta.

3.1.4. EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA DE NUEVA ASOCIACIÓN

3.1.4.1 TRIMBOW

Expediente : 20151220
Radicado : 20181189145
Fecha : 17/09/2018
Interesado : Amarey Nova Medical S.A.



Composición:

Cada actuación nominal medida suministra 100mcg de Beclometasona dipropionato anhidra + 6mcg de Fumarato de Formoterol dihidratado + 12.5mcg de Bromuro de Glicopirronio

Forma farmacéutica:

Solución para inhalación en envase a presión

Indicaciones:

El tratamiento regular con estos tres principios activos ayuda a aliviar y prevenir síntomas tales como la dificultad para respirar, las sibilancias y la tos en los pacientes adultos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Trimbow puede reducir las exacerbaciones (empeoramientos) de los síntomas de la EPOC. La EPOC es una enfermedad grave de evolución larga en la que las vías respiratorias se bloquean y los sacos aéreos del interior de los pulmones se dañan, provocando dificultad para respirar.

Contraindicaciones:

Si es alérgico al dipropionato de beclometasona, al fumarato de formoterol dihidrato, al glicopirronio o a alguno de los demás componentes de este medicamento

Precauciones y advertencias:

Trimbow se utiliza como tratamiento de mantenimiento de la EPOC. No use este medicamento para tratar una crisis repentina de dificultad para respirar o sibilancias.

Si su respiración empeora:

Si justo después de inhalar el medicamento presenta un empeoramiento de la dificultad para respirar o las sibilancias (respiraciones con un sonido silbante), interrumpa el tratamiento con el inhalador de Trimbow y utilice en seguida su inhalador “de rescate” de acción rápida. Debe ponerse en contacto con su médico de inmediato. Su médico evaluará sus síntomas y, si es necesario, puede que le cambie el tratamiento.

Si la EPOC empeora:

Si sus síntomas empeoran o son difíciles de controlar (p. ej., si está utilizando otro inhalador “de rescate” con mayor frecuencia) o si su inhalador “de rescate” no mejora sus síntomas, acuda a su médico inmediatamente. Es posible que la EPOC esté empeorando y su médico tenga que recetarle un tratamiento diferente.



Reacciones adversas:

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Existe un riesgo de empeoramiento de la dificultad para respirar y las sibilancias inmediatamente después de usar Trimbow, lo que se conoce como broncoespasmo paradójico (puede afectar hasta a 1 de cada 1.000 personas). Si esto ocurre, debe interrumpir el tratamiento con Trimbow y usar sin demora su inhalador “de rescate” de acción rápida para tratar la dificultad para respirar y las sibilancias.

Debe ponerse en contacto con su médico de inmediato.

Informe a su médico inmediatamente

- Si experimenta reacciones alérgicas como alergias cutáneas, ronchas, picor en la piel, erupción cutánea (puede afectar hasta 1 de cada 100 personas), enrojecimiento de la piel, hinchazón de la piel o las membranas mucosas, especialmente de los ojos, la cara, los labios y la garganta (puede afectar hasta 1 de cada 1.000 personas).
- Si experimenta dolor o molestias en los ojos, visión borrosa transitoria, halos visuales o imágenes coloreadas asociadas a ojos rojos. Estos pueden ser signos de una crisis aguda de glaucoma de ángulo estrecho (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas).

Informe a su médico si nota cualquiera de los siguientes síntomas durante el uso de trimbow, ya que pueden ser debidos a una infección pulmonar (puede afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- Fiebre o escalofríos
- Aumento de la producción de moco, cambio en el color del moco
- Aumento de la tos o de la dificultad para respirar

Los posibles efectos adversos se enumeran a continuación de acuerdo con su frecuencia.

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- Dolor de garganta
- Secreción o congestión nasal y estornudos
- Infecciones por hongos de la boca. Enjuagarse la boca o hacer gárgaras con agua y cepillarse los dientes inmediatamente después de la inhalación puede ayudar a prevenir estos efectos adversos



- Ronquera
- Dolor de cabeza
- Infección del tracto urinario

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- Gripe
- Inflamación de los senos paranasales
- Picor, secreción u obstrucción nasal
- Infecciones por hongos de la garganta o del conducto alimenticio (esófago)
- Infecciones por hongos de la vagina
- Agitación
- Temblor
- Mareo
- Anomalías o reducción del sentido del gusto
- Entumecimiento
- Inflamación del oído
- Latido cardíaco irregular
- Cambios en el electrocardiograma (trazado cardíaco)
- Latido cardíaco inusualmente rápido y trastornos del ritmo cardíaco
- Palpitaciones (sensación de latido anómalo del corazón)
- Enrojecimiento de la cara
- Aumento del flujo sanguíneo a algunos tejidos del organismo
- Tos y tos productiva
- Irritación de la garganta
- Sangrado por la nariz
- Sequedad de boca
- Diarrea
- Dificultades para tragar
- Náuseas
- Estómago revuelto
- Malestar estomacal después de las comidas
- Sensación de quemazón en los labios
- Caries
- Erupción cutánea, ronchas, picor en la piel
- Aumento de la sudoración
- Calambres musculares y dolor en los músculos
- Dolor en brazos o piernas
- Dolor en los músculos, huesos o articulaciones del pecho
- Micción dolorosa y frecuente
- Dificultad y dolor al orinar



- Cansancio y debilidad
- Descenso de los niveles de algunos componentes de la sangre: de ciertos glóbulos blancos llamados granulocitos, de potasio o de cortisol
- Aumento de los niveles de algunos componentes de la sangre: glucosa, proteína C reactiva, número de plaquetas, insulina, ácidos grasos libres o cetonas

Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas):

- Infecciones por hongos en el pecho
- Disminución del apetito
- Trastornos del sueño (dormir poco o demasiado)
- Dolor opresivo en el pecho
- Sensación de omisión de un latido cardíaco, latido cardíaco inusualmente lento
- Derrame de sangre de un vaso sanguíneo a los tejidos que lo rodean
- Aumento o disminución de la presión arterial
- Dolor en la parte posterior de la boca y la garganta
- Inflamación de los riñones

Muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas):

- Nivel bajo del número de ciertas células de la sangre llamadas plaquetas
- Sensación de ahogo o de dificultad para respirar
- Hinchazón de las manos y los pies
- Retraso del crecimiento en niños y adolescentes

El uso de corticoesteroides inhalados en dosis altas durante un periodo de tiempo prolongado puede causar, en casos muy raros, efectos en el organismo:

- Problemas en el funcionamiento de las glándulas suprarrenales (supresión adrenal)
- Disminución de la densidad mineral ósea (adelgazamiento de los huesos)
- Enturbiamiento de la lente ocular (catarata)

Trimbow no contiene un corticoesteroide inhalado en dosis altas, pero es posible que su médico desee medir sus niveles de cortisol en la sangre de vez en cuando.

Los siguientes efectos adversos también pueden producirse cuando se utilizan corticoesteroides inhalados en dosis altas durante un periodo de tiempo prolongado, pero en la actualidad su frecuencia no es conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

- Depresión
- Sensación de preocupación, nerviosismo, sobreexcitación o irritabilidad



Estos efectos son más probables en los niños.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Interacciones:

Otros medicamentos y Trimbow

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento. Esto incluye los medicamentos similares a Trimbow utilizados para su enfermedad pulmonar.

Algunos medicamentos pueden aumentar los efectos de Trimbow, por lo que su médico le hará controles minuciosos si está tomando estos medicamentos (incluidos algunos para el VIH: ritonavir, cobicistat).

No utilice este medicamento con un medicamento betabloqueante (utilizado para tratar ciertos problemas de corazón tales como angina de pecho o para reducir la presión arterial) a menos que su médico haya escogido un betabloqueante que no afecte a su respiración. Los betabloqueantes (incluidos los betabloqueantes en colirio) pueden reducir los efectos del formoterol o hacerlos desaparecer por completo. Por otro lado, el uso de otros medicamentos beta2 agonistas (que actúan del mismo modo que el formoterol) puede aumentar los efectos del formoterol.

El uso conjunto de Trimbow con:

- Medicamentos para tratar:

- ritmos cardíacos anómalos (quinidina, disopiramida, procainamida),
- reacciones alérgicas (antihistamínicos),
- los síntomas de la depresión o los trastornos mentales como los inhibidores de la monoamino oxidasa (p. ej., fenelzina e isocarboxazida), antidepresivos tricíclicos (p. ej., amitriptilina e imipramina) y fenotiazinas puede causar algunos cambios en el electrocardiograma (ECG, trazado cardíaco). También pueden aumentar el riesgo de alteraciones del ritmo cardíaco (arritmias ventriculares).

- medicamentos para tratar la enfermedad de Parkinson (levodopa), medicamentos para tratar una glándula tiroides hipoactiva (levotiroxina), medicamentos que contienen oxitocina (que causa contracciones uterinas) y el alcohol puede aumentar



las posibilidades de que se produzcan efectos adversos del formoterol sobre el corazón.

- Inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO), incluidos medicamentos con propiedades similares como la furazolidona y la procarbazona, utilizados para tratar trastornos mentales, puede causar un aumento de la presión arterial.
- Medicamentos para tratar las enfermedades cardíacas (digoxina) puede causar un descenso de los niveles de potasio en la sangre. Esto puede aumentar la probabilidad de que se produzcan ritmos cardíacos anómalos.
- Otros medicamentos utilizados para tratar la EPOC (Teofilina, aminofilina o corticosteroides) y diuréticos también puede causar una caída de los niveles de potasio.
- Algunos anestésicos puede aumentar el riesgo de que se produzcan ritmos cardíacos anómalos.
- disulfiram, un medicamento utilizado en el tratamiento de las personas con alcoholismo (problemas con el alcohol) o metronidazol, un antibiótico para tratar infecciones en su organismo puede causar efectos adversos (p. ej., náuseas, vómitos, dolor de estómago) debido a la pequeña cantidad de alcohol que contiene Trimbow

Vía de administración:
Inhalatoria

Dosificación y Grupo etario:

La dosis recomendada es dos dosis por la mañana y dos dosis por la noche.
Si cree que el medicamento no está resultando muy eficaz, consulte a su médico.
Si ha estado utilizando otro inhalador que contenía dipropionato de beclometasona con anterioridad, consulte a su médico, ya que la dosis eficaz de dipropionato de beclometasona de Trimbow para el tratamiento de la EPOC puede ser inferior a la de otros inhaladores.

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

Página 27 de 272

Acta No. 37 de 2018 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Inserto allegado mediante radicado No. 20181189145

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

-Debe presentar los resultados completos tabulados durante todo el curso hasta la semana 52 del estudio “Triple-5” (“TRILOGY” CCD-1207-PR-0091) que permita evaluar la posible utilidad del medicamento, dado que es para uso prolongado.

-También le solicita información completa del estudio “Triple-8” (“TRIBUTE”).

-Explicación sobre el impacto clínico de la ausencia de diferencias estadísticas en la variable TDI en la semana 26 (“índice transicional de disnea”).

-Justificar por qué no utilizó como comparador la asociación en Glicopirronio+Formoterol en los estudios triple 5 y triple 6 (“TRINITY”).

Adicionalmente, la Sala le recuerda al interesado que la indicación debe estar acorde con las características de los estudios soportes y el estado del arte.

3.1.4.2 ACETATO DE NORETINDRONA 1 mg + ETINILESTRADIOL 20 mcg

Expediente : 20151670
Radicado : 20181195046
Fecha : 24/09/2018
Interesado : Procaps S.A.

Composición:

Cada capsula blanda contiene 1mg de Acetato de noretindrona + 20mcg de Etinilestradiol + 75mg de Fumarato ferroso

Forma farmacéutica:
Cápsula Blanda

Indicaciones: Anticonceptivo oral

Contraindicaciones:

Está contraindicado en mujeres que se sepa que tienen las siguientes condiciones:

-Un alto riesgo de enfermedades trombóticas arteriales o venosas. Los ejemplos incluyen mujeres que son conocidas por:

- Fumar, si tienen más de 35 años.
 - Tienen trombosis venosa profunda o embolia pulmonar, ahora o en el pasado.
 - Tiene hipercoagulopatías heredadas o adquiridas.
 - Tiene enfermedad cerebrovascular.
 - Tiene enfermedad arterial coronaria.
 - Tiene enfermedades del corazón trombogénicas valvulares o trombogénicas (por ejemplo, endocarditis bacteriana subaguda con valvulopatía o fibrilación auricular).
 - Tenga hipertensión no controlada.
 - Tenga diabetes mellitus con enfermedad vascular.
 - Tenga dolores de cabeza con síntomas neurológicos focales o tenga migrañas con aura.
 - Mujeres mayores de 35 años con migrañas.
- Tumores hepáticos, enfermedad benigna o maligna o hepática.
- Sangrado uterino anormal no diagnosticado.
- Embarazo, porque no hay motivo para usar AOC durante el embarazo.
- Cáncer de mama u otro cáncer sensible a estrógeno o progestina, ahora o en el pasado.
- Uso de combinaciones de medicamentos contra la hepatitis C que contienen ombitasvir / paritaprevir / ritonavir, con dasabuvir o sin este, debido a la posibilidad de elevaciones de ALT

Precauciones y advertencias:

Trastornos trombóticos y otros problemas vasculares

Suspenda su uso:

Si ocurre un evento trombótico arterial o evento tromboembólico venoso (TEV).

Si hay pérdida de visión inexplicable, proptosis, diplopía, papiledema o lesiones vasculares retinianas. Evalúe la trombosis venosa de la retina inmediatamente.

Si es posible, suspenda Acetato de noretindrona 1 mg + Etinilestradiol 20 mcg al menos 4 semanas antes y durante 2 semanas después de una cirugía mayor u otras cirugías que se sabe que tienen un riesgo elevado de TEV y durante la siguiente inmovilización prolongada.

Comience Acetato de noretindrona 1 mg + Etinilestradiol 20 mcg no antes de las 4 semanas después del parto, en mujeres que no estén amamantando. El riesgo de TEV posparto disminuye después de la tercera semana posparto, mientras que el riesgo de ovulación aumenta después de la tercera semana posparto.

El uso de ACO aumenta el riesgo de TEV. Sin embargo, el embarazo aumenta el riesgo de TEV tanto o más que el uso de ACO. El riesgo de TEV en mujeres que usan

Página 29 de 272

Acta No. 37 de 2018 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



ACO es de 3 a 9 casos por 10,000 años-mujer. El riesgo de TEV es mayor durante el primer año de uso de un ACO y al reiniciar la anticoncepción oral después de un descanso de 4 semanas o más. El riesgo de enfermedad tromboembólica debido a los ACO desaparece gradualmente después de suspender el uso de ACO.

El uso de ACO también aumenta el riesgo de trombosis arteriales, como apoplejías e infartos de miocardio, especialmente en mujeres con otros factores de riesgo para estos eventos. Se ha demostrado que los ACO aumentan los riesgos relativos y atribuibles de los eventos cerebrovasculares (accidentes cerebrovasculares trombóticos y hemorrágicos). Este riesgo aumenta con la edad, particularmente en mujeres mayores de 35 años que fuman.

Use los ACO con precaución en mujeres con factores de riesgo de enfermedad cardiovascular.

Enfermedad hepática

Alteración de la función hepática:

No use Acetato de noretindrona 1 mg + Etinilestradiol 20 mcg en mujeres con enfermedad hepática, como hepatitis viral aguda o cirrosis hepática grave (descompensada). Las alteraciones agudas o crónicas de la función hepática pueden requerir la interrupción del uso de ACO hasta que los marcadores de la función hepática vuelvan a la normalidad y se haya excluido la causalidad de los ACO. Suspender Acetato de noretindrona 1 mg + Etinilestradiol 20 mcg si desarrolla ictericia.

Tumores del hígado

Acetato de noretindrona 1 mg + Etinilestradiol 20 mcg está contraindicado en mujeres con tumores hepáticos benignos y malignos. Los adenomas hepáticos están asociados con el uso de ACO. Una estimación del riesgo atribuible es de 3,3 casos por cada 100.000 usuarios de ACO. La ruptura de los adenomas hepáticos puede causar la muerte por hemorragia intraabdominal.

Los estudios han demostrado un mayor riesgo de desarrollar carcinoma hepatocelular en usuarios de ACO a largo plazo (> 8 años). Sin embargo, el riesgo de cánceres de hígado en los usuarios de AOC es menos de un caso por cada millón de usuarios.

Riesgo de elevación de la enzima hepática con tratamiento concomitante de hepatitis C

Durante los ensayos clínicos con el régimen combinado de Hepatitis C que contiene ombitasvir / paritaprevir / ritonavir, con o sin dasabuvir, las elevaciones de ALT superiores a 5 veces el límite superior de la normalidad (ULN), incluyendo algunos casos mayores de 20 veces el LSN, fueron significativamente más frecuente en





mujeres que usan medicamentos que contienen etinilestradiol, como los ACO. Suspenda Acetato de noretindrona 1 mg + Etinilestradiol 20 mcg antes de comenzar la terapia con el régimen de combinación de medicamentos ombitasvir / paritaprevir / ritonavir, con o sin dasabuvir. Acetato de noretindrona 1 mg + Etinilestradiol 20 mcg puede reiniciarse aproximadamente 2 semanas después de completar el tratamiento con el régimen de combinación de medicamentos contra la Hepatitis C.

Presión arterial alta

Acetato de noretindrona 1 mg + Etinilestradiol 20 mcg está contraindicado en mujeres con hipertensión no controlada o hipertensión con enfermedad vascular. Para las mujeres con hipertensión bien controlada, controle la presión arterial y suspenda Acetato de noretindrona 1 mg + Etinilestradiol 20 mcg si la presión arterial aumenta significativamente.

Se ha informado un aumento en la presión sanguínea en mujeres que toman ACO, y este aumento es más probable en mujeres mayores con una duración de uso prolongada. La incidencia de hipertensión aumenta con concentraciones crecientes de progestina.

Enfermedad de la vesícula biliar

Los estudios sugieren un pequeño aumento del riesgo relativo de desarrollar enfermedad de la vesícula biliar entre los usuarios de ACO. El uso de ACO puede empeorar la enfermedad de la vesícula biliar existente. Un historial de colestasis relacionada con ACO predice un aumento del riesgo con el posterior uso de ACO. Las mujeres con antecedentes de colestasis relacionada con el embarazo pueden estar en mayor riesgo de colestasis relacionada con ACO.

Carbohidratos y efectos metabólicos de lípidos

Controle cuidadosamente a las mujeres prediabéticas y diabéticas que toman Acetato de noretindrona 1 mg + Etinilestradiol 20 mcg. Los ACO pueden disminuir la tolerancia a la glucosa. Considere un método anticonceptivo alternativo para mujeres con dislipidemias no controladas. Una pequeña proporción de mujeres tendrá cambios adversos de lípidos mientras toman ACO.

Las mujeres con hipertrigliceridemia, o antecedentes familiares de las mismas, pueden tener un mayor riesgo de pancreatitis cuando usan ACO.

Cefalea

Si una mujer que toma Acetato de noretindrona 1 mg + Etinilestradiol 20 mcg desarrolla nuevas cefaleas que son recurrentes, persistentes o graves, evalúe la causa y descontinúe Acetato de noretindrona 1 mg + Etinilestradiol 20 mcg si está indicado.

Considerar la interrupción de Acetato de noretindrona 1 mg + Etinilestradiol 20 mcg en el caso de aumento de la frecuencia o gravedad de la migraña durante el uso de ACO (que puede ser prodrómica de un evento cerebrovascular).

Irregularidades sangrantes y amenorrea

Sangrado y manchas no programadas:

A veces, en pacientes con ACO, se producen hemorragias y manchas no programadas (intracíclicas), especialmente durante los primeros tres meses de uso. Si el sangrado persiste u ocurre después de ciclos previamente regulares, verifique si hay causas tales como embarazo o malignidad. Si se excluyen la patología y el embarazo, las irregularidades hemorrágicas pueden resolverse con el tiempo o con un cambio en un producto anticonceptivo diferente.

Amenorrea y Oligomenorrea

Las mujeres que usan Acetato de noretindrona 1 mg + Etinilestradiol 20 mcg pueden experimentar ausencia de hemorragia por privación, incluso si no están embarazadas.

Algunas mujeres pueden experimentar amenorrea u oligomenorrea después de la interrupción de los AOC, especialmente cuando tal condición era preexistente.

Si el sangrado programado (extracción) no ocurre, considere la posibilidad de un embarazo. Si el paciente no cumplió con el programa de dosificación prescrito (omitó una o más tabletas activas o comenzó a tomarlas un día después de lo que debería), considere la posibilidad de embarazo en el momento del primer período omitido y tome las medidas de diagnóstico adecuadas. Si el paciente se ha adherido al régimen prescrito y falta dos períodos consecutivos, descarte el embarazo.

Uso antes o durante el embarazo temprano

Numerosos estudios epidemiológicos han revelado que no existe un mayor riesgo de defectos de nacimiento en mujeres que han usado anticonceptivos orales antes del embarazo. Los estudios tampoco sugieren un efecto teratogénico, particularmente en lo que se refiere a anomalías cardíacas y defectos de reducción de extremidades, cuando los anticonceptivos orales se toman inadvertidamente durante el embarazo temprano. Suspender el uso de Acetato de noretindrona 1 mg + Etinilestradiol 20 mcg si se confirma el embarazo.

La administración de ACO para inducir hemorragia por privación no se debe utilizar como prueba para el embarazo.

Depresión

Observe cuidadosamente a las mujeres con antecedentes de depresión y suspenda Acetato de noretindrona 1 mg + Etinilestradiol 20 mcg si la depresión vuelve a ser grave.

Carcinoma de la mama y el cuello uterino

Acetato de noretindrona 1 mg + Etinilestradiol 20 mcg está contraindicado en mujeres que actualmente tienen o han tenido cáncer de seno porque el cáncer de mama es hormonalmente sensible. Existe evidencia sustancial de que los ACO no aumentan la incidencia de cáncer de mama. Aunque algunos estudios anteriores han sugerido que los ACO pueden aumentar la incidencia de cáncer de mama, estudios más recientes no han confirmado tales hallazgos. Algunos estudios sugieren que los ACO están asociados con un aumento en el riesgo de cáncer cervical o neoplasia intraepitelial. Sin embargo, existe controversia sobre hasta qué punto estos hallazgos pueden deberse a diferencias en el comportamiento sexual y otros factores.

Efecto en la unión de globulinas:

El componente estrogénico de los ACO puede aumentar las concentraciones séricas de globulina fijadora de tiroxina, globulina transportadora de hormonas sexuales y globulina fijadora de cortisol. Puede ser necesario aumentar la dosis de reemplazo de hormona tiroidea o cortisol.

Monitoreo:

Una mujer que está tomando ACO debe tener una visita anual con su proveedor de atención médica para un control de la presión arterial y para otros cuidados de la salud indicados.

Angioedema hereditario:

En mujeres con angioedema hereditario, los estrógenos exógenos pueden inducir o exacerbar los síntomas de angioedema.

Cloasma:

El cloasma puede ocurrir ocasionalmente, especialmente en mujeres con antecedentes de cloasma gravídico. Las mujeres con tendencia al cloasma deben evitar la exposición al sol o a la radiación ultravioleta mientras toman Acetato de noretindrona 1 mg + Etinilestradiol 20 mcg.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas comunmente reportadas por los usuarios de COC son:

- ☐ Sangrado uterino irregular
- ☐ Náusea
- ☐ Sensibilidad mamaria
- ☐ Cefalea.

Experiencia en ensayos clínicos:

Debido a que los ensayos clínicos se realizan 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 fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

Los datos presentados en esta sección provienen de un ensayo clínico realizado con un régimen de 24 días de acetato de noretindrona 1 mg / etinilestradiol 0,020 mg comprimidos. Acetato de noretindrona 1 mg + Etinilestradiol 20 mcg es bioequivalente a estos comprimidos de acetato de noretindrona / etinilestradiol.

Reacciones adversas frecuentes ($\geq 2\%$ de todos los sujetos) : las reacciones adversas más comunes informadas por al menos 2% de las 743 mujeres que usaron tabletas de acetato de noretindrona / etinilestradiol fueron las siguientes, en orden decreciente de incidencia: cefalea (6.3%) , candidiasis vaginal (6.1%), náuseas (4.6%), cólicos menstruales (4.4%), sensibilidad mamaria (3.4%), vaginitis bacteriana (3.1%), frotis cervical anormal (3.1%), acné (2.7%), oscilaciones en el estado de ánimo (2.2%) y ganancia de peso (2.0%).

Reacciones adversas que conducen a suspender el estudio: Entre las 743 mujeres que usaron tabletas de acetato de noretindrona/etinilestradiol, 46 mujeres (6,2%) se retiraron debido a un evento adverso. Los eventos adversos que ocurrieron en 3 o más sujetos que llevaron a la interrupción del tratamiento fueron, en orden decreciente: sangrado anormal o irregular (1.3%), náuseas (0.8%), cólicos menstruales (0.5%) y aumento de la presión arterial (0.4%).

Experiencia posterior a la comercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación de un régimen de acetato de noretindrona 1 mg / etinilestradiol 0,020 mg comprimidos. Debido a que estas reacciones se informan voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar con fiabilidad su frecuencia o evaluar una relación causal con la exposición al fármaco.

- Trastornos vasculares: trombosis / embolia (arteria coronaria, pulmonar, cerebral, vena profunda).
- Trastornos hepatobiliares: colelitiasis, colecistitis, adenoma hepático, hemangioma de hígado.
- Trastornos del sistema inmunitario: reacción de hipersensibilidad.
- Trastornos cutáneos y subcutáneos: alopecia, erupción cutánea (generalizada y alérgica), prurito, decoloración de la piel.
- Trastornos gastrointestinales: náuseas, vómitos, dolor abdominal.
- Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: mialgia.

- Trastornos oculares: visión borrosa, discapacidad visual, adelgazamiento de la córnea, cambio en la curvatura corneal (abrupta).
- Infecciones e infestaciones: infección por hongos, infección vaginal.
- Investigaciones: cambio de peso o apetito (aumento o disminución), fatiga, malestar, edema periférico, aumento de la presión arterial.
- Trastornos del sistema nervioso: dolor de cabeza, mareos, migraña, pérdida del conocimiento.
- Trastornos psiquiátricos: cambios de humor, depresión, insomnio, ansiedad, ideación suicida, ataque de pánico, cambios en la libido.
- Trastornos renales y urinarios: síndrome similar a la cistitis.
- Sistema reproductivo y trastornos mamarios: cambios en los senos (sensibilidad, dolor, agrandamiento y secreción), síndrome premenstrual, dismenorrea.
- Cardiovascular: dolor de pecho, palpitaciones, taquicardia, infarto de miocardio.

Interacciones:

Consulte la etiqueta del medicamento usado simultáneamente para obtener más información sobre las interacciones con los ACO o la posibilidad de alteraciones enzimáticas.

Efectos de otras drogas en anticonceptivos orales combinados

Sustancias que disminuyen la eficacia de los ACO: Los medicamentos o productos herbales que inducen ciertas enzimas, incluido el citocromo P450 3A4 (CYP3A4), pueden disminuir la efectividad de los ACO o aumentar el sangrado intermenstrual. Algunos medicamentos o productos herbales que pueden disminuir la efectividad de los anticonceptivos hormonales incluyen fenitoína, barbitúricos, carbamazepina, bosentán, felbamato, griseofulvina, oxcarbazepina, rifampicina, topiramato y productos que contienen hierba de San Juan. Las interacciones entre los anticonceptivos orales y otros medicamentos pueden provocar hemorragia intercurrente y / o falla anticonceptiva. Aconseje a las mujeres que utilicen un método anticonceptivo alternativo o un método de respaldo cuando se usan inductores enzimáticos con ACO y que continúen con la anticoncepción de respaldo durante 28 días después de discontinuar el inductor de la enzima para garantizar la confiabilidad anticonceptiva.

Sustancias que aumentan las concentraciones plasmáticas de ACO: la administración conjunta de atorvastatina y ciertos AOC que contienen etinilestradiol aumentan los valores de AUC para el etinilestradiol en aproximadamente un 20%. El ácido ascórbico y el paracetamol pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de etinilestradiol, posiblemente por inhibición de la conjugación. Los inhibidores de CYP3A4 como itraconazol o ketoconazol pueden aumentar las concentraciones de la hormona en plasma.



Inhibidores de la proteasa del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) / virus de la hepatitis C (VHC) e inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos: Se han observado cambios significativos (aumento o disminución) en las concentraciones plasmáticas de estrógeno y progestina en algunos casos de administración conjunta con VIH / Inhibidores de la proteasa HCV o con inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos.

Antibióticos: ha habido informes de embarazo mientras se toman anticonceptivos hormonales y antibióticos, pero los estudios clínicos farmacocinéticos no han demostrado efectos consistentes de los antibióticos en las concentraciones plasmáticas de esteroides sintéticos.

Efectos de los anticonceptivos orales combinados en otras drogas: Los ACO que contienen etinilestradiol pueden inhibir el metabolismo de otros compuestos. Se ha demostrado que los ACO disminuyen significativamente las concentraciones plasmáticas de lamotrigina, probablemente debido a la inducción de la glucuronidación de lamotrigina. Esto puede reducir el control de las convulsiones; por lo tanto, pueden ser necesarios ajustes de dosis de lamotrigina.

Las mujeres en terapia de reemplazo de hormona tiroidea pueden necesitar mayores dosis de hormona tiroidea porque la concentración sérica de globulina fijadora de tiroides aumenta con el uso de ACO.

Uso concomitante con la terapia combinada de VHC: elevación de la enzima hepática
No coadministre Acetato de noretindrona 1 mg + Etinilestradiol 20 mcg con combinaciones de medicamentos contra el VHC que contengan ombitasvir / paritaprevir / ritonavir, con dasabuvir o sin este, debido a la posibilidad de elevaciones de ALT.

Interferencia con pruebas de laboratorio

El uso de esteroides anticonceptivos puede influir en los resultados de ciertas pruebas de laboratorio, como factores de coagulación, lípidos, tolerancia a la glucosa y proteínas de unión.

Vía de administración:

Oral

Dosificación y Grupo etario:

Para lograr la máxima efectividad anticonceptiva, Acetato de noretindrona 1 mg + Etinilestradiol 20 mcg debe tomarse exactamente como se indica. Indique a los pacientes que tomen una cápsula por vía oral a la misma hora todos los días. Las cápsulas deben tomarse en el orden indicado en el blíster. Las cápsulas no se deben



omitir ni tomar a intervalos que excedan las 24 horas. Acetato de noretindrona 1 mg + Etinilestradiol 20 mcg puede administrarse independientemente de las comidas.

Cómo comenzar Acetato de noretindrona 1 mg + Etinilestradiol 20 mcg

Indique a la paciente que comience a tomar Acetato de noretindrona 1 mg + Etinilestradiol 20 mcg el primer día de su período menstrual (día 1 de inicio) o el primer domingo después del inicio de su período menstrual (domingo de inicio).

Día 1 de inicio

Durante el primer ciclo de uso de Acetato de noretindrona 1 mg + Etinilestradiol 20 mcg, indique a la paciente que tome una cápsula rosada diariamente, comenzando el primer día (1) de su ciclo menstrual (el primer día de la menstruación es el primer día). Debe tomar una cápsula rosada diariamente durante 24 días consecutivos, seguida de una cápsula de color granate al día los días 25 a 28. Acetato de noretindrona 1 mg + Etinilestradiol 20 mcg debe tomarse en el orden indicado en el paquete a la misma hora todos los días. Indique a la paciente que use un anticonceptivo no hormonal como respaldo durante los primeros 7 días si comienza a tomar Acetato de noretindrona 1 mg + Etinilestradiol 20 mcg un día que no sea el primer día de su ciclo menstrual. Debe considerarse la posibilidad de la ovulación y la concepción antes del inicio de la medicación.

Sunday Start

Durante el primer ciclo de uso de Acetato de noretindrona 1 mg + Etinilestradiol 20 mcg, solicite a la paciente que tome una cápsula rosa todos los días, comenzando el primer domingo después del comienzo de su período menstrual. Deberá tomar una cápsula de cápsulas rosa diariamente durante 24 días consecutivos, seguida de una cápsula de color granate al día los días 25 a 28. Acetato de noretindrona 1 mg + Etinilestradiol 20 mcg debe tomarse en el orden indicado en el paquete a la misma hora todos los días. Acetato de noretindrona 1 mg + Etinilestradiol 20 mcg no debe considerarse efectivo como anticonceptivo hasta después de los primeros 7 días consecutivos de administración del producto. Indique al paciente que use un anticonceptivo no hormonal como respaldo durante los primeros 7 días. Debe considerarse la posibilidad de la ovulación y la concepción antes del inicio de la medicación.

La paciente debe comenzar su próximo y todos los regímenes subsecuentes de 28 días de Acetato de noretindrona 1 mg + Etinilestradiol 20 mcg en el mismo día de la semana en que comenzó su primer régimen, siguiendo el mismo programa. Debería comenzar a tomar sus cápsulas rosadas al día siguiente después de la ingestión de la última cápsula de color granate, independientemente de si se ha producido o no un período menstrual. Cada vez que se inicia un ciclo posterior de Acetato de noretindrona 1 mg + Etinilestradiol 20 mcg después del día posterior a la administración de la última cápsula marrón, la paciente debe usar otro método

anticonceptivo hasta que haya tomado una cápsula rosada por día durante 7 días consecutivos.

Para las mujeres posparto que no amamantan o después de un aborto en el segundo trimestre, inicie Acetato de noretindrona 1 mg + Etinilestradiol 20 mcg no antes de las 4 semanas después del parto debido al mayor riesgo de tromboembolismo. Si la paciente comienza Acetato de noretindrona 1 mg + Etinilestradiol 20 mcg después del parto y aún no ha tenido un período, evalúe un posible embarazo e indíquelo que use un método anticonceptivo adicional hasta que haya tomado Acetato de noretindrona 1 mg + Etinilestradiol 20 mcg durante 7 días consecutivos.

Acetato de noretindrona 1 mg + Etinilestradiol 20 mcg puede iniciarse inmediatamente después de un aborto o aborto espontáneo en el primer trimestre; si el paciente comienza Acetato de noretindrona 1 mg + Etinilestradiol 20 mcg inmediatamente, no se necesitan medidas anticonceptivas adicionales.

Cambio de otro método hormonal de anticoncepción

Si el paciente está cambiando de un método hormonal combinado como:

- Otra píldora
- Anillo vaginal
- Parche

Indíquelo que tome la primera cápsula rosa el día en que habría tomado su próxima píldora de ACO. No debe continuar tomando la tableta de su paquete anticonceptivo anterior, y no debe omitir ningún día entre los paquetes. Si no tiene una hemorragia por privación, descarte el embarazo antes de comenzar con Acetato de noretindrona 1 mg + Etinilestradiol 20 mcg.

Si anteriormente utilizó un anillo vaginal o un parche transdérmico, debería comenzar a usar Acetato de noretindrona 1 mg + Etinilestradiol 20 mcg el día en que reanudó el producto anterior.

Si el paciente está cambiando de un método solo de progestina como:

- Píldora de progestágeno solo
- Implante
- Sistema intrauterino
- Inyección

Ella puede cambiar cualquier día de una píldora solo de progestina; dígame que tome la primera cápsula rosada el día en que habría tomado su siguiente píldora de progestina sola. Ella debe usar un método anticonceptivo no hormonal durante 7 días consecutivos.

Si se cambia de un implante o una inyección, inicie la primera cápsula rosada el día en que venía su próxima inyección o el día de la extracción del implante.

Si se cambia de un DIU, según el momento de la extracción, puede ser necesaria una anticoncepción de respaldo.

Asesoramiento en caso de alteraciones gastrointestinales



Si el paciente vomita o tiene diarrea (entre 3 y 4 horas después de tomar una cápsula rosada), debe seguir las instrucciones de la sección " Qué hacer si olvidó las cápsulas

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de la evaluación farmacológica de la nueva asociación, nueva forma farmacéutica y nueva concentración 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 allegar estudios clínicos adicionales que sustenten la relevancia clínica de la presencia de fumarato ferroso en la asociación propuesta. La Sala no encuentra racionalidad terapéutica en la asociación propuesta, por cuanto los cuadros anémicos deben ser diagnosticados y tratados específicamente durante un tiempo definido, de acuerdo a su etiología.

3.1.4.3 VALERATO DE ESTRADIOL 1 MG + DIENOGEST 2 MG, TABLETA RECUBIERTA

Expediente : 20152516

Radicado : 20181208520

Fecha : 10/10/2018

Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 1mg de valerato de estradiol + 2mg de dienogest

Forma farmacéutica:

Tableta Recubierta

Indicaciones:

Anticonceptivo Hormonal Oral Combinado

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto.
- Embarazo y lactancia.
- Tumores hormono dependientes conocidos o sospechados.
- Antecedentes o presencia de trastornos cardiovasculares o cerebrovasculares.



- Presencia de uno o varios factores de riesgo para trombosis venosa o arterial como diabetes mellitus con síntomas vasculares, hipertensión arterial severa, dislipoproteinemia severa.
- Predisposición hereditaria a trombosis venosa o arterial por resistencia a la Proteína C activada, deficiencia de antitrombina III, deficiencia de proteínas C o S, hiperhomocisteinemia y/o presencia de anticuerpos antifosfolípidos.
- Hemorragias vaginales de etiología no determinada.
- Trastornos severos de la función hepática o renal.
- Pancreatitis.
- Migraña con síntomas neurológicos focales.
- Hiperplasia endometrial no tratada.
- Porfiria

Precauciones y advertencias:

- Ocasionalmente, se puede producir cloasma, especialmente en las mujeres con antecedentes de cloasma durante el embarazo. Las mujeres con tendencia al cloasma deberán evitar la exposición al sol o a la radiación ultravioleta mientras estén tomando el medicamento.
- Pueden producirse folículos ováricos persistentes (muchas veces llamados quistes ováricos funcionales). La mayoría de estos folículos son asintomáticos, aunque algunos pueden acompañarse de dolor pélvico.
- Cambios en la densidad mineral ósea (DMO). El uso de Dienogest en adolescentes (de 12 a menos de 18 años) durante un periodo de tratamiento de 12 meses se asoció a una disminución en la densidad mineral ósea (DMO) en la zona lumbar de la columna vertebral (L2-L4). El cambio relativo medio en la DMO desde el inicio hasta el final del tratamiento (EOT) fue de -1,2% con un rango entre -6% y 5% (IC 95%: -1,70% y -0,78%, n = 103. Mediciones repetidas a los 6 meses después del EOT en un subgrupo con una disminución de los valores de DMO mostraron una tendencia hacia la recuperación. (Cambio relativo medio desde el valor inicial: -2,3% en el EOT y -0,6% a los 6 meses después del EOT con un rango entre -9% y 6% (IC 95%: -1,20% y 0,06% (n = 60).
- Por lo general, el dienogest no parece afectar a la presión arterial de las mujeres normotensas. Sin embargo, si durante el uso del medicamento, se produce una hipertensión clínicamente significativa y sostenida, es aconsejable retirar este medicamento y tratar la hipertensión.
- Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o mal absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.
- Durante tratamientos prolongados se recomienda realizar valoración médica periódica. Suspender su uso si se presenta embarazo durante el tratamiento.

- El uso y consumo de combinaciones hormonales de estrógenos y progestinas se puede asociar a un incremento en el riesgo de tromboembolismo venoso, frente al no uso o consumo de las mismas. Este riesgo es mayor durante el primer año de tratamiento. El riesgo de tromboembolismo venoso está influido directamente por las condiciones particulares de la paciente; este riesgo se puede aumentar con la edad, antecedentes familiares de primer grado con tromboembolismo venoso, inmovilización prolongada por una condición crónica o cirugía de cualquier tipo, obesidad ($\text{imc} > 30 \text{ kg/m}^2$), trastornos autoinmunes o dilataciones varicosas en los miembros inferiores. El riesgo de tromboembolismo arterial está influido directamente por las condiciones particulares del paciente; este riesgo se puede aumentar por la edad, tabaquismo, dislipoproteinemia, obesidad ($\text{imc} > 30 \text{ kg/m}^2$), hipertensión arterial no controlada, migraña, valvulopatías cardíacas, fibrilación auricular, antecedentes familiares de primer grado con tromboembolismo arterial y/o enfermedades autoinmunes. alteraciones agudas o crónicas de la función hepática pueden requerir de la suspensión parcial o definitiva del tratamiento con segufem (hasta que los marcadores de la función hepática regresen a valores normales).
- Mujeres con antecedente de colestasis o ictericia en el embarazo, tienen un riesgo mayor de colestasis asociada al consumo de una combinación hormonal.
- La evidencia científica disponible no ha demostrado que el consumo de combinaciones de valerato de estradiol y dienogest alteren la resistencia periférica a la insulina. Sin embargo, se recomienda que las pacientes diabéticas que se hallen en tratamiento con la combinación, tengan un seguimiento estricto por parte de su médico tratante.
- La paciente portadora de las siguientes entidades puede tener alteraciones en el control y curso clínico de las mismas, cuando recibe tratamiento con la combinación: epilepsia, condiciones benignas de los senos, migraña, porfiria, otesclerosis, lupus eritematoso sistémico u otras enfermedades autoinmunes y corea menor. Se recomienda un control estricto en este tipo de situaciones.
- Otras advertencias: Las mujeres con hipertrigliceridemia o con antecedentes familiares de dicho trastorno, pueden tener mayor riesgo de pancreatitis cuando usan Anticonceptivos Hormonales Orales. Considerar métodos anticonceptivos alternativos en mujeres con dislipidemia no controlada. Una pequeña proporción de mujeres tendrán cambios adversos en el perfil lipídico durante el tratamiento con Anticonceptivo Hormonal Oral.

Reacciones adversas:

Se ordenan las frecuencias estimadas para reacciones adversas de acuerdo con el siguiente criterio: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); muy rara ($\geq 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

- Frecuentes: Cefalea, dolor abdominal, náuseas, acné, amenorrea, molestia en las mamas, dismenorrea, sangrado intermenstrual (metrorragia).
- Poco frecuentes: Infección fúngica, infección micótica vulvovaginal, infección vaginal, aumento del apetito, depresión, humor deprimido, trastorno emocional, insomnio, disminución de la libido, trastorno mental, cambios del humor, mareo, migraña, sofocos, hipertensión, diarrea, vómitos, aumento de las enzimas hepáticas, alopecia, hiperhidrosis, prurito, exantema, espasmos musculares, aumento de tamaño de la mama, masa mamaria, displasia cervical, metrorragia funcional, dispareunia, enfermedad fibroquística de la mama, menorragia, trastorno menstrual, quiste ovárico, dolor pélvico, síndrome premenstrual, leiomioma uterino, espasmo uterino, hemorragia uterina / vaginal incluyendo manchado, secreción vaginal, sequedad vulvovaginal, fatiga, irritabilidad, edema, disminución de peso, cambios en la presión arterial.
- Raras: Candidiasis, herpes bucal, enfermedad inflamatoria pélvica, supuesto síndrome de histoplasmosis ocular, tiña versicolor, infección del tracto urinario, vaginitis bacteriana, retención de líquidos, hipertrigliceridemia, agresión, ansiedad, disforia, aumento de la libido, nerviosismo, pesadillas, intranquilidad, trastorno del sueño, estrés, disminución de la atención, parestesia, vértigo, intolerancia a los lentes de contacto, sequedad ocular, hinchazón ocular, infarto de miocardio, palpitaciones, sangrado de venas varicosas, tromboembolismo venoso (TEV), tromboembolismo arterial (TEA), hipotensión, flebitis superficial, dolor venoso, estreñimiento, sequedad bucal, dispepsia, enfermedad por reflujo gastroesofágico, hiperplasia nodular focal del hígado, colecistitis crónica, reacción alérgica cutánea, cloasma, dermatitis, hirsutismo, hipertrichosis, neuro dermatitis, trastorno de la pigmentación, seborrea, trastorno cutáneo, dolor de espalda, dolor en la mandíbula, sensación de pesadez, dolor en el tracto urinario, hemorragia por privación anormal, neoplasia benigna de mama, cáncer de mama in situ, quiste de mama, secreción mamaria, pólipo cervical, eritema cervical, sangrado coital, galactorrea, secreción genital, hipomenorrea, retraso de la menstruación, ruptura de quiste ovárico, olor vaginal, sensación de escozor vulvovaginal, molestias vulvovaginales, linfadenopatía, asma, disnea, epistaxis, dolor de pecho, malestar, pirexia, frotis cervical anormal.

Interacciones:

El consumo concomitante de fenitoína, fenobarbital, primidona, carbamazepina y la hierba de San Juan induce las enzimas hepáticas, por lo cual puede aumentar la depuración de las hormonas que componente este contraceptivo.

El uso concomitante de rifampicina, ketoconazol y/o eritromicina afecta el comportamiento farmacocinético de los principios activos aquí propuestos.



Los inhibidores de la proteasa del VIH con potencial inductor de las enzimas hepáticas como ritonavir, nelfinavir o inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos como nevirapina o efavirenz, pueden alterar el metabolismo hepático y por ende el comportamiento farmacológico de la combinación Valerato de estradiol + Dienogest.

Vía de administración:
Oral

Dosificación y Grupo etario:

Administración y Posología:

La pauta de administración de Valerato de estradiol 1 mg + Dienogest 2 mg vía oral es una tableta diaria sin interrupciones durante 28 días, tomado preferentemente a la misma hora cada día, con un poco de líquido, si es necesario. La tableta puede tomarse con o sin alimentos. En caso de olvido de una dosis, se deberá tomar lo más pronto posible. Se debe ingerir la tableta entera, no se debe masticar ni disolver con líquido.

Las tabletas deben tomarse de manera continuada, independientemente de la hemorragia vaginal. Al acabarse un envase, el siguiente debe iniciarse sin interrupción.

El tratamiento debe iniciarse el primer día del ciclo menstrual.

La eficacia del Valerato de estradiol 1 mg + Dienogest 2 mg puede disminuir en caso de olvido de tabletas, o de vómitos y/o diarrea (si se producen en las 3-4 horas siguientes a la toma de la tableta). En caso de olvido de una dosis, se deberá tomar dentro de las próximas 24 horas respecto la hora en la que se debió haber consumido.

Grupo etario: Mujeres en edad fértil.

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
- Información para prescribir allegada mediante radicado No. 20181208520



CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar estudios clínicos adicionales de la asociación que contengan concentraciones de valerato de estradiol y dienogest iguales a las del producto de la referencia para terapia de anticoncepción hormonal continua con una misma concentración.

3.1.4.4 VALERATO DE ESTRADIOL 2 MG + DIENOGEST 2 MG

Expediente : 20152522
Radicado : 20181208616
Fecha : 10/10/2018
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S

Composición:

Cada Tableta Recubierta contiene 2mg de valerato de estradiol + 2mg de Dienogest

Forma farmacéutica:

Tableta Recubierta

Indicaciones:

Anticonceptivo Hormonal Oral Combinado

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto.
- Embarazo y lactancia.
- Tumores hormono dependientes conocidos o sospechados.
- Antecedentes o presencia de trastornos cardiovasculares o cerebrovasculares.
- Presencia de uno o varios factores de riesgo para trombosis venosa o arterial como diabetes mellitus con síntomas vasculares, hipertensión arterial severa, dislipoproteinemia severa.
- Predisposición hereditaria a trombosis venosa o arterial por resistencia a la Proteína C activada, deficiencia de antitrombina III, deficiencia de proteínas C o S, hiperhomocisteinemia y/o presencia de anticuerpos antifosfolípidos.
- Hemorragias vaginales de etiología no determinada.
- Trastornos severos de la función hepática o renal.
- Pancreatitis.
- Migraña con síntomas neurológicos focales.
- Hiperplasia endometrial no tratada.
- Porfiria

Precauciones y advertencias:



- Puede tener un ligero efecto sobre la resistencia periférica a la insulina y sobre la tolerancia a la glucosa. Se debe vigilar cuidadosamente a las mujeres diabéticas, especialmente con antecedentes de diabetes mellitus gestacional, mientras toman el medicamento.
- Ocasionalmente, se puede producir cloasma, especialmente en las mujeres con antecedentes de cloasma durante el embarazo. Las mujeres con tendencia al cloasma deberán evitar la exposición al sol o a la radiación ultravioleta mientras estén tomando el medicamento
- Pueden producirse folículos ováricos persistentes (muchas veces llamados quistes ováricos funcionales). La mayoría de estos folículos son asintomáticos, aunque algunos pueden acompañarse de dolor pélvico.
- Cambios en la densidad mineral ósea (DMO). El uso de Dienogest en adolescentes (de 12 a menos de 18 años) durante un periodo de tratamiento de 12 meses se asoció a una disminución en la densidad mineral ósea (DMO) en la zona lumbar de la columna vertebral (L2-L4). El cambio relativo medio en la DMO desde el inicio hasta el final del tratamiento (EOT) fue de - 1,2% con un rango entre -6% y 5% (IC 95%: -1,70% y -0,78%, n = 103. Mediciones repetidas a los 6 meses después del EOT en un subgrupo con una disminución de los valores de DMO mostraron una tendencia hacia la recuperación. (Cambio relativo medio desde el valor inicial: -2,3% en el EOT y -0,6% a los 6 meses después del EOT con un rango entre -9% y 6% (IC 95%: -1,20% y 0,06% (n = 60).
- Por lo general, el dienogest no parece afectar a la presión arterial de las mujeres normotensas. Sin embargo, si durante el uso del medicamento, se produce una hipertensión clínicamente significativa y sostenida, es aconsejable retirar este medicamento y tratar la hipertensión.
- Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o mal absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.
- Durante tratamientos prolongados se recomienda realizar valoración médica periódica. Suspender su uso si se presenta embarazo durante el tratamiento.

Ante una situación de riesgo, hay que evaluar la relación riesgo/beneficio del uso de Dienogest y Valerato de Estradiol para cada mujer en particular, antes de que decida empezar a usarlos. En caso de aparición, agravamiento, o exacerbación de cualquiera de estas situaciones o factores de riesgo, la mujer debe ponerse en contacto con su médico, quien decidirá si se debe interrumpir el empleo de este. Las siguientes advertencias y precauciones derivan de datos clínico-epidemiológicos de los medicamentos que contienen etinilestradiol, desconociéndose su aplicabilidad en los que contienen la presente combinación hormonal. No existen hasta el momento estudios epidemiológicos sobre los efectos de los que contienen valerato de estradiol.





- Desórdenes tromboembólicos y otros trastornos circulatorios: Suspender medicamento en caso de un evento de trombosis arterial o venosa.

En estudios epidemiológicos se ha observado una asociación entre el uso de Valerato de estradiol y dienogest y un riesgo incrementado de enfermedades tromboticas y tromboembolicas arteriales y venosas, como infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar y accidentes cerebrovasculares. Estos eventos pueden tener un desenlace fatal.

El uso de cualquier Anticonceptivo Hormonal Oral incrementa el riesgo de tromboembolismo venoso (TEV). Sin embargo, el riesgo de TEV durante el embarazo es igual o mayor que aquel relacionado al uso de AOC -6 por 10.000 mujeres embarazadas/año-. El riesgo de TEV en mujeres que utilizan Anticonceptivo Hormonal Oral ha sido estimado en 3 a 9 por 10.000 mujeres/año - frente a 0,5-1 por 10.000 mujeres/año en las mujeres no embarazadas no usuarias del Anticonceptivo Hormonal Oral, siendo el riesgo mayor durante el primer año de utilización. Datos obtenidos a partir de grandes estudios prospectivos de seguridad de varios Anticonceptivos Hormonales Orales sugieren que este riesgo incrementado, en comparación con aquel en no usuarias, es mayor durante los primeros 6 meses de uso del Anticonceptivo Hormonal Oral, siendo el riesgo de TEV más alto luego del inicio o del reinicio (después de un intervalo de 4 ó más semanas libre de tratamiento) del mismo o diferente Anticonceptivo Hormonal Oral. El TEV tiene una mortalidad asociada del 1-2%. El tromboembolismo arterial, puede manifestarse por ejemplo como infarto de miocardio o accidente isquémico transitorio. Actualmente se desconoce el riesgo de TEV durante el uso de valerato de estradiol/dienogest.

El riesgo de enfermedades tromboembolicas derivadas del uso de Anticonceptivo Hormonal Oral desaparece gradualmente luego de su discontinuación.

Se han comunicado casos extremadamente infrecuentes de trombosis en otros vasos sanguíneos, p. ej., en venas y arterias hepáticas, mesentéricas, renales, cerebrales o retinianas, en usuarias de Anticonceptivo Hormonal Oral No existe un consenso sobre si la aparición de estos episodios se asocia al empleo de Anticonceptivo Hormonal Oral

También puede constituir una contraindicación, la presencia de múltiples factores de riesgo o de un factor de riesgo grave de enfermedad venosa o arterial. Los anticonceptivos orales deben ser utilizados con precaución en mujeres con factores de riesgo para enfermedad cardiovascular.

Un aumento de la frecuencia o la intensidad de las migrañas durante el uso de AOC (que puede ser el pródromo de un evento cerebrovascular) puede ser motivo de la suspensión inmediata de los Anticonceptivos Hormonales Orales.

• Otras advertencias: Las mujeres con hipertrigliceridemia o con antecedentes familiares de dicho trastorno, pueden tener mayor riesgo de pancreatitis cuando usan Anticonceptivos Hormonales Orales . Considerar métodos anticonceptivos alternativos en mujeres con dislipidemia no controlada. Una pequeña proporción de mujeres tendrán cambios adversos en el perfil lipídico durante el tratamiento con Anticonceptivo Hormonal Oral. Aunque se han comunicado pequeños aumentos de la tensión arterial en muchas mujeres que toman Anticonceptivos Hormonales Orales, son raros los casos de relevancia clínica. No obstante, si aparece una hipertensión.

clínicamente significativa y sostenida cuando se usan Anticonceptivos Hormonales Orales , es prudente que el médico retire el Anticonceptivo para tratar la hipertensión. Los estrógenos pueden causar cierto grado de retención de líquidos, por lo que deben ser monitoreadas estrechamente las pacientes con patologías que pudiesen agravarse por la retención hidrosalina, por ejemplo, cardíacas o renales. En las pacientes con insuficiencia renal terminal el nivel de estrógenos circulantes puede aumentar tras la administración del Anticonceptivo Hormonal Oral.

Reacciones adversas:

Reacciones Adversas Dienogest:

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

- Anemia (poco frecuente)

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

- Aumento de peso (frecuente).
- Pérdida de peso (poco frecuente).
- Depresión (poco frecuente).
- Humor inestable (poco frecuente).

Trastornos del sistema nervioso

- Cefalea (frecuente).
- Migraña (frecuente).
- Desequilibrio del sistema nervioso autónomo (poco frecuente).
- Trastorno de la atención (poco frecuente).

Trastornos psiquiátricos

- Trastorno del sueño (frecuente).
- Nerviosismo (poco frecuente).
- Ansiedad (poco frecuente).
- Depresión (poco frecuente).
- Humor inestable (poco frecuente).

Trastornos oculares

- Sequedad en los ojos (poco frecuente).

Trastornos del oído y del laberinto

- Tinnitus (poco frecuente).

Trastornos cardíacos

- Taquicardia (poco frecuente).

Trastornos vasculares

- Hipotensión (poco frecuente).

Trastornos respiratorios

- Disnea (poco frecuente).

Trastornos gastrointestinales

- Náuseas (frecuentes).
- Dolor abdominal (frecuente).
- Flatulencia (frecuente).
- Distensión abdominal (frecuente).
- Diarrea (poco frecuente).
- Gingivitis (poco frecuente).
- Estreñimiento (poco frecuente).

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Sequedad en la piel poco frecuente).

Hiperhidrosis (poco frecuente).

Prurito (poco frecuente).

Hirsutismo (poco frecuente).

Onicoclasia (poco frecuente).

Caspa (poco frecuente).

Dermatitis (poco frecuente).

Reacción de fotosensibilidad (poco frecuente).

Trastorno de la pigmentación (poco frecuente).

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

- Dolor óseo (poco frecuentes).
- Espasmos musculares (poco frecuentes).
- Dolor en las extremidades (poco frecuentes).
- Pesadez de las extremidades (poco frecuentes).

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

- Molestias en las mamas (frecuente).
- Quiste ovárico (poco frecuente).
- Hemorragia uterina (frecuente).
- Candidiasis vaginal (poco frecuente).
- Sequedad vulvovaginal (poco frecuente).
- Dolor pélvico (poco frecuente).
- Masa mamaria (poco frecuente).
- Enfermedad fibroquística de la mama (poco frecuente).
- Induración mamaria (poco frecuente).

Trastornos generales

- Astenia (frecuente).
- Irritabilidad (frecuente).
- Edema (poco frecuente).

Reacciones adversas Valerato de Estradiol:

Infecciones e infestaciones

poco frecuentes

- Infección fúngica
- candidiasis vaginal
- infección vaginal

Raras

- Candidiasis
- Herpes simple
- Tiña versicolor
- Infección del tracto urinario
- Vaginitis bacteriana
- Infección micótica vulvovaginal.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

Poco frecuentes

- Aumento del apetito
- Raras:
- Retención de líquidos
- Hipertrigliceridemia.
- Trastornos psiquiátricos poco frecuentes
- Depresión/humor deprimido

- Disminución de la libido
- Trastorno mental
- Cambios del humor

Raras

- Labilidad afectiva
- Agresión
- Ansiedad
- Disforia
- Aumento de la libido
- Nerviosismo
- Intranquilidad
- Trastorno del sueño
- Estrés

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes

- Cefalea (incluye cefalea tensional)

Poco frecuentes

- Mareo
- Raras
- Disminución de la atención
- Parestesia
- Vértigo

Trastornos oculares

Raras

- intolerancia a las lentes de contacto

Trastornos vasculares

Poco frecuentes

- Hipertensión
- Migraña (incluye migraña con aura y sin aura)
- Raras
- Sangrado de venas varicosas
- Sofocos
- Hipotensión
- Dolor venoso

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes

Dolor abdominal (incluye distensión abdominal)

Poco frecuentes

- Diarrea
- Náuseas
- Vómitos

Raras

- Estreñimiento
- Dispepsia

Enfermedad por reflujo gastroesofágico

Trastornos hepato biliares

Raras

- Aumento de la alanina aminotransferasa
- Hiperplasia nodular focal del hígado

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes

Acné

Poco frecuentes

- Alopecia
- Prurito (incluye prurito generalizado y exantema prurítico), exantema (incluye exantema macular)

Raras

- Reacción alérgica cutánea (incluye dermatitis alérgica y urticaria)
- Cloasma,
- Dermatitis
- Hirsutismo
- Hipertricosia
- Neurodermatitis
- Trastorno de la pigmentación
- Seborrea
- Trastorno cutáneo (incluye tirantez cutánea)

Se han reportado casos de eritema nodoso y eritema multiforme durante el uso de Anticonceptivos Hormonales Orales que contienen valerato de estradiol + dienogest.

Trastornos músculo esqueléticos y del tejido conjuntivo

Raras

- Dolor de espalda
- Espasmos musculares
- Sensación de pesadez

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Frecuentes

- Molestias en las mamas (incluye dolor mamario, trastorno y dolor de pezones)
- Amenorrea
- Dismenorrea
- Metrorragia (sangrado intermenstrual, incluye menstruación irregular)

Poco frecuentes

- Aumento de tamaño de la mama
- Masa mamaria
- Displasia cervical
- Metrorragia funcional
- Dispareunia
- Enfermedad fibroquística de la mama
- Menorragia
- Trastorno menstrual
- Quiste ovárico
- Dolor pélvico,
- Síndrome premenstrual
- Leiomioma uterino
- Espasmo uterino
- Secreción vaginal
- Sequedad vulvovaginal

Raras

- Neoplasma benigno de mama
- Quiste de mama
- Sangrado coital,
- Galactorrea
- Hemorragia genital
- Hipomenorrea
- Retraso de la menstruación
- Ruptura de quiste ovárico
- Sensación de quemadura vaginal
- Sangrado uterino/vaginal incluyendo manchado, olor vaginal, molestia vulvovaginal.



Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Raras

Linfadenopatía

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Poco frecuentes

- Irritabilidad
- Edema

Interacciones:

El consumo concomitante de fenitoína, fenobarbital, primidona, carbamazepina y la hierba de San Juan induce las enzimas hepáticas, por lo cual puede aumentar la depuración de las hormonas que componente este contraceptivo.

El uso concomitante de rifampicina, ketoconazol y/o eritromicina afecta el comportamiento farmacocinético de los principios activos aquí propuestos.

Los inhibidores de la proteasa del VIH con potencial inductor de las enzimas hepáticas como ritonavir, nelfinavir o inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos como nevirapina o efavirenz, pueden alterar el metabolismo hepático y por ende el comportamiento farmacológico de la combinación Valerato de estradiol + Dienogest.

Vía de administración:

Oral

Dosificación y Grupo etario:

Administración y Posología:

La pauta de administración de Valerato de estradiol 2 mg + Dienogest 2 Mg vía oral es una tableta diaria sin interrupciones durante 28 días, tomado preferentemente a la misma hora cada día, con un poco de líquido, si es necesario. La tableta puede tomarse con o sin alimentos. En caso de olvido de una dosis, se deberá tomar lo más pronto posible. Se debe ingerir la tableta entera, no se debe masticar ni disolver con líquido.

Las tabletas deben tomarse de manera continuada, independientemente de la hemorragia vaginal. Al acabarse un envase, el siguiente debe iniciarse sin interrupción.

El tratamiento debe iniciarse el primer día del ciclo menstrual.

La eficacia del Valerato de estradiol 2 mg + Dienogest 2 mg puede disminuir en caso de olvido de tabletas, o de vómitos y/o diarrea (si se producen en las 3-4 horas





siguientes a la toma de la tableta). En caso de olvido de una dosis, se deberá tomar dentro de las próximas 24 horas respecto la hora en la que se debió haber consumido.

Grupo etario: Mujeres en edad fértil.

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
- Información para prescribir allegada mediante radicado No. 20181208616

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar estudios clínicos adicionales de la asociación que contengan concentraciones de valerato de estradiol y dienogest iguales a las del producto de la referencia para terapia de anticoncepción hormonal continua con una misma concentración. En normas farmacológicas se encuentran aceptada esta asociación en concentraciones secuenciales y variables según el tiempo del ciclo. Además, la asociación a la concentración propuesta esta aceptada en normas farmacológicas solo para tratamiento de reemplazo hormonal.

3.1.4.5 17 Beta estradiol 1.5 mg + Drospirenona 3 mg

Expediente : 20152517

Radicado : 20181208553

Fecha : 10/10/2018

Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 1.5mg de 17-Beta Estradiol + 3mg de Drospirenona

Forma farmacéutica:

Tableta Recubierta

Indicaciones:



Anticonceptivo hormonal oral con propiedades antiandrogénicas y antimineralocorticoides, útil en el tratamiento de síntomas de androgenización como acné, hirsutismo y seborrea. También provee beneficios antimineralocorticoides como disminución de peso y control de las cifras tensionales, beneficioso para las mujeres que presentan retención de líquidos de origen hormonal y los síntomas resultantes.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes.
- Hemorragia uterina anormal no diagnosticada.
- Diagnóstico o sospecha de cáncer de seno o neoplasia dependiente de estrógenos.
- Enfermedad tromboembólica venosa o embolia pulmonar activas o antecedente de estas condiciones.
- Enfermedad tromboembólica arterial (Evento cerebrovascular, ECV) o Infarto del Miocardio (IM) activa o reciente (menor o igual a un año previo).
- Enfermedad o disfunción hepática.
- Pacientes con sospecha o en estado de embarazo.

Precauciones y advertencias:

- Con respecto a las enfermedades cardiovasculares, se deberá tener en consideración si una paciente cursa con enfermedades que afecten el sistema vascular (hipertensión arterial, diabetes mellitus, tabaquismo, hipercolesterolemia, obesidad) y aquellas que afecten el sistema venoso (enfermedades tromboembólicas como trombosis venosa profunda/TVP, obesidad, LES).
- En pacientes con cáncer de seno y metástasis ósea puede inducir hipercalcemia severa. Si esto ocurre, suspender y tomar medidas para disminuir los niveles.
- Trombosis de vasculatura retiniana se ha reportado en pacientes recibiendo estrógenos, por lo cual cualquier trastorno deberá ser estudiado y en presencia de hallazgos deberá suspenderse el medicamento temporal o permanentemente según la gravedad del hallazgo.
- En pacientes con hipertrigliceridemia conocida se ha visto asociado a un mayor riesgo de aumento de los triglicéridos que podría complicarse en pancreatitis.
- Se deberá tener especial precaución en pacientes con insuficiencia hepática, pues el metabolismo del medicamento se verá alterado, afectando la eficacia clínica.
- Existe la posibilidad de cierto grado de retención de líquidos, así que enfermedades asociadas a esta patología, como falla cardíaca o renal, requieren de especial atención cuando se les formule estrógenos.
- En pacientes con insuficiencia renal no es recomendable su administración y en caso de que sea imperativo su uso, se deberá realizar monitoreo cercano y estricto.



- Existe el riesgo de exacerbación de ciertas condiciones: Asma, diabetes mellitus, epilepsia, migraña, LES, hemangiomas hepáticos.
- Es importante tener en cuenta que puede alterar ciertos parámetros al momento de realizar laboratorios: Tiempo de protrombina, Tiempo parcial de tromboplastina y de agregación plaquetaria acelerados; aumento en el número de factores de la coagulación II, VII, VIII, IX, X, XII, complejos VII-X, II-VII, y trombo globulina beta; disminución en la actividad de la antitrombina III; mayores niveles de fibrinógeno y plasminógeno. Aumento de la TBG. Otras proteínas fijadoras también pueden estar elevadas como CBG (globulina fijadora de corticoesteroides), SHBG (globulina fijadora de hormonas sexuales).
- Puede haber aumento de los niveles plasmáticos de HDL y triglicéridos, con disminución de los niveles de LDL.
- Se ha reportado alteración de la tolerancia a la glucosa.
- Se debe suspender su uso 4-6 semanas previas en pacientes que vayan a ser sometidas a cirugías que aumenten el riesgo de trombo embolismo o durante periodos prolongados de inmovilización.
- Si hay pérdida súbita parcial o completa de la visión, o proptosis súbita, diplopía o migraña, suspender el medicamento.
- Antes de iniciar el manejo con estos principios activos, es recomendable realizar examen físico que se enfoque en el seno y órganos pélvicos, como también prueba de Papanicolaou.
- Existe el riesgo de presentar mareo transitorio, en tal caso deberán tener especial precaución mientras la conducción de vehículos o la operación de maquinaria.
- El uso de cualquier anticonceptivo hormonal combinado (AHC) aumenta el riesgo de tromboembolismo venoso (TEV), comparado con la no utilización. Los medicamentos que contienen levonorgestrel, norgestimato o noretisterona se asocian con el riesgo más bajo de TEV. La decisión de utilizar cualquier medicamento diferente del que tiene el menor riesgo de TEV se debe tomar solamente después de comentarlo con la mujer para garantizar que comprende el riesgo de TEV como afectan sus actuales factores de riesgo a este riesgo y que su riesgo de 6/21 TEV es mayor durante el primer año de uso. También existen ciertas evidencias de que el riesgo aumenta cuando se reinicia el AHC después de una interrupción del uso de 4 semanas o más.
- Se recomienda a los profesionales de la salud considerar el riesgo/beneficio de la Drospirenona y los factores de riesgo asociados a trombosis en mujeres, antes de prescribir este medicamento. Considerar los factores de riesgo para desarrollar trombosis en mujeres que utilizan anticonceptivos orales: fumar, obesidad y antecedentes familiares de trombosis.

Reacciones adversas:

Reacciones adversas 17 Beta estradiol:

Página 56 de 272

Acta No. 37 de 2018 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Sistema genitourinario:

- Cambios en los patrones de sangrado vaginal o presencia de hemorragia uterina anormal, manchados, dismenorrea.
- Aumento del tamaño de leiomioma uterino.
- Vaginitis (incluye candidiasis).
- Leucorrea.
- Cáncer de ovario, hiperplasia endometrial, cáncer endometrial.
- IVU.
- Resequedad vaginal.

Tejido mamario:

- Sensibilidad en los senos
- Aumento del tamaño
- Mastalgia
- Secreción en los pezones
- Galactorrea
- Cambios fibroquísticos
- Cáncer de seno

Cardiovascular:

- Trombosis venosa profunda y superficial
- Embolia pulmonar
- Tromboflebitis
- Infarto del miocardio
- ECV (evento cerebrovascular)
- Aumento de la presión arterial
- Angina pectoris
- Eretismo cardíaco

Gastrointestinal:

- Náuseas
- Vómito
- Dolor abdominal
- Distensión abdominal
- Ictericia colestásica
- Mayor incidencia de enfermedades de la vesícula biliar
- Pankreatitis
- Aumento de los hemangiomas hepáticos
- Constipación y dispepsia
- Rectorragia

Piel:

- Cloasma o melasma
- Eritema multiforme
- Eritema nodoso
- Erupción hemorrágica
- Pérdida de cabello
- Hirsutismo
- Prurito
- Rash
- Acné

Ojos:

- Trombosis de la vasculatura retiniana
- Pronunciamiento de la curvatura corneal
- Intolerancia a los lentes de contacto
- Trastornos visuales

Sistema Nervioso Central:

- Cefalea
- Migraña
- Mareo
- Somnolencia
- Depresión mental
- Corea
- Irritabilidad
- Cambios en el estado de ánimo
- Exacerbación de la epilepsia
- Demencia
- Trastornos del habla
- Dificultad para la concentración
- Hipertonía

Misceláneas:

- Cambios en el peso
- Menor tolerancia a los carbohidratos
- Empeoramiento de la porfiria
- Edema
- Artralgias
- Calambres en los miembros inferiores
- Cambios en la libido
- Urticaria
- Angioedema

- Reacción anafiláctica o anafilactoide
- Hipocalcemia
- Exacerbación de asma
- Aumento de los triglicéridos
- Trastornos respiratorios
- Fiebre
- Linfadenopatía

Reacciones adversas Drospirenona:

Existen teorías que infieren que la Drospirenona puede causar hiperkalemia, por lo cual debe evitarse su uso en pacientes con insuficiencia adrenal, insuficiencia renal o disfunción hepática.

Los efectos secundarios principalmente reportados con el uso de Drospirenona son: cefalea, malestar en los senos y dismenorrea; todos con una intensidad de leve a moderada.

Ahora, el consumo de Anticonceptivos orales combinados (ACO) aumenta de 4-6 veces el riesgo de presentar eventos tromboembólicos versus el no consumo de estos, lo cual ya ha sido demostrado en varios estudios dentro de los cuales a su vez se señala que este aumento del riesgo trombogénico está directamente relacionado con la dosis de estrógenos y tiempo de exposición, más que con el componente tipo progestágeno. Así como también, es importante tener en cuenta los factores de riesgo que predisponen a estos eventos, entre ellos la obesidad, edad, tabaquismo y antecedente familiar de trombosis.

Interacciones:

Para el caso del 17 Beta estradiol y teniendo en cuenta que su metabolismo es hepático a través del complejo citocromo P459 3A4, todos los medicamentos metabolizados por este pueden afectar los niveles plasmáticos del estradiol y la progesterona:

Inductores: al aumentar el metabolismo de los principios activos, disminuyen sus concentraciones plasmáticas, es decir condicionan un menor efecto terapéutico. Incluso pueden provocar cambios en el perfil de la hemorragia uterina. Dentro de ellos se destacan:

- Preparaciones como Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)
- Fenobarbital
- Carbamazepina

- Rifampicina

Inhibidores: al disminuir el metabolismo de los principios activos, prevalecen altas concentraciones plasmáticas por más tiempo, por ende hay mayor riesgo de presentar reacciones adversas. Se destacan:

- Eritromicina
- Claritromicina
- Ketoconazol
- Itraconazol
- Ritonavir

Ahora bien, para la Drospirenona que no es metabolizada por el citocromo P4503A4, se deben considerar las siguientes interacciones:

Agonistas del Receptor de Progesterona: Alilestrenol, Danazol, Desogestrel, Dihigesterona, Diacetato de etiniodiol, Etonogestrel, Propionato de Fluticasona, Acetato de Megestrol, Caproato de Hidroxiprogesterona, Acetato de Medroxiprogesterona, Norelgestromina, Noretisterona, Norgestimato, Progesterona, Espironolactona, Tanaproget, Levonorgestrel, Norgestrel

Antagonistas del Receptor de Progesterona: Mifepristona

Moduladores del Receptor de Progesterona: Ulipristal

Agonistas del Receptor Mineralocorticoide: Pivalato de Desoxicorticosterona, Fludrocortisona

Antagonistas del Receptor Mineralocorticoide: Eplerenone, Felopino, Propionato de Fluticasona, Nimodepino, Progesterona, Espironolactona

Antagonista del Receptor de Andrógenos: Bicalutamida, Acetato de ciproterona, Flutamida, Nilutamida, Espironolactona, Ketoconazol.

Agonistas del Receptor de Andrógenos: Boldenona, Danazol, Delta-1-dihidrotestosterona, Drostanolona, Fludrocortisona, Levonorgestrel, Metiltestosterona, Decanoato de Nadrolona, Fenopropiato de Nadrolona, Norgestrel, Oxandrolona, Oximetolona, Testosterona, Propionato de Testosterona.

Vía de administración:

Oral

Dosificación y Grupo etario:

Administración y Posología:

La pauta de administración de 17-beta-estradiol 1.5 mg + Drospirenona 3 mg vía oral es una tableta diaria sin interrupciones durante 28 días, tomado preferentemente a la misma hora cada día, con un poco de líquido, si es necesario. La tableta puede tomarse con o sin alimentos. En caso de olvido de una dosis, se deberá tomar lo más



pronto posible. Se debe ingerir la tableta entera, no se debe masticar ni disolver en líquido.

El comprimido debe tomarse de manera continua, independientemente de la hemorragia vaginal. Al acabarse un envase, el siguiente debe iniciarse sin interrupción.

El tratamiento debe iniciarse el primer día del ciclo menstrual.

La eficacia de la combinación puede disminuir en caso de olvido de tabletas, o de vómitos y/o diarrea (si se producen en las 3-4 horas siguientes a la toma del comprimido). En caso de olvido de una dosis, se deberá tomar dentro de las próximas 24 horas respecto la hora en la que se debió haber consumido.

Grupo etario: Mujeres en edad fértil.

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
- Información para prescribir allegada mediante radicado No. 20181208553

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar estudios clínicos con la asociación propuesta en la indicación solicitada.

3.1.4.6 JULUCA 50MG + 25MG TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20152616
Radicado : 20181209816
Fecha : 11/10/2018
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 50mg de Dolutegravir (como dolutegravir sódico) + 25mg de Rilpivirina (como clorhidrato de rilpivirina)



Forma farmacéutica:
Tabletas recubiertas

Indicaciones:

Juluca está indicado para el tratamiento de la infección por el virus de inmunodeficiencia humana-1 (VIH-1) en adultos que están virológicamente suprimidos (ARN del VIH-1 <50 copias / mL) sin resistencia conocida o sospechada a ninguno de los componentes antirretrovirales.

Contraindicaciones:

Juluca está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a dolutegravir o rilpivirina o a cualquier excipiente de Juluca.

Juluca está contraindicado en combinación con lo siguiente (consultar Interacciones):

- Agentes antiarrítmicos dofetilida o pilsicainida
- Los anticonvulsivos carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital, fenitoína
- Los antimicobacterianos rifampicina, rifapentina
- Inhibidores de la bomba de protones (como omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol y rabeprazol)
- El glucocorticoide sistémico dexametasona (excepto como tratamiento de dosis única)
- Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*).

Precauciones y advertencias:

Reacciones de hipersensibilidad:

Se han reportado reacciones de hipersensibilidad con inhibidores de la integrasa, incluyendo dolutegravir, y se caracterizaron por erupciones cutáneas, hallazgos constitucionales y, a veces, disfunción orgánica, incluyendo lesión hepática. Suspenda Juluca y otros agentes sospechosos inmediatamente si se desarrollan signos o síntomas de reacciones de hipersensibilidad (incluyendo, sin limitarse a, sarpullido grave o sarpullido acompañado de fiebre, malestar general, fatiga, dolores musculares o articulares, ampollas, lesiones orales, conjuntivitis, edema facial, hepatitis, eosinofilia, angioedema). El estado clínico, incluyendo las aminotransferasas hepáticas, debe ser monitoreado y se debe iniciar el tratamiento adecuado. El retraso en la interrupción del tratamiento con Juluca u otros agentes sospechosos después del inicio de la hipersensibilidad, puede resultar en una reacción que ponga en peligro la vida.

Interacciones con medicamentos:

Se debe tener cuidado de prescribir Juluca con medicamentos que puedan reducir la exposición de dolutegravir o rilpivirina (consultar Interacciones).

Infecciones oportunistas:



Los pacientes que reciben Juluca o cualquier otro tratamiento antirretroviral todavía pueden desarrollar infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección por VIH. Por lo tanto, los pacientes deben permanecer bajo estrecha observación clínica por parte de médicos con experiencia en el tratamiento de estas enfermedades asociadas con el VIH.

Transmisión de la infección:

Se debe advertir a los pacientes que no se ha demostrado que el tratamiento antirretroviral actual, incluyendo Juluca, evite el riesgo de transmisión del VIH a otras personas por contacto sexual o contaminación sanguínea. Deben seguir tomando las precauciones apropiadas para prevenir la transmisión del VIH

Reacciones adversas:

Datos de estudios clínicos

Juluca contiene dolutegravir más rilpivirina, por lo tanto, pueden esperarse las reacciones adversas al fármaco (ADR) asociadas con estos componentes individuales (Tabla 1).

Las reacciones adversas son eventos adversos que fueron considerados estar asociados razonablemente con el uso de un fármaco con base en la evaluación exhaustiva de la información disponible sobre eventos adversos. No puede establecerse confiablemente una relación causal en casos individuales. Además, debido a que los estudios clínicos se realizan en condiciones muy diversas, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de los estudios clínicos de otro fármaco, y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

Las reacciones adversas al fármaco (ADR) identificadas en un análisis de los datos agrupados de los estudios clínicos de Fase 2b y Fase 3 de los componentes individuales, se enumeran a continuación por clase de órganos y sistemas MedDRA y por frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy común ($\geq 1 / 10$), común ($\geq 1 / 100$ y $< 1/10$), poco común ($\geq 1 / 1,000$ y $< 1/100$), raras ($\geq 1 / 10,000$ y $< 1 / 1,000$) y muy raras ($< 1 / 10,000$), incluyendo reportes aislados.

Las ADR observadas para dolutegravir más rilpivirina en el análisis de los datos agrupados de los estudios clínicos de Fase 3 (SWORD-1 y SWORD-2), fueron consistentes con los perfiles de ADR y las gravedades de los componentes individuales cuando se administran con otros agentes antirretrovirales. No se observaron ADR adicionales ni aumento de la frecuencia o gravedad de las ADR con la combinación de dolutegravir más rilpivirina. Las ADR emergentes con el tratamiento observadas en al menos 2% de los sujetos en cualquiera de los dos grupos de



tratamiento del análisis agrupado de los estudios SWORD-1 y SWORD-2 fueron diarrea y cefalea.

Tabla 1 Reacciones adversas con los componentes individuales de Juluca

Sistema	Frecuencia*	DTG	RPV
Trastornos del sistema inmunológico	Poco común	Hipersensibilidad (<i>consultar Advertencias y Precauciones</i>) Síndrome de reconstitución inmune	
Trastornos de metabolismo y nutrición	Común		Disminución del apetito
Trastornos psiquiátricos	Común	Insomnio Sueños anormales Depresión Ansiedad	Depresión Insomnio Sueños anormales Trastornos del sueño
	Poco común	Ideación suicida o intento de suicidio (particularmente en pacientes con historia preexistente de depresión o enfermedad psiquiátrica)	Estado de ánimo deprimido
Trastornos del sistema nervioso	Muy común	Cefalea	
	Común	Mareo	Cefalea Mareo
	Poco común		Somnolencia
Trastornos gastrointestinales	Muy común	Náusea Diarrea	
	Común	Dolor abdominal Vómito Flatulencia Dolor abdominal superior Malestar abdominal	Dolor abdominal Náuseas Vómitos
	Poco común		Malestar abdominal
Trastornos hepatobiliares	Poco común	Hepatitis	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Común	Erupción Prurito	Erupción
Trastornos generales y condiciones del lugar de administración	Común	Fatiga	Fatiga
Investigaciones	Común		Aumento de transaminasas



* Las frecuencias se asignan en función de las frecuencias máximas observadas en los estudios agrupados SWORD o en los estudios con los componentes individuales.

Cambios en las pruebas químicas de laboratorio

Se presentaron aumentos de la creatinina sérica dentro de las primeras cuatro semanas de tratamiento con dolutegravir más rilpivirina, y se mantuvieron estables durante 48 semanas. Se observó un cambio medio desde la basal de $8.22 \mu\text{mol} / \text{L}$ (rango: $-26.5 \mu\text{mol} / \text{L}$ a $51.2 \mu\text{mol} / \text{L}$) después de 48 semanas de tratamiento. Estos cambios están relacionados con la inhibición del transporte activo y no se consideran clínicamente relevantes, ya que no reflejan un cambio de la tasa de filtración glomerular (consultar *Farmacodinámica - Efectos sobre la función renal*).

Se observaron aumentos pequeños de la bilirrubina total (sin ictericia clínica) con dolutegravir más rilpivirina. Estos cambios no se consideran clínicamente relevantes, ya que probablemente reflejan la competencia entre dolutegravir y la bilirrubina no conjugada por una vía común de eliminación (UGT1A1) (consultar *Farmacocinética - Metabolismo*).

También se han reportado aumentos asintomáticos de creatina fosfoquinasa (CPK), principalmente asociados con el ejercicio.

No se observaron diferencias clínicamente relevantes en los perfiles lipídicos durante las 48 semanas en ninguno de los grupos de tratamiento.

Población pediátrica

No hay datos de estudios clínicos con dolutegravir más rilpivirina en la población pediátrica.

Coinfección con hepatitis B o C

Se observó una mayor incidencia de aumento de las pruebas de función hepática (Grado 1) en pacientes tratados con dolutegravir y rilpivirina coinfectados con hepatitis C en comparación con aquellos que no estaban coinfectados. Dolutegravir más rilpivirina no ha sido estudiado en pacientes con coinfección por hepatitis B.

Datos posteriores a la comercialización

Además de las reacciones adversas incluidas en los datos de los estudios clínicos, a continuación se presentan las reacciones adversas identificadas durante el uso de dolutegravir después de la aprobación en combinación con otros agentes antirretrovirales. Estos eventos se han elegido para su inclusión debido a una posible relación causal con dolutegravir.

- Trastornos musculoesqueléticos y conectivos: Poco comunes: artralgia, mialgia
- Investigaciones: poco común: aumento de peso.

El siguiente evento ha sido informado dentro de un régimen que contiene dolutegravir. En este caso la contribución de dolutegravir no es clara.



Trastornos hepatobiliares: *Raros*: falla hepática aguda

Interacciones:

Juluca contiene dolutegravir más rilpivirina y cualquier interacción que se haya identificado con cualquiera de los dos componentes individualmente puede ocurrir con Juluca. No existen interacciones farmacológicas significativas entre dolutegravir y rilpivirina.

Efecto de Juluca sobre la farmacocinética de otros agentes

Efecto de dolutegravir sobre la farmacocinética de otros agentes

No se espera que dolutegravir afecte la farmacocinética de los fármacos que son sustratos de las enzimas del citocromo P450, de la uridina difosfato glucuronosil transferasa (UGT) o de los transportadores glicoproteína P (Pgp), proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP), bomba de exportación de sales biliares (BSEP), polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP) 1B1, OATP1B3, transportador de cationes orgánicos (OCT) 1, proteína asociada a resistencia a múltiples fármacos (MRP) 2 o MRP4.

In vitro, dolutegravir no demostró ninguna inhibición directa o débil ($IC_{50} > 50 \mu M$) de las enzimas del citocromo P450 (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, UGT1A1 o UGT2B7 o de los transportadores Pgp, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MRP2 o MRP4. In vitro, dolutegravir no induce a CYP1A2, CYP2B6 o CYP3A4. In vivo, dolutegravir no tuvo efecto sobre midazolam, un sustrato de CYP3A4. Con base en estos datos, no se espera que dolutegravir afecte la farmacocinética de los fármacos que son sustratos o transportadores de estas enzimas (por ejemplo, inhibidores de la transcriptasa reversa y de proteasas, abacavir, zidovudina, maraviroc, analgésicos opioides, antidepresivos, estatinas, anti fúngicos azólicos, inhibidores de la bomba de protones, agentes para la disfunción eréctil, aciclovir, valaciclovir, sitagliptina, adefovir).

En los estudios de interacción farmacológica, dolutegravir no tuvo un efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de los siguientes: tenofovir, ritonavir, metadona, efavirenz, lopinavir, atazanavir, darunavir, etravirina, fosamprenavir, rilpivirina, boceprevir, daclatasvir y anticonceptivos orales que contienen norgestimato y etinilestradiol.



In vitro, dolutegravir inhibió a OCT2 renal ($IC_{50} = 1.93 \mu M$), el transportador de extrusión de múltiples fármacos y toxinas (MATE) 1 ($IC_{50} = 6.34 \mu M$) y MATE2 - K ($IC_{50} = 24.8 \mu M$). Debido a la exposición in vivo, dolutegravir tiene un bajo potencial para afectar el transporte de sustratos MATE2-K in vivo. In vivo, dolutegravir aumenta las concentraciones plasmáticas de fármacos en los que la excreción depende de OCT2 o MATE1 (dofetilida, pilsicainida o metformina) (consultar Tabla 1).

In vitro, dolutegravir inhibió los transportadores renales basolaterales: OAT1 ($IC_{50} = 2.12 \mu M$) y OAT3 ($IC_{50} = 1.97 \mu M$). Sin embargo, dolutegravir no tuvo un efecto notable sobre la farmacocinética in vivo de los sustratos de OAT tenofovir y para aminohipurato, y por lo tanto, tiene baja propensión a causar interacciones de fármacos mediante la inhibición de los transportadores de OAT.

Efecto de rilpivirina sobre la farmacocinética de otros agentes

No es probable que rilpivirina con una dosis de 25 mg una vez al día tenga un efecto clínicamente relevante sobre la exposición de los medicamentos metabolizados por las enzimas CYP.

Con base en diferentes rutas de eliminación de rilpivirina, no se esperan interacciones farmacológicas clínicamente relevantes con los siguientes medicamentos: abacavir, emtricitabina, lamivudina, maraviroc, ribavirina, estavudina y zidovudina.

Las interacciones con los medicamentos se enumeran en la Tabla 1.

Efecto de otros agentes sobre la farmacocinética de Juluca

Efecto de otros agentes sobre la farmacocinética de dolutegravir

Dolutegravir es eliminado principalmente a través del metabolismo mediante UGT1A1. Dolutegravir es también un sustrato de UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, Pgp y BCRP; por lo tanto, los fármacos que inducen esas enzimas o transportadores, teóricamente pueden disminuir la concentración plasmática de dolutegravir y reducir el efecto terapéutico de dolutegravir.

La coadministración de dolutegravir y otros fármacos que inhiben la UGT1A1, UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4 y / o Pgp puede aumentar la concentración plasmática de dolutegravir (consultar Tabla 1).

In vitro, dolutegravir no es un sustrato de OATP1B1, OATP1B3 u OCT1 humanos, por lo que no se espera que los fármacos que modulen únicamente estos transportadores afecten la concentración plasmática de dolutegravir.



Dolutegravir no debe ser coadministrado con antiácidos que contienen cationes polivalentes. Se recomienda administrar JULUCA al menos 4 horas antes o 6 horas después de tomar los productos antiácidos.

Las interacciones con los medicamentos se enumeran en la Tabla 1.

Efecto de otros agentes sobre la farmacocinética de rilpivirina

Rilpivirina es metabolizada principalmente mediante CYP3A, y los medicamentos que inducen o inhiben a CYP3A pueden afectar así la eliminación de rilpivirina (consultar Farmacocinética). La coadministración de rilpivirina con medicamentos que inducen a CYP3A puede resultar en una disminución de las concentraciones plasmáticas de rilpivirina, que potencialmente podrían disminuir el efecto terapéutico de rilpivirina. La coadministración de rilpivirina y los medicamentos que inhiben el CYP3A puede resultar en aumento de las concentraciones plasmáticas de rilpivirina.

La coadministración de rilpivirina con los medicamentos que aumentan el pH gástrico puede resultar en una disminución de las concentraciones plasmáticas de rilpivirina, que podría reducir potencialmente el efecto terapéutico de rilpivirina.

Las interacciones con los medicamentos se enumeran en la Tabla 1.

Fármacos que prolongan el QT

Existe poca información disponible sobre el potencial de una interacción farmacodinámica entre rilpivirina y los medicamentos que prolongan el intervalo QTc del electrocardiograma. En un estudio en sujetos sanos, se ha demostrado que las dosis supra terapéuticas de rilpivirina (75 mg una vez al día y 300 mg una vez al día) prolongan el intervalo QTc del electrocardiograma (consultar Farmacodinámica - Efectos sobre el electrocardiograma). JULUCA debe utilizarse con precaución cuando se coadministra con un medicamento con riesgo conocido de Torsade de Pointes.

Las interacciones establecidas y teóricas con determinados medicamentos antirretrovirales y no antirretrovirales se enumeran en la Tabla 1. La siguiente lista de interacciones medicamentosas no es totalmente incluyente. Las recomendaciones se basan en estudios de interacción con fármacos o interacciones predichas debido a la magnitud esperada de la interacción y / o el potencial de eventos adversos serios o pérdida de eficacia. No se espera que JULUCA sea coadministrado con otros agentes antivirales del VIH-1, y la información se proporciona como referencia.

Tabla 1 Interacciones farmacológicas

Clase de fármaco concomitante: Nombre del fármaco	Efecto sobre la concentración de dolutegravir, rilpivirina o el fármaco concomitante*	Comentario clínico
Agentes antivirales contra el VIH-1		
Inhibidores	no	Dolutegravir ↓ No se recomienda la administración

nucleósidos de la transcriptasa reversa: Delavirdina, Efavirenz, Etravirina, Nevirapina	Rilpivirina ↓ (↑ con delavirdina)		concomitante de <i>JULUCA</i> con otro NNRTI.
Inhibidor de proteasas (PI): Atazanavir (ATV)	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 91% C _{máx} ↑ 50% C _τ ↑ 180% ATV ↔ Rilpivirina ↑		Atazanavir puede aumentar las concentraciones plasmáticas de dolutegravir / rilpivirina. No es necesario ajustar la dosis.
Inhibidor de proteasas: Atazanavir/ritonavir (ATV/RTV)	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 62% C _{máx} ↑ 34% C _τ ↑ 121% ATV ↔ RTV ↔ Rilpivirina ↑		Atazanavir / ritonavir pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de dolutegravir / rilpivirina. No es necesario ajustar la dosis.
Inhibidor de proteasas: Tipranavir/ritonavir (TPV/RTV)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 59% C _{máx} ↓ 47% C _τ ↓ 76% TPV ↔ RTV ↔ Rilpivirina ↑		Tipranavir / ritonavir pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de rilpivirina y disminuir las concentraciones de dolutegravir. No se recomienda la administración concomitante de <i>JULUCA</i> con tipranavir / ritonavir.
Inhibidor de proteasas: Fosamprenavir / ritonavir (FPV/RTV)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 35% C _{máx} ↓ 24% C _τ ↓ 49% FPV ↔ RTV ↔ Rilpivirina ↑		Fosamprenavir / ritonavir pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de rilpivirina y disminuir las concentraciones de dolutegravir. No es necesario ajustar la dosis.
Inhibidores de proteasas: Fosamprenavir Indinavir Nelfinavir Saquinavir	Dolutegravir ↔ Rilpivirina ↑		Los inhibidores de proteasas no potenciados pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de rilpivirina. No se espera un aumento de las concentraciones plasmáticas de dolutegravir. No es necesario ajustar la dosis.
Inhibidor de proteasas: Lopinavir/ritonavir (LPV+RTV) †	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 4% C _{máx} ↔ C _τ ↓ 6% LPV ↔ RTV ↔ Rilpivirina ↑		Lopinavir / ritonavir no cambiaron las concentraciones plasmáticas de dolutegravir / rilpivirina en un grado clínicamente relevante. No es necesario ajustar la dosis.



	AUC ↑ 52% C _{máx} ↑ 29% C _{mín} ↑ 74%	
Inhibidor de proteasas: Darunavir/ritonavir (DRV+RTV) †	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 22% C _{máx} ↓ 11% C _τ ↓ 38% DRV ↔ RTV ↔ Rilpivirina ↑ AUC ↑ 130% C _{máx} ↑ 79% C _{mín} ↑ 178%	Darunavir / ritonavir no cambió las concentraciones plasmáticas de dolutegravir / rilpivirina en un grado clínicamente relevante. No es necesario ajustar la dosis.
Inhibidor nucleósido de la transcriptasa reversa: Tenofovir disoproxil fumarato †	Dolutegravir ↔ AUC ↔ C _{máx} ↓ 3% C _τ ↓ 8% Efecto de dolutegravir: Tenofovir ↔ AUC ↑ 12% C _{máx} ↑ 9% C _τ ↑ 19% Rilpivirina ↔ Efecto de rilpivirina: Tenofovir ↑ AUC ↑ 23% C _{máx} ↑ 19% C _{mín} ↑ 24%	Tenofovir no cambió las concentraciones plasmáticas de dolutegravir / rilpivirina en un grado clínicamente relevante. No es necesario ajustar la dosis.
Inhibidor nucleósido de la transcriptasa reversa: Didanosina †	Dolutegravir ↔ Rilpivirina ↔ Efecto de rilpivirina: Didanosina ↔ AUC ↑ 12% C _{máx} ↔ C _{mín} NA	Didanosina no cambió las concentraciones plasmáticas de rilpivirina en un grado clínicamente relevante. No es necesario ajustar la dosis de JULUCA. Didanosina se debe administrar con el estómago vacío al menos 2 horas antes o 4 horas después de JULUCA (que se debe tomar con una comida).
Inhibidor de la transferencia de la hebra de la integrasa: Raltegravir	Rilpivirina ↔ Efecto de rilpivirina: Raltegravir ↑ AUC ↑ 9% C _{máx} ↑ 10% C _{mín} ↑ 27%	No es necesario ajustar la dosis.
Otros agentes antivirales		
Daclatasvir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 33% C _{máx} ↑ 29%	Daclatasvir no cambió las concentraciones plasmáticas de dolutegravir en un grado clínicamente relevante. Dolutegravir no



	$C_{\tau} \uparrow 45\%$ Daclatasvir $\leftrightarrow$ Rilpivirina $\leftrightarrow$	cambió las concentraciones plasmáticas de daclatasvir. No es necesario ajustar la dosis.
Simeprevir	Rilpivirina $\leftrightarrow$ AUC $\leftrightarrow$ $C_{\max} \leftrightarrow$ $C_{\min} \uparrow 25\%$ Simeprevir $\leftrightarrow$ AUC $\leftrightarrow$ $C_{\max} \uparrow 10\%$ $C_{\min} \leftrightarrow$ Dolutegravir $\leftrightarrow$	No es necesario ajustar la dosis.
Otros agentes		
Dofetilida Pilsicainida	Efecto de dolutegravir: Dofetilida $\uparrow$ Pilsicainida $\uparrow$	La coadministración de JULUCA con dofetilida o pilsicainida está contraindicada debido a la posible toxicidad potencialmente mortal, causada por altas concentraciones de dofetilida o pilsicainida.
Anticonvulsivos: Carbamazepina Oxcarbazepina Fenitoína Fenobarbital	Efecto de la carbamazepina: Dolutegravir $\downarrow$ AUC $\downarrow 49\%$ $C_{\max} \downarrow 33\%$ $C_{\tau} \downarrow 73\%$ Rilpivirina $\downarrow$	Los inductores metabólicos pueden disminuir significativamente las concentraciones plasmáticas de dolutegravir / rilpivirina, dando como resultado la pérdida del efecto terapéutico. La coadministración de JULUCA con estos inductores metabólicos está contraindicada.
Productos a base de hierbas: Hierba de San Juan (<i>Hypericum perforatum</i>)	Dolutegravir $\downarrow$ Rilpivirina $\downarrow$	La coadministración de JULUCA con productos que contienen hierba de San Juan, puede disminuir significativamente las concentraciones plasmáticas de dolutegravir / rilpivirina, resultando en pérdida del efecto terapéutico. La coadministración de JULUCA con productos que contienen hierba de San Juan está contraindicada.
Inhibidores de la bomba de protones: Omeprazol† Lansoprazol Rabeprazol Pantoprazol Esomeprazol	Dolutegravir $\leftrightarrow$ Rilpivirina (por omeprazol) AUC $\downarrow 40\%$ $C_{\max} \downarrow 40\%$ $C_{\min} \downarrow 33\%$ Omeprazol (por rilpivirina) AUC $\downarrow 14\%$ $C_{\max} \downarrow 14\%$ $C_{\min} \text{NA}$	Los inhibidores de la bomba de protones pueden disminuir significativamente las concentraciones plasmáticas de rilpivirina, dando como resultado la pérdida del efecto terapéutico. La coadministración de JULUCA con inhibidores de la bomba de protones está contraindicada.
Antagonistas del receptor H ₂ : Famotidina† Cimetidina	Dolutegravir $\leftrightarrow$ Rilpivirina: Famotidina tomada 12 horas	Los antagonistas del receptor H ₂ pueden disminuir significativamente las concentraciones plasmáticas de rilpivirina. JULUCA debe administrarse al menos 4



Nizatidina Ranitidina	antes de rilpivirina AUC ↓ 9% C _{máx} ↔ C _{mín} NA Famotidina tomada 2 horas antes de rilpivirina AUC ↓ 76% C _{máx} ↓ 85% C _{mín} NA Famotidina tomada 4 horas después de rilpivirina AUC ↑ 13% C _{máx} ↑ 21% C _{mín} NA	horas antes o al menos 12 horas después de los antagonistas de los receptores H2.
Antiácidos (por ejemplo, hidróxido de magnesio y / o carbonato de calcio)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 74% C _{máx} ↓ 72% C ₂₄ ↓ 74% Rilpivirina ↓	Utilizar con precaución, ya que la coadministración puede disminuir significativamente las concentraciones plasmáticas de dolutegravir / rilpivirina, dando como resultado la pérdida del efecto terapéutico. <i>JULUCA</i> debe administrarse al menos 4 horas antes o 6 horas después de tomar los productos antiácidos.
Suplementos de calcio o hierro (No antiácidos)	Calcio: Dolutegravir ↓ AUC ↓ 39% C _{máx} ↓ 37% C ₂₄ ↓ 39% Hierro: Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54% C _{máx} ↓ 57% C ₂₄ ↓ 56%	Se recomienda que <i>JULUCA</i> se administre al menos 4 horas antes o 6 horas después de tomar productos no antiácidos que contienen calcio o hierro o, alternativamente, coadministrar junto con una comida.
Metformina	Coadministrada con dolutegravir: Metformina ↑ AUC ↑ 79% C _{máx} ↑ 66% Coadministrada con rilpivirina: Metformina ↔ AUC ↔ C _{máx} ↔ C _{mín} NA	La coadministración de <i>JULUCA</i> puede aumentar las concentraciones plasmáticas de metformina. Debe considerarse un ajuste de la dosis de metformina al iniciar y suspender la coadministración de <i>JULUCA</i> con metformina, para mantener el control glucémico.
Rifampicina† Rifapentina	Dolutegravir ↓ (por rifampicina) ↓ AUC ↓ 54% C _{máx} ↓ 43% C _τ ↓ 72%	Rifampicina y rifapentina pueden disminuir significativamente las concentraciones plasmáticas de dolutegravir / rilpivirina, dando como resultado la pérdida del efecto terapéutico. La coadministración de <i>JULUCA</i> con rifampicina o rifapentina está



	Rifampicina ↔ Rilpivirina ↓ (por rifampicina) AUC ↓ 80% C _{máx} ↓ 69% C _{mín} ↓ 89%	contraindicada.
Rifabutina	Dolutegravir ↔ Rifabutina ↔ Rilpivirina (25 mg) ↓ AUC ↓ 42% C _{máx} ↓ 31% C _{mín} ↓ 48% Rilpivirina (50 mg) ↔ (en comparación con rilpivirina 25 mg sola) AUC ↑ 16% C _{máx} ↑ 43% C _{mín} ↔	Rifabutina disminuyó las concentraciones plasmáticas de rilpivirina. Durante la coadministración con rifabutina, se debe tomar una dosis adicional de 25 mg de rilpivirina al mismo tiempo con <i>JULUCA</i> .
Dexametasona (sistémica, excepto para el uso en dosis única)	Rilpivirina ↓ Dolutegravir ↔	Dexametasona puede disminuir significativamente las concentraciones plasmáticas de rilpivirina, dando como resultado la pérdida del efecto terapéutico. La coadministración de <i>JULUCA</i> con dexametasona está contraindicada, excepto para el uso en dosis única. Deben considerarse alternativas, especialmente para el uso a largo plazo.
Anticonceptivos orales (Etinil estradiol (EE) y norelgestromina (NGMN)) Noretindrona	Efecto de dolutegravir: EE ↔ AUC ↑ 3% C _{máx} ↓ 1% C _τ ↑ 2% Efecto de dolutegravir: NGMN ↔ AUC ↓ 2% C _{máx} ↓ 11% C _τ ↓ 7% Efecto de rilpivirina: EE ↔ AUC ↔ C _{máx} ↑ 17% C _{mín} ↔ Efecto de rilpivirina: Noretindrona ↔ AUC ↔ C _{máx} ↔ C _{mín} ↔	Dolutegravir / rilpivirina no cambiaron las concentraciones plasmáticas de etinilestradiol y norelgestromina / noretindrona en un grado clínicamente relevante. No es necesario ajustar la dosis de los anticonceptivos orales cuando se coadministran con <i>JULUCA</i> .



Metadona	Efecto de dolutegravir: Metadona $\leftrightarrow$ AUC $\downarrow$ 2% $C_{\max}$ $\leftrightarrow$ 0% C_{τ} $\downarrow$ 1% Efecto de rilpivirina: Metadona $\downarrow$ AUC $\downarrow$ 16% $C_{\max}$ $\downarrow$ 14% C_{τ} $\downarrow$ 22%	Dolutegravir / rilpivirina no cambiaron las concentraciones plasmáticas de metadona en un grado clínicamente relevante. No es necesario ajustar la dosis de metadona cuando se inicia la coadministración con JULUCA. Sin embargo, se recomienda el monitoreo clínico, ya que puede ser necesario ajustar la terapia de mantenimiento con metadona en algunos pacientes.
Antifúngicos azólicos: Ketoconazol† Fluconazol Itraconazol Posaconazol Voriconazol	Dolutegravir $\leftrightarrow$ Rilpivirina (por ketoconazol) AUC $\uparrow$ 49% $C_{\max}$ $\uparrow$ 30% $C_{\min}$ $\uparrow$ 76% Ketoconazol (por rilpivirina) AUC $\downarrow$ 24% $C_{\max}$ $\leftrightarrow$ $C_{\min}$ $\downarrow$ 66%	Los agentes anti fúngicos azólicos pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de rilpivirina. No es necesario ajustar la dosis.
Claritromicina Eritromicina	Dolutegravir $\leftrightarrow$ Rilpivirina $\uparrow$	Claritromicina y eritromicina pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de rilpivirina. No es necesario ajustar la dosis. Cuando sea posible considere alternativas, como la azitromicina.
Digoxina	Dolutegravir $\leftrightarrow$ Rilpivirina $\leftrightarrow$ AUC $\leftrightarrow$ $C_{\max}$ $\leftrightarrow$ $C_{\min}$ NA	No es necesario ajustar la dosis.
Inhibidores de la HMG CO-A reductasa: Atorvastatina† Fluvastatina Lovastatina Pitavastatina Pravastatina Rosuvastatina Simvastatina	Dolutegravir $\leftrightarrow$ Rilpivirina (por atorvastatina) AUC $\leftrightarrow$ $C_{\max}$ $\downarrow$ 9% $C_{\min}$ $\leftrightarrow$ Atorvastatina (por rilpivirina) AUC $\leftrightarrow$ $C_{\max}$ $\uparrow$ 35% $C_{\min}$ $\downarrow$ 15%	No es necesario ajustar la dosis.
Inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE - 5): Sildenafil† Vardenafil Tadalafil	Dolutegravir $\leftrightarrow$ Rilpivirina $\leftrightarrow$ AUC $\leftrightarrow$ $C_{\max}$ $\leftrightarrow$ $C_{\min}$ $\leftrightarrow$	No es necesario ajustar la dosis.



	Sildenafil ↔ AUC ↔ C _{máx} ↔ C _{mín} NA	
Paracetamol (acetaminofén)	Dolutegravir ↔ Rilpivirina ↔ AUC ↔ C _{máx} ↔ C _{mín} ↑ 26% Paracetamol (por Rilpivirina) AUC ↔ C _{máx} NA C _{mín} ↔	No es necesario ajustar la dosis.

* Cuando se presentan los parámetros farmacocinéticos, se evaluó la interacción entre dolutegravir y / o rilpivirina y el fármaco en un estudio clínico. Todas las otras interacciones de fármacos que se muestran son pronosticadas.

† Este estudio de interacción se ha realizado con una dosis superior a la dosis recomendada para rilpivirina que evalúa el efecto máximo sobre el fármaco coadministrado.

Abreviaturas: ↑ = aumento; ↓ = disminución; ↔ = sin cambio significativo; AUC = área bajo la curva de concentración versus tiempo; C_{máx} = concentración máxima observada, C_{mín} = concentración mínima observada, C_τ = concentración al final del intervalo de dosificación; NA = no evaluado

Vía de administración:

Oral

Dosificación y Grupo etario:

Dosificación y administración

La terapia debe ser iniciada por un médico con experiencia en el manejo de la infección por VIH.

Si el paciente no toma una dosis de Juluca, el paciente debe tomarla con una comida tan pronto como lo recuerde si faltan más de 12 horas hasta la siguiente dosis. Si la dosis siguiente es en menos de 12 horas, el paciente debe omitir la dosis olvidada y reanudar el programa de dosificación habitual.

Se dispone de preparaciones separadas de dolutegravir y rilpivirina cuando esté indicado el ajuste de la dosis o la suspensión de uno de los componentes individuales (consultar Interacciones). En estos casos, el médico debe consultar la información individual del producto.

Adultos



La dosis recomendada de Juluca en adultos es de una tableta una vez al día tomada por vía oral con una comida.

Adolescentes y niños

Juluca no se recomienda en pacientes pediátricos menores de 18 años de edad debido a la falta de datos de seguridad y eficacia.

Personas de edad avanzada

No se requiere ajuste de la dosis de Juluca en pacientes de edad avanzada. Existen pocos datos disponibles sobre el uso de Juluca en pacientes de 65 años y más (consultar Farmacocinética - Poblaciones especiales de pacientes).

Insuficiencia renal

No se requiere ajuste de la dosis de Juluca en pacientes con insuficiencia renal (consultar Farmacocinética - Poblaciones especiales de pacientes).

Insuficiencia hepática

No se requiere ajuste de la dosis de JULUCA en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (puntuación A o B de Child-Pugh). Juluca no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave (puntuación C de Child-Pugh).

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
- Inserto versión GDS05 IPI05 de 08 de junio de 2018
- Información para prescribir versión GDS05 IPI05 de 08 de junio de 2018

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

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 50mg de Dolutegravir (como dolutegravir sódico) + 25mg de Rilpivirina (como clorhidrato de rilpivirina)

Forma farmacéutica:



Tabletas recubiertas

Indicaciones:

Juluca está indicado para el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) en adultos que están virológicamente suprimidos (ARN del VIH-1 < 50 copias/mL) en una pauta antirretroviral estable de al menos seis meses sin antecedentes de fracaso virológico y sin resistencia conocida o sospechada a cualquier inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido o inhibidor de la integrasa

Contraindicaciones

JULUCA está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a dolutegravir o

rilpivirina o a cualquier excipiente de JULUCA.

JULUCA está contraindicado en combinación con lo siguiente:

- agentes antiarrítmicos dofetilida o pilsicainida
- los anticonvulsivos carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital, fenitoína
- los antimicobacterianos rifampicina, rifapentina
- inhibidores de la bomba de protones (como omeprazol, esomeprazol, lansoprazol,
- pantoprazol y rabeprazol)
- el glucocorticoide sistémico dexametasona (excepto como tratamiento de dosis única)
- Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*).

Advertencias y precauciones especiales para su uso

Osteonecrosis

Aunque se considera que la etiología es multifactorial (incluido el uso de corticosteroides, bifosfonatos, consumo de alcohol, inmunosupresión grave, elevado índice de masa corporal), se han notificado casos de osteonecrosis en pacientes con infección avanzada por el VIH-1 y/o exposición a largo plazo a tratamiento antirretroviral combinado (TARC). Se debe indicar a los pacientes que busquen ayuda médica si experimentan dolor articular, rigidez en las articulaciones o dificultad de movimiento.

Embarazo



No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Juluca en el embarazo. Se dispone de datos limitados relativos al uso de dolutegravir durante el embarazo. Se observaron exposiciones más bajas a dolutegravir o rilpivirina cuando se tomaron durante el embarazo una vez al día, en combinación con una pauta basal. En los estudios de Fase 3, la exposición más baja a rilpivirina, similar a la observada durante el embarazo, se asocia a un mayor riesgo de fracaso virológico. No se pueden hacer recomendaciones para ajustar la dosis de Juluca. Por lo tanto, no se recomienda el uso de Juluca durante el embarazo

Pacientes con hepatitis B o C

No hay datos clínicos disponibles en pacientes co-infectados por hepatitis B. Los médicos se deben referir a las guías actuales de tratamiento del VIH-1 para el tratamiento de pacientes co-infectados por el virus de la hepatitis B. Existen datos limitados en pacientes co-infectados con hepatitis C. Se observó una mayor incidencia de elevación de las enzimas hepáticas (grado 1) en pacientes tratados con dolutegravir y rilpivirina co-infectados por hepatitis C, comparado con aquellos no estaban coinfectados. Se recomienda controlar la función hepática en pacientes co-infectados por hepatitis B y/o C.

Reacciones de hipersensibilidad:

Se han reportado reacciones de hipersensibilidad con inhibidores de la integrasa, incluyendo dolutegravir, y se caracterizaron por erupciones cutáneas, hallazgos constitucionales y, a veces, disfunción orgánica, incluyendo lesión hepática. Suspenda JULUCA y otros agentes sospechosos inmediatamente si se desarrollan signos o síntomas de reacciones de hipersensibilidad (incluyendo, sin limitarse a, sarpullido grave o sarpullido acompañado de fiebre, malestar general, fatiga, dolores musculares o articulares, ampollas, lesiones orales, conjuntivitis, edema facial, hepatitis, eosinofilia, angioedema). El estado clínico, incluyendo las aminotransferasas hepáticas, debe ser monitoreado y se debe iniciar el tratamiento adecuado. El retraso en la interrupción del tratamiento con JULUCA u otros agentes sospechosos después del inicio de la hipersensibilidad, puede resultar en una reacción que ponga en peligro la vida.

Interacciones con medicamentos:

Se debe tener cuidado de prescribir JULUCA con medicamentos que puedan reducir la exposición de dolutegravir o rilpivirina.

Infecciones oportunistas:

Los pacientes que reciben JULUCA o cualquier otro tratamiento antirretroviral todavía pueden desarrollar infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección por VIH. Por lo tanto, los pacientes deben permanecer bajo estrecha



observación clínica por parte de médicos con experiencia en el tratamiento de estas enfermedades asociadas con el VIH.

Transmisión de la infección:

Se debe advertir a los pacientes que no se ha demostrado que el tratamiento antirretroviral actual, incluyendo JULUCA, evite el riesgo de transmisión del VIH a otras personas por contacto sexual o contaminación sanguínea. Deben seguir tomando las precauciones apropiadas para prevenir la transmisión del VIH.

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

JULUCA contiene dolutegravir más rilpivirina y cualquier interacción que se haya identificado con cualquiera de los dos componentes individualmente puede ocurrir con JULUCA. No existen interacciones farmacológicas significativas entre dolutegravir y rilpivirina.

Efecto de JULUCA sobre la farmacocinética de otros agentes

Efecto de dolutegravir sobre la farmacocinética de otros agentes

No se espera que dolutegravir afecte la farmacocinética de los fármacos que son sustratos de las enzimas del citocromo P450, de la uridina difosfato glucuronosil transferasa (UGT) o de los transportadores glicoproteína P (Pgp), proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP), bomba de exportación de sales biliares (BSEP), polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP) 1B1, OATP1B3, transportador de cationes orgánicos (OCT) 1, proteína asociada a resistencia a múltiples fármacos (MRP) 2 o MRP4.

In vitro, dolutegravir no demostró ninguna inhibición directa o débil ($IC_{50} > 50 \mu M$) de las enzimas del citocromo P450 (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, UGT1A1 o UGT2B7 o de los transportadores Pgp, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MRP2 o MRP4. In vitro, dolutegravir no induce a CYP1A2, CYP2B6 o CYP3A4. In vivo, dolutegravir no tuvo efecto sobre midazolam, un sustrato de CYP3A4. Con base en estos datos, no se espera que dolutegravir afecte la farmacocinética de los fármacos que son sustratos o transportadores de estas enzimas (por ejemplo, inhibidores de la transcriptasa reversa y de proteasas, abacavir, zidovudina, maraviroc, analgésicos opioides, antidepresivos, estatinas, anti fúngicos azólicos, inhibidores de la bomba de protones, agentes para la disfunción eréctil, aciclovir, valaciclovir, sitagliptina, adefovir).

En los estudios de interacción farmacológica, dolutegravir no tuvo un efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de los siguientes: tenofovir, ritonavir, metadona, efavirenz, lopinavir, atazanavir, darunavir, etravirina,



fosamprenavir, rilpivirina, boceprevir, daclatasvir y anticonceptivos orales que contienen norgestimato y etinilestradiol.

In vitro, dolutegravir inhibió a OCT2 renal ($IC_{50} = 1.93 \mu M$), el transportador de extrusión de múltiples fármacos y toxinas (MATE) 1 ($IC_{50} = 6.34 \mu M$) y MATE2 - K ($IC_{50} = 24.8 \mu M$). Debido a la exposición in vivo, dolutegravir tiene un bajo potencial para afectar el transporte de sustratos MATE2-K in vivo. In vivo, dolutegravir aumenta las concentraciones plasmáticas de fármacos en los que la excreción depende de OCT2 o MATE1 (dofetilida, pilsicainida o metformina) (consultar Tabla 1).

In vitro, dolutegravir inhibió los transportadores renales basolaterales: OAT1 ($IC_{50} = 2.12 \mu M$) y OAT3 ($IC_{50} = 1.97 \mu M$). Sin embargo, dolutegravir no tuvo un efecto notable sobre la farmacocinética in vivo de los sustratos de OAT tenofovir y para aminohipurato, y por lo tanto, tiene baja propensión a causar interacciones de fármacos mediante la inhibición de los transportadores de OAT.

Efecto de rilpivirina sobre la farmacocinética de otros agentes

No es probable que rilpivirina con una dosis de 25 mg una vez al día tenga un efecto clínicamente relevante sobre la exposición de los medicamentos metabolizados por las enzimas CYP.

Con base en diferentes rutas de eliminación de rilpivirina, no se esperan interacciones farmacológicas clínicamente relevantes con los siguientes medicamentos: abacavir, emtricitabina, lamivudina, maraviroc, ribavirina, estavudina y zidovudina.

Las interacciones con los medicamentos se enumeran en la Tabla 1.

Efecto de otros agentes sobre la farmacocinética de JULUCA

Efecto de otros agentes sobre la farmacocinética de dolutegravir

Dolutegravir es eliminado principalmente a través del metabolismo mediante UGT1A1. Dolutegravir es también un sustrato de UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, Pgp y BCRP; por lo tanto, los fármacos que inducen esas enzimas o transportadores, teóricamente pueden disminuir la concentración plasmática de dolutegravir y reducir el efecto terapéutico de dolutegravir.

La coadministración de dolutegravir y otros fármacos que inhiben la UGT1A1, UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4 y / o Pgp puede aumentar la concentración plasmática de dolutegravir (consultar Tabla 1).

In vitro, dolutegravir no es un sustrato de OATP1B1, OATP1B3 u OCT1 humanos, por lo que no se espera que los fármacos que modulen únicamente estos transportadores afecten la concentración plasmática de dolutegravir.





Dolutegravir no debe ser coadministrado con antiácidos que contienen cationes polivalentes. Se recomienda administrar JULUCA al menos 4 horas antes o 6 horas después de tomar los productos antiácidos.

Las interacciones con los medicamentos se enumeran en la Tabla 1.

Efecto de otros agentes sobre la farmacocinética de rilpivirina

Rilpivirina es metabolizada principalmente mediante CYP3A, y los medicamentos que inducen o inhiben a CYP3A pueden afectar así la eliminación de rilpivirina. La coadministración de rilpivirina con medicamentos que inducen a CYP3A puede resultar en una disminución de las concentraciones plasmáticas de rilpivirina, que potencialmente podrían disminuir el efecto terapéutico de rilpivirina. La coadministración de rilpivirina y los medicamentos que inhiben el CYP3A puede resultar en aumento de las concentraciones plasmáticas de rilpivirina.

La coadministración de rilpivirina con los medicamentos que aumentan el pH gástrico puede resultar en una disminución de las concentraciones plasmáticas de rilpivirina, que podría reducir potencialmente el efecto terapéutico de rilpivirina.

Las interacciones con los medicamentos se enumeran en la Tabla 1.

Fármacos que prolongan el QT

Existe poca información disponible sobre el potencial de una interacción farmacodinámica entre rilpivirina y los medicamentos que prolongan el intervalo QTc del electrocardiograma. En un estudio en sujetos sanos, se ha demostrado que las dosis supra terapéuticas de rilpivirina (75 mg una vez al día y 300 mg una vez al día) prolongan el intervalo QTc del electrocardiograma. JULUCA debe utilizarse con precaución cuando se coadministra con un medicamento con riesgo conocido de Torsade de Pointes.

Las interacciones establecidas y teóricas con determinados medicamentos antirretrovirales y no antirretrovirales se enumeran en la Tabla 1. La siguiente lista de interacciones medicamentosas no es totalmente incluyente. Las recomendaciones se basan en estudios de interacción con fármacos o interacciones predichas debido a la magnitud esperada de la interacción y / o el potencial de eventos adversos serios o pérdida de eficacia. No se espera que JULUCA sea coadministrado con otros agentes antivirales del VIH-1, y la información se proporciona como referencia.



Tabla 1 Interacciones farmacológicas

Clase de fármaco concomitante: Nombre del fármaco	Efecto sobre la concentración de dolutegravir, rilpivirina o el fármaco concomitante*	Comentario clínico
Agentes antivirales contra el VIH-1		
Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa: Delavirdina, Efavirenz, Etravirina, Nevirapina	Dolutegravir ↓ Rilpivirina ↓ (↑ con delavirdina)	No se recomienda la administración concomitante de <i>JULUCA</i> con otro NNRTI.
Inhibidor de proteasas (PI): Atazanavir (ATV)	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 91% C _{máx} ↑ 50% C _t ↑ 180% ATV ↔ Rilpivirina ↑	Atazanavir puede aumentar las concentraciones plasmáticas de dolutegravir / rilpivirina. No es necesario ajustar la dosis.
Inhibidor de proteasas: Atazanavir/ritonavir (ATV/RTV)	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 62% C _{máx} ↑ 34% C _t ↑ 121% ATV ↔ RTV ↔ Rilpivirina ↑	Atazanavir / ritonavir pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de dolutegravir / rilpivirina. No es necesario ajustar la dosis.
Inhibidor de proteasas: Tipranavir/ritonavir (TPV/RTV)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 59% C _{máx} ↓ 47% C _t ↓ 76%	Tipranavir / ritonavir pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de rilpivirina y disminuir las concentraciones de dolutegravir. No se recomienda la administración concomitante de <i>JULUCA</i>

	TPV ↔ RTV ↔ Rilpivirina ↑	con tipranavir / ritonavir.
Inhibidor de proteasas: Fosamprenavir/ ritonavir (FPV/RTV)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 35% C _{máx} ↓ 24% C _t ↓ 49% FPV ↔ RTV ↔ Rilpivirina ↑	Fosamprenavir / ritonavir pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de rilpivirina y disminuir las concentraciones de dolutegravir. No es necesario ajustar la dosis.
Inhibidores de proteasas: Fosamprenavir Indinavir Nelfinavir Saquinavir	Dolutegravir ↔ Rilpivirina ↑	Los inhibidores de proteasas no potenciados pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de rilpivirina. No se espera un aumento de las concentraciones plasmáticas de dolutegravir. No es necesario ajustar la dosis.
Inhibidor de proteasas: Lopinavir/ritonavir (LPV+RTV) †	Dolutegravir ↔ AUC ↓ 4% C _{máx} ↔ C _t ↓ 6% LPV ↔ RTV ↔ Rilpivirina ↑ AUC ↑ 52% C _{máx} ↑ 29% C _{mín} ↑ 74%	Lopinavir / ritonavir no cambiaron las concentraciones plasmáticas de dolutegravir / rilpivirina en un grado clínicamente relevante. No es necesario ajustar la dosis.
Inhibidor de proteasas: Darunavir/ritonavir (DRV+RTV) †	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 22% C _{máx} ↓ 11% C _t ↓ 38% DRV ↔ RTV ↔ Rilpivirina ↑ AUC ↑ 130% C _{máx} ↑ 79% C _{mín} ↑ 178%	Darunavir / ritonavir no cambió las concentraciones plasmáticas de dolutegravir / rilpivirina en un grado clínicamente relevante. No es necesario ajustar la dosis.
Inhibidor nucleósido de la transcriptasa reversa:	Dolutegravir ↔ AUC ↔ C _{máx} ↓ 3%	Tenofovir no cambió las concentraciones plasmáticas de dolutegravir / rilpivirina en un grado clínicamente relevante. No

Tenofovir disoproxil fumarato†	C_t ↓ 8% Efecto de dolutegravir: Tenofovir ↔ AUC ↑ 12 % C_{max} ↑ 9% C_t ↑ 19 % Rilpivirina ↔ Efecto de rilpivirina: Tenofovir ↑ AUC ↑ 23% C_{max} ↑ 19% C_{min} ↑ 24 %	es necesario ajustar la dosis.
Inhibidor nucleósido de la transcriptasa reversa: Didanosina†	Dolutegravir ↔ Rilpivirina ↔ Efecto de rilpivirina: Didanosina ↔ AUC ↑ 12% C_{max} ↔ C_{min} NA	Didanosina no cambió las concentraciones plasmáticas de rilpivirina en un grado clínicamente relevante. No es necesario ajustar la dosis de JULUCA. Didanosina se debe administrar con el estómago vacío al menos 2 horas antes o 4 horas después de JULUCA (que se debe tomar con una comida).
Inhibidor de la transferencia de la hebra de la integrasa: Raltegravir	Rilpivirina ↔ Efecto de rilpivirina: Raltegravir ↑ AUC ↑ 9% C_{max} ↑ 10% C_{min} ↑ 27%	No es necesario ajustar la dosis.
Otros agentes antivirales		
Daclatasvir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 33% C_{max} ↑ 29% C_t ↑ 45% Daclatasvir ↔ Rilpivirina ↔	Daclatasvir no cambió las concentraciones plasmáticas de dolutegravir en un grado clínicamente relevante. Dolutegravir no cambió las concentraciones plasmáticas de daclatasvir. No es necesario ajustar la dosis.
Simeprevir	Rilpivirina ↔ AUC ↔ C_{max} ↔ C_{min} ↑ 25% Simeprevir ↔ AUC ↔ C_{max} ↑ 10%	No es necesario ajustar la dosis.



	$C_{min} \leftrightarrow$ Dolutegravir $\leftrightarrow$	
Otros agentes		
Dofetilida Pilsicainida	Efecto de dolutegravir: Dofetilida $\uparrow$ Pilsicainida $\uparrow$	La coadministración de <i>JULUCA</i> con dofetilida o pilsicainida está contraindicada debido a la posible toxicidad potencialmente mortal, causada por altas concentraciones de dofetilida o pilsicainida.
Anticonvulsivos: Carbamazepina Oxcarbazepina Fenitoína Fenobarbital	Efecto de la carbamazepina: Dolutegravir $\downarrow$ AUC $\downarrow$ 49% C_{max} $\downarrow$ 33% C_t $\downarrow$ 73% Rilpivirina $\downarrow$	Los inductores metabólicos pueden disminuir significativamente las concentraciones plasmáticas de dolutegravir / rilpivirina, dando como resultado la pérdida del efecto terapéutico. La coadministración de <i>JULUCA</i> con estos inductores metabólicos está contraindicada.
Productos a base de hierbas: Hierba de San Juan (<i>Hypericum perforatum</i>)	Dolutegravir $\downarrow$ Rilpivirina $\downarrow$	La coadministración de <i>JULUCA</i> con productos que contienen hierba de San Juan, puede disminuir significativamente las concentraciones plasmáticas de dolutegravir / rilpivirina, resultando en pérdida del efecto terapéutico. La coadministración de <i>JULUCA</i> con productos que contienen hierba de San Juan está contraindicada.
Inhibidores de la bomba de protones: Omeprazol† Lansoprazol Rabeprazol Pantoprazol Esomeprazol	Dolutegravir $\leftrightarrow$ Rilpivirina (por omeprazol) AUC $\downarrow$ 40% C_{max} $\downarrow$ 40% C_{min} $\downarrow$ 33% Omeprazol (por rilpivirina) AUC $\downarrow$ 14% C_{max} $\downarrow$ 14% C_{min} NA	Los inhibidores de la bomba de protones pueden disminuir significativamente las concentraciones plasmáticas de rilpivirina, dando como resultado la pérdida del efecto terapéutico. La coadministración de <i>JULUCA</i> con inhibidores de la bomba de protones está contraindicada.
Antagonistas del receptor H ₂ : Famotidina† Cimetidina Nizatidina Ranitidina	Dolutegravir $\leftrightarrow$ Rilpivirina: Famotidina tomada 12 horas antes de rilpivirina AUC $\downarrow$ 9% $C_{max} \leftrightarrow$ C_{min} NA	Los antagonistas del receptor H ₂ pueden disminuir significativamente las concentraciones plasmáticas de rilpivirina. <i>JULUCA</i> debe administrarse al menos 4 horas antes o al menos 12 horas después de los antagonistas de los receptores H ₂ .

	Famotidina tomada 2 horas antes de rilpivirina AUC ↓ 76% C_{max} ↓ 85% C_{min} NA Famotidina tomada 4 horas después de rilpivirina AUC ↑ 13% C_{max} ↑ 21% C_{min} NA	
Antiácidos (por ejemplo, hidróxido de magnesio y / o carbonato de calcio)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 74% C_{max} ↓ 72% C₂₄ ↓ 74% Rilpivirina ↓	Utilizar con precaución, ya que la coadministración puede disminuir significativamente las concentraciones plasmáticas de dolutegravir / rilpivirina, dando como resultado la pérdida del efecto terapéutico. <i>JULUCA</i> debe administrarse al menos 4 horas antes o 6 horas después de tomar los productos antiácidos.
Suplementos de calcio o hierro (No antiácidos)	Calcio: Dolutegravir ↓ AUC ↓ 39% C_{max} ↓ 37% C₂₄ ↓ 39% Hierro: Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54% C_{max} ↓ 57% C₂₄ ↓ 56%	Se recomienda que <i>JULUCA</i> se administre al menos 4 horas antes o 6 horas después de tomar productos no antiácidos que contienen calcio o hierro o, alternativamente, coadministrar junto con una comida.
Metformina	Coadministrada con dolutegravir: Metformina ↑ AUC ↑ 79% C_{max} ↑ 66% Coadministrada con rilpivirina: Metformina ↔ AUC ↔ C_{max} ↔ C_{min} NA	La coadministración de <i>JULUCA</i> puede aumentar las concentraciones plasmáticas de metformina. Debe considerarse un ajuste de la dosis de metformina al iniciar y suspender la coadministración de <i>JULUCA</i> con metformina, para mantener el control glucémico.
Rifampicina† Rifapentina	Dolutegravir ↓ (por rifampicina) AUC ↓ 54% C_{max} ↓ 43%	Rifampicina y rifapentina pueden disminuir significativamente las concentraciones plasmáticas de dolutegravir / rilpivirina, dando como resultado la pérdida del efecto

	Ct ↓ 72% Rifampicina ↔ Rilpivirina ↓ (por rifampicina) AUC ↓ 80% C_{máx} ↓ 69% C_{min} ↓ 89%	terapéutico. La coadministración de <i>JULUCA</i> con rifampicina o rifapentina está contraindicada.
Rifabutina	Dolutegravir ↔ Rifabutina ↔ Rilpivirina (25 mg) ↓ AUC ↓ 42% C_{máx} ↓ 31% C_{min} ↓ 48% Rilpivirina (50 mg) ↔ (en comparación con rilpivirina 25 mg sola) AUC ↑ 16% C_{máx} ↑ 43% C_{min} ↔	Rifabutina disminuyó las concentraciones plasmáticas de rilpivirina. Durante la coadministración con rifabutina, se debe tomar una dosis adicional de 25 mg de rilpivirina al mismo tiempo con <i>JULUCA</i>.
Dexametasona (sistémica, excepto para el uso en dosis única)	Rilpivirina ↓ Dolutegravir ↔	Dexametasona puede disminuir significativamente las concentraciones plasmáticas de rilpivirina, dando como resultado la pérdida del efecto terapéutico. La coadministración de <i>JULUCA</i> con dexametasona está contraindicada, excepto para el uso en dosis única. Deben considerarse alternativas, especialmente para el uso a largo plazo.
Anticonceptivos orales (Etinil estradiol (EE) y norelgestromina (NGMN)) Noretindrona	Efecto de dolutegravir: EE ↔ AUC ↑ 3% C_{máx} ↓ 1% Ct ↑ 2% Efecto de dolutegravir: NGMN ↔ AUC ↓ 2% C_{máx} ↓ 11% Ct ↓ 7% Efecto de rilpivirina: EE ↔ AUC ↔	Dolutegravir / rilpivirina no cambiaron las concentraciones plasmáticas de etinilestradiol y norelgestromina / noretindrona en un grado clínicamente relevante. No es necesario ajustar la dosis de los anticonceptivos orales cuando se coadministran con <i>JULUCA</i>.



GOBIERNO
DE COLOMBIA



MINSALUD





	$C_{max} \uparrow$ 17% $C_{min} \leftrightarrow$ Efecto de rilpivirina: Noretindrona $\leftrightarrow$ AUC $\leftrightarrow$ $C_{max} \leftrightarrow$ $C_{min} \leftrightarrow$	
Metadona	Efecto de dolutegravir: Metadona $\leftrightarrow$ AUC $\downarrow$ 2% $C_{max} \leftrightarrow$ 0% $C_t \downarrow$ 1% Efecto de rilpivirina: Metadona $\downarrow$ AUC $\downarrow$ 16% $C_{max} \downarrow$ 14% $C_t \downarrow$ 22%	Dolutegravir / rilpivirina no cambiaron las concentraciones plasmáticas de metadona en un grado clínicamente relevante. No es necesario ajustar la dosis de metadona cuando se inicia la coadministración con JULUCA. Sin embargo, se recomienda el monitoreo clínico, ya que puede ser necesario ajustar la terapia de mantenimiento con metadona en algunos pacientes.
Antifúngicos azólicos: Ketoconazol† Fluconazol Itraconazol Posaconazol Voriconazol	Dolutegravir $\leftrightarrow$ Rilpivirina (por ketoconazol) AUC $\uparrow$ 49% $C_{max} \uparrow$ 30% $C_{min} \uparrow$ 76% Ketoconazol (por rilpivirina) AUC $\downarrow$ 24% $C_{max} \downarrow$ $C_{min} \downarrow$ 66%	Los agentes anti fúngicos azólicos pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de rilpivirina. No es necesario ajustar la dosis.
Claritromicina Eritromicina	Dolutegravir $\leftrightarrow$ Rilpivirina $\uparrow$	Claritromicina y eritromicina pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de rilpivirina. No es necesario ajustar la dosis. Cuando sea posible considere alternativas, como la azitromicina.
Digoxina	Dolutegravir $\leftrightarrow$ Rilpivirina $\leftrightarrow$ AUC $\leftrightarrow$ $C_{max} \leftrightarrow$ $C_{min} \leftrightarrow$	No es necesario ajustar la dosis.
Inhibidores de la HMG CO-A reductasa: Atorvastatina† Fluvastatina Lovastatina	Dolutegravir $\leftrightarrow$ Rilpivirina (por atorvastatina) AUC $\leftrightarrow$	No es necesario ajustar la dosis.

Pitavastatina Pravastatina Rosuvastatina Simvastatina	$C_{max} \downarrow$ 9% $C_{min} \leftrightarrow$ Atorvastatina (por rilpivirina) AUC $\leftrightarrow$ $C_{max} \uparrow$ 35% $C_{min} \downarrow$ 15%	
Inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE - 5): Sildenafil† Vardenafil Tadalafil	Dolutegravir $\leftrightarrow$ Rilpivirina $\leftrightarrow$ AUC $\leftrightarrow$ $C_{max} \leftrightarrow$ $C_{min} \leftrightarrow$ Sildenafil $\leftrightarrow$ AUC $\leftrightarrow$ $C_{max} \leftrightarrow$ $C_{min} \text{NA}$	No es necesario ajustar la dosis.
Paracetamol (acetaminofén)	Dolutegravir $\leftrightarrow$ Rilpivirina $\leftrightarrow$ AUC $\leftrightarrow$ $C_{max} \leftrightarrow$ $C_{min} \uparrow$ 26% Paracetamol (por Rilpivirina) AUC $\leftrightarrow$ $C_{max} \text{NA}$ $C_{min} \leftrightarrow$	No es necesario ajustar la dosis.

* Cuando se presentan los parámetros farmacocinéticos, se evaluó la interacción entre dolutegravir y / o rilpivirina y el fármaco en un estudio clínico. Todas las otras interacciones de fármacos que se muestran son pronosticadas.

† Este estudio de interacción se ha realizado con una dosis superior a la dosis recomendada para rilpivirina que evalúa el efecto máximo sobre el fármaco coadministrado.

Abreviaturas: $\uparrow$ = aumento; $\downarrow$ = disminución; $\leftrightarrow$ = sin cambio significativo; AUC = área bajo la curva de concentración versus tiempo; C_{max} = concentración máxima observada, C_{min} = concentración mínima observada, C_t = concentración al final del intervalo de dosificación; NA = no evaluado

USO DURANTE EL EMBARAZO Y LACTANCIA

Fertilidad



No hay datos sobre los efectos de dolutegravir y/o rilpivirina sobre la fertilidad masculina o femenina en humanos. Los estudios en animales no indican efectos de dolutegravir o rilpivirina sobre la fertilidad masculina o femenina.

Embarazo

JULUCA solo debe utilizarse durante el embarazo si el beneficio esperado justifica el riesgo potencial para el feto. Las mujeres con capacidad reproductiva deben someterse a pruebas de embarazo antes de iniciar JULUCA y debe evitarse el uso de JULUCA durante el primer trimestre. Las mujeres con capacidad reproductiva que tomen JULUCA deben utilizar métodos anticonceptivos eficientes a lo largo del tratamiento.

No existen estudios clínicos adecuados y bien controlados sobre el uso de dolutegravir y/o rilpivirina en mujeres embarazadas. Se desconoce su efecto sobre el embarazo humano.

En un análisis preliminar de un estudio en curso de vigilancia de los resultados de nacimientos en Botswana, se han informado 4 casos (hasta mayo de 2018) de defectos del tubo neural en 426 bebés nacidos de madres que estuvieron expuestas a tratamientos que contenían dolutegravir desde el momento de la concepción. En el mismo estudio, ningún bebé nacido de una mujer que inició el uso de dolutegravir durante el embarazo presentó defectos del tubo neural, de un total de 2,824 mujeres. No se ha establecido una relación causal de estos eventos con el uso de dolutegravir. La incidencia de defectos del tubo neural en la población en general oscila entre 0.5 y 1 caso por cada 1,000 nacimientos vivos. Debido a que los defectos del tubo neural se presentan dentro de las primeras 4 semanas del desarrollo fetal (momento en el que los tubos neurales se sellan), este riesgo potencial afectaría a las mujeres expuestas a dolutegravir en el momento de la concepción y durante la etapa inicial del embarazo.

Si bien existe experiencia limitada con el uso de dolutegravir durante el embarazo, los datos disponibles de otras fuentes, incluyendo el Registro de Antirretrovirales en el Embarazo (que incluye más de 120 embarazos a término hasta mayo de 2018 en madres expuestas a dolutegravir en el momento de la concepción), estudios clínicos y postcomercialización, no han indicado un problema potencial de seguridad similar.

En estudios de toxicidad en la reproducción animal con dolutegravir, no se identificaron resultados adversos en el desarrollo, incluidos defectos del tubo neural. Se mostró que dolutegravir atraviesa la placenta en animales.

Para monitorear los resultados materno-fetales de las mujeres embarazadas, se ha establecido un Registro de Antirretrovirales en el Embarazo (APR) (<http://www.apregistry.com>). Se trata de un estudio observacional prospectivo voluntario, de registro de exposición, diseñado para recopilar y evaluar datos sobre los resultados de las exposiciones en el embarazo a los productos

Página 91 de 272

Acta No. 37 de 2018 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





antirretrovirales. Para rilpivirina, se dispone de suficientes exposiciones en el primer trimestre como para permitir la detección de un aumento de al menos dos veces del riesgo de defectos congénitos generales. Hasta la fecha no se han detectado aumentos de este tipo.

Rilpivirina en combinación con un régimen de base, se evaluó en un estudio clínico de 19 mujeres embarazadas durante el segundo y tercer trimestres, y el post-parto. Los datos farmacocinéticos demuestran que la exposición total (ABC) a rilpivirina como parte de un régimen antirretroviral, fue aproximadamente 30% menor durante el embarazo en comparación con el post-parto (6 - 12 semanas). La respuesta virológica se mantuvo durante todo el período de prueba. No ocurrió transmisión de madre a hijo en los 10 bebés nacidos de las madres que completaron el estudio y para quienes el estatus de VIH estaba disponible. Rilpivirina fue bien tolerada durante el embarazo y el post-parto. No hubo hallazgos de seguridad nuevos en comparación con el perfil de seguridad conocido de rilpivirina en adultos infectados con VIH-1. Los estudios en ratas y conejos con rilpivirina no han mostrado evidencias de toxicidad embrionaria o fetal relevante, efectos sobre la función reproductiva o teratogenicidad.

Lactancia

Los expertos en salud recomiendan que, cuando sea posible, las mujeres infectadas por el VIH no amamenten a sus bebés para evitar la transmisión del VIH. En los lugares en los que la alimentación con fórmula no es factible, se deben seguir las directrices oficiales locales sobre la lactancia y el tratamiento al considerar la lactancia materna durante la terapia antirretroviral.

Se espera que dolutegravir será secretado en la leche humana con base en los datos en animales, aunque esto no se ha confirmado en humanos. No se sabe si rilpivirina se secreta en la leche humana.

EFFECTOS SOBRE LA HABILIDAD DE CONDUCIR VEHÍCULOS Y OPERAR MÁQUINAS

No se han realizado estudios para investigar el efecto de JULUCA sobre el desempeño al manejar o la capacidad para operar maquinaria. El estado clínico del paciente y el perfil de eventos adversos de JULUCA deben tenerse en cuenta al considerar la capacidad del paciente para manejar u operar maquinaria.

Reacciones adversas Datos de estudios clínicos





JULUCA contiene dolutegravir más rilpivirina, por lo tanto, pueden esperarse las reacciones adversas al fármaco (ADR) asociadas con estos componentes individuales (Tabla 2).

Las reacciones adversas son eventos adversos que fueron considerados estar asociados razonablemente con el uso de un fármaco con base en la evaluación exhaustiva de la información disponible sobre eventos adversos. No puede establecerse confiablemente una relación causal en casos individuales. Además, debido a que los estudios clínicos se realizan en condiciones muy diversas, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de los estudios clínicos de otro fármaco, y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

Las reacciones adversas al fármaco (ADR) identificadas en un análisis de los datos agrupados de los estudios clínicos de Fase 2b y Fase 3 de los componentes individuales, se enumeran a continuación por clase de órganos y sistemas MedDRA y por frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy común ($\geq 1 / 10$), común ($\geq 1 / 100$ y $< 1 / 10$), poco común ($\geq 1 / 1,000$ y $< 1 / 100$), raras ($\geq 1 / 10,000$ y $< 1 / 1,000$) y muy raras ($< 1 / 10,000$), incluyendo reportes aislados.

Las ADR observadas para dolutegravir más rilpivirina en el análisis de los datos agrupados de los estudios clínicos de Fase 3 (SWORD-1 y SWORD-2), fueron consistentes con los perfiles de ADR y las gravedades de los componentes individuales cuando se administran con otros agentes antirretrovirales. No se observaron ADR adicionales ni aumento de la frecuencia o gravedad de las ADR con la combinación de dolutegravir más rilpivirina. Las ADR emergentes con el tratamiento observadas en al menos 2% de los sujetos en cualquiera de los dos grupos de tratamiento del análisis agrupado de los estudios SWORD-1 y SWORD-2 fueron diarrea y cefalea.





Tabla 2 Reacciones adversas con los componentes individuales de JULUCA

Sistema	Frecuencia*	DTG	RPV
Trastornos del sistema inmunológico	Poco común	Hipersensibilidad (consultar Advertencias y Precauciones) Síndrome de reconstitución inmune	
Trastornos de metabolismo y nutrición	Común		Disminución del apetito
Trastornos psiquiátricos	Común	Insomnio Sueños anormales Depresión Ansiedad	Depresión Insomnio Sueños anormales Trastornos del sueño
	Poco común	Ideación suicida o intento de suicidio (particularmente en pacientes con historia preexistente de depresión o enfermedad psiquiátrica)	Estado de ánimo deprimido
Trastornos del sistema nervioso	Muy común	Cefalea	
	Común	Mareo	Cefalea Mareo
	Poco común		Somnolencia
Trastornos gastrointestinales	Muy común	Náusea Diarrea	
	Común	Dolor abdominal Vómito Flatulencia Dolor abdominal superior Malestar abdominal	Dolor abdominal Náuseas Vómitos
	Poco común		Malestar abdominal
Trastornos hepatobiliares	Poco común	Hepatitis	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Común	Erupción Prurito	Erupción



Trastornos generales y condiciones del lugar de administración	Común	Fatiga	Fatiga
Investigaciones	Común		Aumento de transaminasas

* Las frecuencias se asignan en función de las frecuencias máximas observadas en los estudios agrupados SWORD o en los estudios con los componentes individuales.

Cambios en las pruebas químicas de laboratorio

Se presentaron aumentos de la creatinina sérica dentro de las primeras cuatro semanas de tratamiento con dolutegravir más rilpivirina, y se mantuvieron estables durante 48 semanas. Se observó un cambio medio desde la basal de 8.22 $\mu\text{mol} / \text{L}$ (rango: -26.5 $\mu\text{mol} / \text{L}$ a 51.2 $\mu\text{mol} / \text{L}$) después de 48 semanas de tratamiento. Estos cambios están relacionados con la inhibición del transporte activo y no se consideran clínicamente relevantes, ya que no reflejan un cambio de la tasa de filtración glomerular.

Se observaron aumentos pequeños de la bilirrubina total (sin ictericia clínica) con dolutegravir más rilpivirina. Estos cambios no se consideran clínicamente relevantes, ya que probablemente reflejan la competencia entre dolutegravir y la bilirrubina no conjugada por una vía común de eliminación (UGT1A1).

También se han reportado aumentos asintomáticos de creatina fosfoquinasa (CPK), principalmente asociados con el ejercicio.

No se observaron diferencias clínicamente relevantes en los perfiles lipídicos durante las 48 semanas en ninguno de los grupos de tratamiento.

Población pediátrica

No hay datos de estudios clínicos con dolutegravir más rilpivirina en la población pediátrica.

Coinfección con hepatitis B o C

Se observó una mayor incidencia de aumento de las pruebas de función hepática (Grado 1) en pacientes tratados con dolutegravir y rilpivirina coinfectados con hepatitis C en comparación con aquellos que no estaban coinfectados. Dolutegravir más rilpivirina no ha sido estudiado en pacientes con coinfección por hepatitis B.

Datos posteriores a la comercialización

Además de las reacciones adversas incluidas en los datos de los estudios clínicos, a continuación se presentan las reacciones adversas identificadas



durante el uso de dolutegravir después de la aprobación en combinación con otros agentes antirretrovirales. Estos eventos se han elegido para su inclusión debido a una posible relación causal con dolutegravir.

- Trastornos musculoesqueléticos y conectivos: Poco comunes: artralgia, mialgia
- Investigaciones: poco común: aumento de peso.
- El siguiente evento ha sido informado dentro de un régimen que contiene dolutegravir. En este caso la contribución de dolutegravir no es clara.
- Trastornos hepatobiliares: Raros: falla hepática aguda

INCOMPATIBILIDADES

Ninguna

Posología y método de administración

La terapia debe ser iniciada por un médico con experiencia en el manejo de la infección por VIH.

Si el paciente no toma una dosis de JULUCA, el paciente debe tomarla con una comida tan pronto como lo recuerde si faltan más de 12 horas hasta la siguiente dosis. Si la dosis siguiente es en menos de 12 horas, el paciente debe omitir la dosis olvidada y reanudar el programa de dosificación habitual.

Se dispone de preparaciones separadas de dolutegravir y rilpivirina cuando esté indicado el ajuste de la dosis o la suspensión de uno de los componentes individuales. En estos casos, el médico debe consultar la información individual del producto.

Adultos

La dosis recomendada de JULUCA en adultos es de una tableta una vez al día tomada por vía oral con una comida.

Adolescentes y niños

JULUCA no se recomienda en pacientes pediátricos menores de 18 años de edad debido a la falta de datos de seguridad y eficacia.

Personas de edad avanzada



No se requiere ajuste de la dosis de JULUCA en pacientes de edad avanzada. Existen pocos datos disponibles sobre el uso de JULUCA en pacientes de 65 años y más.

Insuficiencia renal

No se requiere ajuste de la dosis de JULUCA en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

No se requiere ajuste de la dosis de JULUCA en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (puntuación A o B de Child-Pugh). JULUCA no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave (puntuación C de Child-Pugh).

SOBREDOSIFICACIÓN

Síntomas y signos

La experiencia con sobredosis de JULUCA, o de los componentes individuales, dolutegravir y rilpivirina, es limitada.

Tratamiento

El manejo adicional debe realizarse según lo clínicamente indicado o como lo recomiende el centro nacional de toxicología, donde esté disponible.

No existe un tratamiento específico para la sobredosis por JULUCA. Si ocurre una sobredosis, el paciente debe recibir tratamiento de apoyo con monitoreo adecuado, signos vitales, ECG (intervalo QT) y observación del estado clínico del paciente, según sea necesario. La administración de carbón activado puede utilizarse para ayudar a la eliminación de la sustancia activa no absorbida. Debido a que dolutegravir y rilpivirina están altamente unidos a las proteínas plasmáticas, es poco probable que se eliminen significativamente mediante diálisis.

Condición de venta: Venta bajo fórmula médica.

Norma farmacológica: 4.1.3.0.N30

El inserto y la información para prescribir deben allegarse junto con la solicitud del registro sanitario ajustándose a las indicaciones, precauciones y advertencias del presente concepto.



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

3.1.4.7 BEVESPI®AEROSPHERE®

Expediente : 20143824
Radicado : 20181076471 / 20181159553 / 20181197399
Fecha : 26/09/2018
Interesado : Astrazeneca Colombia S.A.S.

Composición: Cada dosis contiene 9.0 microgramos de bromuro de glicopirronio, equivalentes a 7.2 microgramos de glicopirronio y 5.0 microgramos de formoterol fumarato dihidrato equivalentes a 4.8 microgramos de formoterol fumarato.

Forma farmacéutica: Suspensión para inhalación.

Indicaciones:

Bevespi®Aerosphere® está indicado como un tratamiento broncodilatador de mantenimiento para manejar los síntomas en pacientes adultos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a las sustancias activas o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

No usarse para tratar el asma ni para el tratamiento de episodios agudos de broncoespasmo.

En caso de presentarse broncoespasmo paradójico, se debe suspender el tratamiento y considerar otros tratamientos.

Pueden observarse efectos metabólicos de hiperglucemia e hipopotasemia con altas dosis de agonistas β 2-adrenergicos. La hipopotasemia suele ser transitoria y no se requieren suplementos. En pacientes con EPOC severa, la hipopotasemia puede ser potenciada por hipoxia y tratamientos concomitantes.

Usar en pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina < 30 mL/min) solamente si el beneficio esperado sobrepasa el riesgo potencial.



Puede esperarse un aumento en la exposición de formoterol en pacientes con insuficiencia hepática severa.

Usar con precaución en pacientes con tirotoxicosis, desórdenes cardiovasculares severos tales como enfermedad cardíaca isquémica, taquiarritmias o insuficiencia cardíaca severa, intervalo QTc prolongado, con hiperplasia prostática sintomática, retención urinaria o glaucoma de ángulo estrecho.

Reacciones adversas:

Efectos indeseables

Resumen del perfil de seguridad

Debido a que Bevespi® Aerosphere® contiene glicopirronio y formoterol, con el uso de Bevespi® Aerosphere® pueden esperarse el tipo y severidad de las reacciones adversas asociadas con cada uno de estos componentes.

La evaluación de seguridad del programa pivotal para Bevespi® Aerosphere® incluyó 5,450 sujetos con EPOC en tres estudios de función pulmonar con duración de 24 semanas, y un estudio de seguridad con extensión a largo plazo con duración de 28 semanas. En los estudios pivotaes un total de 1,588 sujetos recibió por lo menos 1 dosis de Bevespi® Aerosphere®.

Resumen tabulado de reacciones adversas

La frecuencia de las reacciones adversas se define usando la siguiente terminología: muy común ($\geq 1/10$); común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco común ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$); raro ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$); muy raro ($< 1/10,000$) y desconocido (no puede ser estimado a partir de los datos disponibles).

Tabla 1 Reacciones adversas al medicamento por frecuencia y clasificación por órganos y sistemas (COS)

Frecuencia	COS	Término MedDRA
Común $\geq 1\%$ a $< 10\%$		
	Trastornos psiquiátricos	Ansiedad
	Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza Mareo
	Trastornos gastrointestinales	Boca seca Náusea



	Trastornos musculo esqueléticos y del tejido conjuntivo	Espasmos musculares
	Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Dolor en el pecho
Poco común $\geq 0.1\%$ a $< 1\%$		
	Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hiper glucemia
	Trastornos psiquiátricos	Agitación, intranquilidad, insomnio.
	Trastornos cardiacos	Taquicardia, palpitaciones, arritmias cardiacas (fibrilación auricular, taquicardia supraventricular y extrasístoles)
	Trastornos del sistema nervioso	Temblor
	Trastornos del sistema inmune Trastornos renales y urinarios	Hipersensibilidad Retención urinaria

Poblaciones de pacientes especiales

Edad, género, raza / etnicidad y peso

Con base en datos recopilados de un total de 311 sujetos con EPOC se realizó un análisis farmacocinético de glicopirronio en población. La mejor descripción de la farmacocinética de glicopirronio se realizó por medio de un modelo de disposición de dos compartimientos con absorción de primer orden y eliminación lineal. La eliminación típica de glicopirronio (CL/F) fue de 124 L/h.

Con base en datos recopilados de un total de 437 sujetos con EPOC se realizó un análisis farmacocinético de formoterol en población. La mejor descripción de la farmacocinética de glicopirronio se realizó por medio de un modelo de disposición de dos compartimientos con una tasa constante de absorción de primer orden y eliminación lineal. La eliminación típica de formoterol (CL/F) fue de 99 L/h.

Con base en el efecto de edad, género, y peso sobre los parámetros farmacocinéticos de glicopirronio y formoterol no son necesarios ajustes en la dosis.



No hubo diferencias importantes en la exposición sistémica total (AUC) para ambos compuestos entre sujetos japoneses y occidentales. Los datos farmacocinéticos disponibles para comparar la exposición en otras etnicidades o razas son insuficientes.

Pacientes adultos mayores

Con base en los datos disponibles, no es necesario realizar ajustes en la dosis de Bevespi® Aerosphere® en pacientes adultos mayores.

Los estudios confirmatorios de Bevespi® Aerosphere® para EPOC incluyeron 1,680 sujetos de 65 años de edad y mayores y de estos, 290 sujetos tenían 75 años de edad y más. Entre estos sujetos y sujetos más jóvenes no se observaron diferencias generales sobre la seguridad y efectividad.

Insuficiencia renal

No se han conducido estudios que evalúen el efecto de insuficiencia renal sobre la farmacocinética de glicopirronio y formoterol. En un análisis farmacocinético en población se evaluó el efecto de la insuficiencia renal sobre la exposición a glicopirronio y formoterol hasta por 12 semanas. La tasa estimada de filtración glomerular (eGFR por sus siglas en inglés) varió de 30 a 196 mL/min lo cual representa un rango de insuficiencia renal de moderada a ausente. La exposición sistémica (ABC₀₋₁₂) en sujetos con EPOC con insuficiencia renal moderada-severa (eGFR de 30-45 mL/min) es aproximadamente 30% más alta para glicopirronio en comparación con sujetos con EPOC con función renal normal (eGFR de 90 mL/min). Los sujetos con EPOC y peso corporal bajo, y función renal con alteración moderada-severa, pueden tener una duplicación aproximada de la exposición sistémica al glicopirronio. Se encontró que la función renal no afecta la exposición a formoterol.

Insuficiencia hepática

No se han conducido estudios farmacocinéticos con Bevespi® Aerosphere® en pacientes con insuficiencia renal. Sin embargo, debido a que el formoterol es eliminado principalmente por medio de metabolismo hepático, puede esperarse un aumento en la exposición en pacientes con insuficiencia hepática severa. La principal vía de eliminación de glicopirronio de la circulación es por medio de excreción renal por consiguiente no se espera que la insuficiencia hepática genere una exposición sistémica insegura.

Interacciones:

No se han realizado estudios formales de interacción con medicamentos y Bevespi® Aerosphere®.

Medicamentos para EPOC



No se ha estudiado la coadministración de Bevespi® Aerosphere® con otros medicamentos que contienen anticolinérgicos y/o agonistas β -2 adrenérgicos de acción prolongada y no se recomienda dicha coadministración.

Interacciones Metabólicas

El formoterol en concentraciones terapéuticamente adecuadas no inhibe las enzimas CYP450. El glicopirronio en concentraciones terapéuticamente adecuadas no inhibe ni induce las enzimas CYP450.

Hipopotasemia inducida por medicamento

Con el uso de medicamentos concomitantes puede potencializarse una posible hipopotasemia inicial, esto incluyendo diuréticos ahorradores de potasio.

Bloqueadores β -adrenérgicos

Los bloqueadores β -adrenérgicos (incluyendo gotas para los ojos) pueden debilitar o inhibir el efecto del formoterol.

Otras interacciones farmacodinámicas

Bevespi® Aerosphere® debe administrarse con cuidado a pacientes que están siendo tratados con medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QTc.

Vía de administración:

Inhalación oral

Dosificación y Grupo etario:

Posología y método de administración

Bevespi® Aerosphere® debe administrarse en dos inhalaciones tomadas dos veces al día, por la mañana y por la tarde, solamente debe administrarse por vía inhalación oral. Debe advertirse a los pacientes no tomar más de dos inhalaciones dos veces al día.

Dosis omitida

Si se omite una dosis, ésta debe tomarse lo más pronto posible y la siguiente dosis debe tomarse en el momento en que usualmente se toma. No debe tomarse una dosis doble para compensar una dosis olvidada.

Poblaciones de pacientes especiales

Insuficiencia Renal

No es necesario ajustar la dosis para pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia Hepática

No es necesario ajustar la dosis para pacientes con insuficiencia hepática.



Pacientes adultos mayores

No es necesario ajustar la dosis para pacientes adultos mayores.

Niños y adolescentes

No hay uso relevante de Bevespi® Aerosphere® en niños y adolescentes (menores de 18 años de edad) en la indicación de EPOC.

Método de administración

Para inhalación.

Para instrucciones detalladas consultar el folleto para pacientes. Los pacientes deben ser instruidos sobre cómo administrar el producto correctamente y se les debe solicitar que lean con detenimiento las instrucciones de uso.

El inhalador puede ser usado con el dispositivo Aerochamber Plus®. Esto puede ser útil para los pacientes que presentan dificultad para sincronizar la respiración con el funcionamiento del inhalador.

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. 2018008441 emitido mediante Acta No. 17 de 2018, numeral 3.1.4.4, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Inserto para paciente Fuente: Doc ID-003819636 Versión 1.0 Basado en: CPIL marzo 2018
- Información para prescribir Clave 1-2018, Fecha de Preparación de la versión: Abril del 2018
- Inserto profesional Fuente Doc ID-003819613 Versión 1.0 Basado en: basado en: CDS 15 March 2018 (Doc ID-003371512 Versión 3.0)

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que las indicaciones deben ser únicamente así:

Indicaciones: **Bevespi®Bevespi®Aerosphere®** está indicado como un tratamiento broncodilatador de mantenimiento para manejar los síntomas en pacientes adultos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) cuando no se ha logrado control con monoterapia broncodilatadora bien sea



con agonista beta adrenergico de larga acción (laba) o con antagonista muscarinico de larga acción (lama).

Adicionalmente, la Sala recomienda negar los insertos y la información para prescribir.

3.1.4.8 MEBEVERINA + ACEITE DE MENTA

Expediente : 20146546
Radicado : 20181119292 / 20181208595
Fecha : 10/10/2018
Interesado : Laboratorio Francocolombiano Lafrancol S.A.S

Composición: Cada tableta recubierta contiene 200mg Mebeverina Clorhidrato + 187mg de Aceite de Menta

Forma farmacéutica: Tabletas recubiertas

Indicaciones:

- Antiespasmódico y antiflatulento en el tratamiento del síndrome de intestino irritable.
- Tratamiento de espasmo gastrointestinal secundario a enfermedad orgánica

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a la sustancia activa o cualquiera de sus excipientes
- Porfiria
- Niños menores de 12 años
- Ileo paralítico
- Embarazo
- Aclorhidia

Precauciones y advertencias:

Precauciones y recomendaciones: Mebeverina:

Embarazo: No existe suficiente información que sustente el uso de mebeverina en el embarazo ni durante la lactancia.



La Mebeverina debe usarse con precaución en pacientes con las siguientes afecciones en función de la posible importancia clínica (Consulte primero a su médico)

- Arritmia cardíaca; en particular, pacientes con bloqueo auriculoventricular parcial o completo y / o angina cardíaca y/o cardiopatía isquémica grave.
- Disfunción hepática, es decir, pacientes con enfermedad hepática avanzada, p. cirrosis (debido a la ruta metabólica).
-
- Enfermedad renal avanzada (debido a la vía metabólica)

Aceite de Menta:

No se recomienda su uso en niños menores de 12 años, ya que no hay suficiente experiencia disponible.

Las tabletas deben deglutirse enteras, es decir, no rotas ni masticadas, porque esto liberaría el aceite de menta prematuramente, posiblemente causando irritación local de la boca y el esófago.

Los pacientes que ya sufren de acidez estomacal o hernia hiatal a veces tienen una exacerbación de este síntoma después de tomar aceite de menta. El tratamiento debe suspenderse en estos pacientes.

Se debe recomendar al paciente que consulte a un médico antes de usarlo en las siguientes circunstancias:

- Si se trata de la primera presentación de síntomas, por la necesidad de confirmar el diagnóstico de Síndrome de Intestino Irritable. Si se es mayor de 40 años, y el último episodio fue hace más de 6 meses, o los síntomas han cambiado.

Existe sangre en las deposiciones.

Hay pérdida de apetito o pérdida de peso, palidez, cansancio, estreñimiento severo o fiebre.

No debe ser tomado durante el embarazo ni la lactancia.

Reacciones adversas:

Debido a la baja incidencia de efectos adversos informados, es difícil obtener una estimación significativa de las reacciones adversas.

Mebeverina:

Los siguientes efectos secundarios han sido reportados en estudios clínicos: indigestión, ardor de estómago, mareos, insomnio, anorexia, dolor de cabeza, disminución de la frecuencia del pulso, estreñimiento, malestar general. En casos muy raros, se han notificado reacciones alérgicas, en particular hipersensibilidad, urticaria, angioedema, edema facial y exantema.



Aceite de menta:

Sensación de ardor en la mucosa, Molestia anorrectal, Dispepsia, Reflujo gastroesofágico, Náusea, Vómito

Interacciones:

Se pueden presentar interacciones con los siguientes medicamentos:

a. Mebeverina

Doxofilina Mefloquiina Mianserina Orlistat Pregabalina

b. Aceite de menta

Suplementos de Hierro Ciclosporina.

Antibióticos o Antifúngicos Anticonvulsivantes.

Medicamentos para patología cardíaca o Antihipertensivos

Vía de administración:

Oral

Dosificación y Grupo etario:

Adultos y mayores de 15 años

1 tableta cada 8 horas con abundante agua

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. 2018010486 emitido mediante Acta No. 23 de 2018, numeral 3.1.4.2 con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 23 de 2018 SEM, numeral 3.1.4.2., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda negar el producto de la referencia puesto que no allega estudios con la asociación propuesta.

3.1.5 EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA DE NUEVA FORMA FARMACÉUTICA

3.1.5.1 TIOLCHICOSIDO 4mg + NAPROXENO 250 mg



Expediente : 20151300
Radicado : 20181189940
Fecha : 18/09/2018
Interesado : Laboratorios La Santé S.A.

Composición:

Cada cápsula dura con contenido líquido contiene 4mg de Tiocolchicosido + 250mg de Naproxeno.

Forma farmacéutica:

Cápsula dura con contenido líquido

Indicaciones:

Analgésico y relajante muscular

Contraindicaciones:

- Pacientes con hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los componentes de la fórmula.
- No debe emplearse durante el embarazo o la lactancia, ni en mujeres en edad fértil que no estén tomando medidas anticonceptivas.
- No debe emplearse en menores de 18 años.
- Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico. Reacciones alérgicas conocidas al ácido acetil salicílico o a cualquiera de los AINES.
- Úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedentes de enfermedad ácido péptica.
- Disfunción hepática o renal (depuración de creatinina <30 mL/min).
- Pacientes con miastenia gravis, parálisis flácida o hipotonía muscular.
- Pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a la colchicina u otras sustancias químicamente relacionadas.
- Pacientes con hipersensibilidad a los salicilatos u otros antiinflamatorios no esteroideos (AINEs).
- Pacientes con diagnóstico o antecedentes de enfermedad convulsiva, pacientes con lesión cerebral, alteración de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica o en aquellos con factores de riesgo o predisposición a desarrollar síndrome convulsivo.
- Se debe administrar con precaución o evitar su empleo en pacientes con depleción del volumen intravascular, alteraciones de la coagulación, pacientes con alteraciones hematológicas, hipertensión o en aquellos con alteración de la función cardíaca.

Precauciones y advertencias:

- Manténgase fuera del alcance de los niños; no exceda la dosis recomendada.
- No debe ser administrado por períodos superiores a siete días
- Puede producir reacciones de fotosensibilidad por lo tanto no es recomendable la exposición solar mientras se ingiere el medicamento.
- Reducir la dosis en caso de diarrea.
- El uso concomitante con el ácido acetil salicílico (ASA) incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones.
- El naproxeno puede disminuir la agregación plaquetaria y prolongar el tiempo de sangría: Pacientes con trastornos de la coagulación o en tratamientos con anticoagulantes deben ser observados con especial atención.
- Toda mujer que se halle durante su vida fértil, debe utilizar un método anticonceptivo durante el tratamiento.
- Riesgo de problemas de fertilidad en el desarrollo fetal y cáncer.
- El Tiocolchicosido no debe utilizarse en el tratamiento de trastornos músculo-esqueléticos de carácter crónico.
- Los estudios preclínicos demostraron que metabolito M2 del Tiocolchicosido (SL59.0955) indujo aneuploidia (es decir, un número desigual de cromosomas en células que se dividen) en concentraciones próximas a la exposición humana observada con dosis de 8mg dos veces al día por vía oral. La aneuploidia se considera un factor de riesgo para la teratogenicidad, la toxicidad embrio-fetal, el aborto espontáneo y la reducción de la fertilidad masculina, así como un posible factor de riesgo para el cáncer

Reacciones adversas:

- Para el Tiocolchicosido
 - Algunos de los eventos adversos más frecuentemente reportados son: Cefalea, dispepsia, epigastralgia, pirosis, alteración en la consistencia de las heces y/o diarrea.
 - Otros eventos reportados con menor frecuencia son: Reacciones de fotosensibilidad, reacciones alérgicas (eritema, rash, dermatitis, prurito, urticaria, angioedema, broncoespasmo y excepcionalmente shock anafiláctico), fotofobia, dolor abdominal, náuseas, vómito alteraciones de boca, incremento de la salivación, estreñimiento, fasciculaciones, incontinencia urinaria, rubor facial y visión borrosa.
 - Se ha reportados somnolencia, cansancio, insomnio y mareos pero con una incidencia similar a la reportada en el grupo placebo en los estudios clínicos, y significativamente menor en comparación con otros relajantes musculares.
 - Se ha publicado un caso de un evento adverso desulfahemoglobinemia, aunque no existe la certeza de una relación causal.
- Para el Naproxeno
 - Se han observado con mayor frecuencia malestar abdominal, estreñimiento, diarrea, dispepsia, pirosis, náuseas y estomatitis

Página 108 de 272

Acta No. 37 de 2018 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- En algunos pacientes se puede presentar mareo, somnolencia, cefalea, vértigo, equimosis, prurito, púrpura, erupciones cutáneas, sudoración, acúfenos, alteraciones de la visión, disnea, edema y palpitaciones

Interacciones:

- Para el Tiocolchicosido
- Se ha establecido que dadas las propiedades de unión a las proteínas plasmáticas y a las células del compartimiento sanguíneo por parte del tiocolchicosido, se estima una baja probabilidad de presentar desplazamiento de sus sitios de unión por causa de interacciones con otros fármacos. A la fecha no se han publicado interacciones farmacológicas clínicamente significativas con otros fármacos cuando se utiliza a las dosis y tiempo de tratamiento recomendadas.
- Para el Naproxeno
- Debido a la alta unión del naproxeno a las proteínas plasmáticas se debe monitorizar a los pacientes que simultáneamente reciben hidantoína, anticoagulantes o sulfonilureas. La administración simultánea con antiácidos o colestiramina; así como con los alimentos puede retardar la absorción de naproxeno, pero no afecta su extensión. Los AINEs inhiben el efecto natriurético de la furosemida y la depuración renal del litio con el consiguiente puede incrementar sus niveles plasmáticos. Los AINEs como el Naproxeno puede reducir el efecto antihipertensivo de los beta-bloqueadores. El probenecid incrementa la concentración plasmática del naproxeno y prolonga su vida media en forma importante. Naproxeno reduce la secreción tubular del metotrexato con un posible incremento del riesgo de toxicidad del metotrexato. Igual que con otros AINEs, el naproxeno puede incrementar el riesgo del daño renal asociado con el uso de IECA. Naproxeno se debe suspender 48 horas antes del test de función adrenal porque puede interferir con la técnica analítica para 17 cetoesteroides; también interfiere con la técnica analítica de 5 hidroxindol acético.

Vía de administración:

Oral

Dosificación y Grupo etario:

Adultos mayores de 18 años: Tomar 1 a 2 cápsulas cada 12 horas.

La dosis oral máxima recomendada de tiocolchicosido es de 8mg cada 12 horas, la duración del tratamiento no debe ser superior a 7 días consecutivos.

Condición de venta:

Venta con fórmula médica





Historial comercial:

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de la Evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica 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 allegar información actualizada de eficacia y seguridad de la asociación propuesta puesto que existen dudas sobre la ventaja que aporta el componente de tiocolchicósido al uso del AINE solo.

Algunas revisiones sistemáticas y guías de tratamientos actuales sobre el dolor lumbar, discrepan sobre la utilidad del relajante muscular en esta condición y no recomiendan el uso de la asociación de aine más relajante muscular.

Adicionalmente, la Sala considera que se debe tener en cuenta el llamado a revisión de oficio de los AINES (Acta No. 24 de 2005 SEMPB, numeral 2.10.4).

3.1.5.2 FOSTER NEXTHALER

Expediente : 20151572
Radicado : 20181193408
Fecha : 21/09/2018
Interesado : Amarey Nova Medical S.A.

Composición:

Cada dosis medida contiene 100 µg de beclometasona dipropionato anhidra (BDP) y 6 µg de formoterol fumarato dihidrato (FF) que corresponden a 82.0 y 5.0 µg como dosis administrada, respectivamente

Forma farmacéutica:
Polvo para Inhalación

Indicaciones:
Asma

Foster Nexthaler se utiliza para tratar el asma en adultos.
Si se le ha prescrito Foster Nexthaler es porque:



- Su asma no está suficientemente controlada mediante el uso de corticosteroides inhalados y broncodilatadores de acción corta administrados “a demanda”.

o bien:

- Su asma está respondiendo bien a un tratamiento combinado de corticosteroides y broncodilatadores de acción prolongada.

EPOC

Foster Nexthaler puede también usarse para tratar los síntomas de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) grave en pacientes adultos.

Contraindicaciones:

Si es alérgico al dipropionato de beclometasona anhidra o al fumarato de formoterol dihidrato o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento

No usar este medicamento en niños y adolescentes menores de 18 años.

Precauciones y advertencias:

No utilice este medicamento para tratar los síntomas agudos del asma, como dificultad para respirar, sibilancias y tos, ni en caso de empeoramiento o de ataques agudos del asma. Para aliviar los síntomas debe utilizar el inhalador de acción rápida, que siempre debe llevar consigo.

Consulte a su médico antes de empezar a usar Foster Nexthaler, si padece alguna de las siguientes enfermedades:

- Si presenta problemas cardíacos, incluyendo cualquier enfermedad conocida de su corazón y/o de su función cardíaca
- Si padece trastornos del ritmo cardíaco, como aumento de la frecuencia cardíaca o frecuencia cardíaca irregular, el pulso acelerado o sufre palpitaciones, o se le ha informado de que presenta alteraciones electrocardiográficas
- Si tiene la tensión arterial elevada
- Si padece un estrechamiento de las arterias (también denominado arterioesclerosis), o si sabe que tiene un aneurisma (un abombamiento anormal de la pared vascular)
- Si su glándula tiroides es hiperactiva



- Si su concentración de potasio en sangre es baja
- Si padece cualquier enfermedad hepática o renal
- Si es diabético. La inhalación de dosis elevadas de formoterol puede provocar un aumento de la concentración de glucosa en sangre y, por lo tanto, deberá someterse a análisis de sangre adicionales para controlar el azúcar en sangre cuando comience a utilizar el inhalador y de vez en cuando durante el tratamiento.
- Si tiene un tumor de las glándulas suprarrenales (denominado feocromocitoma)
- Si va a recibir anestesia. En función del agente anestésico, puede que deba suspender el uso de Foster Nexthaler un mínimo de 12 horas antes de la anestesia.
- Si va a ser tratado o ya ha sido tratado de tuberculosis (TB) o si padece alguna infección vírica o fúngica en pulmón conocida.

Si alguno de los supuestos anteriores es aplicable en su caso, informe siempre a su médico antes de usar Foster Nexthaler.

Si no está seguro de si puede usar Foster Nexthaler, consulte a su médico, enfermera o farmacéutico antes de usar el inhalador.

Su médico puede querer medir de vez en cuando su concentración de potasio en sangre, especialmente si sufre de asma grave. Al igual que otros broncodilatadores Foster Nexthaler puede ocasionar una caída brusca de la concentración de potasio en suero (hipopotasemia). Esto es debido a que una falta de oxígeno en la sangre combinada con otros tratamientos que usted puede estar tomando al mismo tiempo con Foster Nexthaler, pueden empeorar la disminución de las concentraciones de potasio.

Si toma dosis altas de corticosteroides inhalados durante períodos prolongados, puede que precise más corticosteroides en situaciones de estrés. Este tipo de situaciones incluyen el ingreso hospitalario tras un accidente, la existencia de una lesión grave o antes de una intervención quirúrgica. En tal caso, el médico que le trata decidirá si es necesario aumentar la dosis de corticosteroides y puede que le prescriba comprimidos o inyecciones de esteroides.

En caso de acudir al hospital, recuerde llevar consigo todos los medicamentos e inhaladores, incluidos Foster Nexthaler y los demás medicamentos o comprimidos adquiridos sin receta, a ser posible dentro de su envase original.



Reacciones adversas:

Al igual que todos los medicamentos, Foster Nexthaler puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Como con otros tratamientos con inhaladores, existe riesgo de empeoramiento de la dificultad para respirar, la tos y las sibilancias inmediatamente después de usar Foster Nexthaler, lo que se conoce como broncoespasmo paradójico. Si esto sucede, SUSPENDA el uso de Foster Nexthaler y utilice en seguida su inhalador de acción rápida para tratar los síntomas.

Póngase de inmediato en contacto con su médico. Contacte con su médico inmediatamente si experimenta reacciones de hipersensibilidad, como alergias cutáneas, picor, erupción, enrojecimiento cutáneo, hinchazón en la piel o las mucosas, especialmente en los ojos, la cara, los labios y la garganta.

Otros posibles efectos adversos de Foster Nexthaler se enumeran a continuación en función de su frecuencia.

Debe contactar inmediatamente con su médico o farmacéutico:

- si sufre alguno de los efectos adversos mencionados a continuación y le produce malestar grave o dura varios días
- si está preocupado o si hay algo que no entiende.

Su médico evaluará el asma y, si lo considera necesario, modificará el tratamiento. Puede que le recomiende no volver a utilizar Foster Nexthaler.

Frecuentes (al menos 1 de cada 10 pacientes):

- Temblores.
- Neumonía (infección de los pulmones) en pacientes con EPOC.

Informe a su médico si usted tiene cualquiera de los siguientes síntomas mientras inhala Foster Nexthaler, podrían ser síntomas de una infección pulmonar:

- Fiebre o escalofríos
- Aumento de la producción de moco, cambio en el color del moco
- Aumento de la tos o aumento de dificultades para respirar

Poco frecuentes (al menos 1 de cada 100 pacientes):



- Síntomas gripales, irritación de la garganta
- Infecciones fúngicas (de la boca y la garganta). Para reducir estos efectos adversos, enjuáguese la boca o haga gárgaras con agua o bien cepílese los dientes después del uso del inhalador.
- Empeoramiento de los síntomas del asma, dificultad de respirar
- Ronquera
- Tos
- Latido cardíaco excepcionalmente rápido
- Latido cardíaco excepcionalmente lento
- Sensación de opresión en el pecho
- Dolor de cabeza
- Náuseas
- Sensación de cansancio o neviosismo
- Alteraciones electrocardiográficas (ECG)
- Disminución de la concentración de cortisol en orina o en sangre
- Aumento de la concentración de potasio en sangre
- Aumento de la concentración de glucosa en sangre
- Aumento de la concentración de ácidos grasos en sangre.

Los efectos adversos observados en medicamentos similares para inhalación conteniendo dipropionato de beclometasona y/o formoterol son:

- Palpitaciones
- Trastornos del ritmo cardíaco
- Alteraciones o disminución del sentido del gusto
- Dolor y calambres musculares
- Inquietud, mareo
- Sentirse irritable
- Trastornos del sueño
- Disminución de la concentración de potasio en sangre
- Aumento/descenso de la presión arterial.

La inhalación de corticosteroides a dosis altas durante un período prolongado puede causar efectos sistémicos, éstos incluyen:

- Problemas de funcionamiento de las glándulas suprarrenales (supresión de la función suprarrenal)
- Debilitamiento de los huesos
- Retraso del crecimiento en niños y adolescentes
- Mayor presión intraocular (glaucoma), cataratas

Página 114 de 272

Acta No. 37 de 2018 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

- aumento de peso rápido, particularmente del rostro y tronco trastornos del sueño, depresión o sentirse preocupado, inquieto, nervioso, sobre-excitado o irritable. Estos efectos pueden ocurrir más frecuentemente en niños.
- Comportamiento anómalo.

Interacciones:

Uso de Foster Nexthaler con otros medicamentos

• otros medicamentos con la misma acción que el formoterol (p.e. medicamentos beta adrenérgicos comúnmente utilizados para el tratamiento del asma)	→ pueden incrementar los efectos del formoterol.
• quinidina, disopiramida, procainamida (para tratar trastornos del ritmo cardíaco) • algunos antihistamínicos, por ejemplo terfenadina (para tratar reacciones alérgicas) • inhibidores de la monoaminoxidasa o antidepresivos tricíclicos, por ejemplo fenelzina, isocarboxazida, amitriptilina e imipramina; fenotiazinas (para tratar la depresión o trastornos psíquicos)	→ pueden dar lugar a alteraciones electrocardiográficas (ECG, trazado electrocardiográfico). También pueden aumentar el riesgo de trastornos del ritmo cardíaco (arritmias ventriculares).
• L-dopa (para tratar la enfermedad de Parkinson) • L-tiroxina (para tratar una glándula tiroides hipoactiva) • medicamentos conteniendo oxitocina (que provoca la contracción del útero)	→ pueden reducir la tolerancia cardíaca a los medicamentos beta adrenérgicos, como el formoterol.
• inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO), incluidos fármacos con propiedades parecidas, como furazolidona y procarbazona (usados para tratar trastornos psíquicos)	→ pueden originar un aumento de la tensión arterial.
• digoxina (para tratar enfermedades cardíacas)	→ pueden ocasionar una caída de la concentración de potasio en suero. Esto puede aumentar las probabilidades de sufrir trastornos del ritmo cardíaco.
• otros medicamentos utilizados para tratar el asma (teofilina, aminofilina o esteroides) • diuréticos	→ pueden producir una caída de la concentración de potasio en suero.
• algunos anestésicos	→ pueden incrementar el riesgo de sufrir trastornos del ritmo cardíaco.

Vía de administración:
Inhalación

Dosificación y Grupo etario:
Asma

Su médico le someterá a revisiones periódicas para asegurarse de que está tomando la dosis óptima de Foster Nexthaler. Su médico siempre ajustará el tratamiento a la dosis mínima que mejor controle sus síntomas. En ningún caso modifique la dosis sin consultar primero a su médico.

Cuanto Foster Nexthaler debe usar:



Adultos y ancianos:

La dosis recomendada de este medicamento es de 1 o 2 inhalaciones dos veces al día. La dosis diaria máxima es de 4 pulsaciones.

EPOC

Adultos y ancianos:

La dosis recomendada es de dos pulsaciones por la mañana y dos pulsaciones por la noche.

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica
- Inserto allegado mediante radicado No. 20181193408

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

Composición:

Cada dosis medida contiene 100 µg de beclometasona dipropionato anhidro (BDP) y 6 µg de formoterol fumarato dihidrato (FF) que corresponden a 82.0 y 5.0 µg como dosis administrada, respectivamente

Forma farmacéutica: Polvo para Inhalación

Indicaciones:

ASMA

Foster está indicado para el tratamiento habitual del asma cuando la administración de una combinación (un corticosteroide y un agonista β₂ de acción prolongada por vía inhalatoria) sea apropiada:

- pacientes insuficientemente controlados con corticosteroides inhalados y agonistas β₂ de acción corta administrados "a demanda"

Página 116 de 272

Acta No. 37 de 2018 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- pacientes adecuadamente controlados con corticosteroides inhalados y agonistas β_2 de acción prolongada

EPOC

Tratamiento sintomático de pacientes con EPOC grave ($FEV_1 < 50\%$ del valor teórico) y un historial de exacerbaciones repetidas, que presentan síntomas significativos a pesar del tratamiento habitual con broncodilatadores de acción prolongada.

Contraindicaciones:

Si es alérgico al dipropionato de beclometasona anhidra o al fumarato de formoterol dihidrato o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento

No usar este medicamento en niños y adolescentes menores de 18 años.

Precauciones y advertencias:

No utilice este medicamento para tratar los síntomas agudos del asma, como dificultad para respirar, sibilancias y tos, ni en caso de empeoramiento o de ataques agudos del asma. Para aliviar los síntomas debe utilizar el inhalador de acción rápida, que siempre debe llevar consigo.

Consulte a su médico antes de empezar a usar Foster Nexthaler, si padece alguna de las siguientes enfermedades:

- Si presenta problemas cardíacos, incluyendo cualquier enfermedad conocida de su corazón y/o de su función cardíaca
- Si padece trastornos del ritmo cardíaco, como aumento de la frecuencia cardíaca o frecuencia cardíaca irregular, el pulso acelerado o sufre palpitaciones, o se le ha informado de que presenta alteraciones electrocardiográficas
- Si tiene la tensión arterial elevada
- Si padece un estrechamiento de las arterias (también denominado arterioesclerosis), o si sabe que tiene un aneurisma (un abombamiento anormal de la pared vascular)
- Si su glándula tiroides es hiperactiva
- Si su concentración de potasio en sangre es baja





- Si padece cualquier enfermedad hepática o renal
- Si es diabético. La inhalación de dosis elevadas de formoterol puede provocar un aumento de la concentración de glucosa en sangre y, por lo tanto, deberá someterse a análisis de sangre adicionales para controlar el azúcar en sangre cuando comience a utilizar el inhalador y de vez en cuando durante el tratamiento.
- Si tiene un tumor de las glándulas suprarrenales (denominado feocromocitoma)
- Si va a recibir anestesia. En función del agente anestésico, puede que deba suspender el uso de Foster Nexthaler un mínimo de 12 horas antes de la anestesia.
- Si va a ser tratado o ya ha sido tratado de tuberculosis (TB) o si padece alguna infección vírica o fúngica en pulmón conocida.

Si alguno de los supuestos anteriores es aplicable en su caso, informe siempre a su médico antes de usar Foster Nexthaler.

Si no está seguro de si puede usar Foster Nexthaler, consulte a su médico, enfermera o farmacéutico antes de usar el inhalador.

Su médico puede querer medir de vez en cuando su concentración de potasio en sangre, especialmente si sufre de asma grave. Al igual que otros broncodilatadores Foster Nexthaler puede ocasionar una caída brusca de la concentración de potasio en suero (hipopotasemia). Esto es debido a que una falta de oxígeno en la sangre combinada con otros tratamientos que usted puede estar tomando al mismo tiempo con Foster Nexthaler, pueden empeorar la disminución de las concentraciones de potasio.

Si toma dosis altas de corticosteroides inhalados durante períodos prolongados, puede que precise más corticosteroides en situaciones de estrés. Este tipo de situaciones incluyen el ingreso hospitalario tras un accidente, la existencia de una lesión grave o antes de una intervención quirúrgica. En tal caso, el médico que le trata decidirá si es necesario aumentar la dosis de corticosteroides y puede que le prescriba comprimidos o inyecciones de esteroides.





En caso de acudir al hospital, recuerde llevar consigo todos los medicamentos e inhaladores, incluidos Foster Nexthaler y los demás medicamentos o comprimidos adquiridos sin receta, a ser posible dentro de su envase original.

Reacciones adversas:

Al igual que todos los medicamentos, Foster Nexthaler puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Como con otros tratamientos con inhaladores, existe riesgo de empeoramiento de la dificultad para respirar, la tos y las sibilancias inmediatamente después de usar Foster Nexthaler, lo que se conoce como broncoespasmo paradójico. Si esto sucede, SUSPENDA el uso de Foster Nexthaler y utilice en seguida su inhalador de acción rápida para tratar los síntomas.

Póngase de inmediato en contacto con su médico. Contacte con su médico inmediatamente si experimenta reacciones de hipersensibilidad, como alergias cutáneas, picor, erupción, enrojecimiento cutáneo, hinchazón en la piel o las mucosas, especialmente en los ojos, la cara, los labios y la garganta.

Otros posibles efectos adversos de Foster Nexthaler se enumeran a continuación en función de su frecuencia.

Debe contactar inmediatamente con su médico o farmacéutico:

- si sufre alguno de los efectos adversos mencionados a continuación y le produce malestar grave o dura varios días
- si está preocupado o si hay algo que no entiende.

Su médico evaluará el asma y, si lo considera necesario, modificará el tratamiento. Puede que le recomiende no volver a utilizar Foster Nexthaler.

Frecuentes (al menos 1 de cada 10 pacientes):

- Temblores.
- Neumonía (infección de los pulmones) en pacientes con EPOC.

Informe a su médico si usted tiene cualquiera de los siguientes síntomas mientras inhala Foster Nexthaler, podrían ser síntomas de una infección pulmonar:

- Fiebre o escalofríos

- Aumento de la producción de moco, cambio en el color del moco
- Aumento de la tos o aumento de dificultades para respirar

Poco frecuentes (al menos 1 de cada 100 pacientes):

- Síntomas gripales, irritación de la garganta
- Infecciones fúngicas (de la boca y la garganta). Para reducir estos efectos adversos, enjuáguese la boca o haga gárgaras con agua o bien cepílese los dientes después del uso el inhalador.
- Empeoramiento de los síntomas del asma, dificultad de respirar
- Ronquera
- Tos
- Latido cardíaco excepcionalmente rápido
- Latido cardíaco excepcionalmente lento
- Sensación de opresión en el pecho
- Dolor de cabeza
- Náuseas
- Sensación de cansancio o neviosismo
- Alteraciones electrocardiográficas (ECG)
- Disminución de la concentración de cortisol en orina o en sangre
- Aumento de la concentración de potasio en sangre
- Aumento de la concentración de glucosa en sangre
- Aumento de la concentración de ácidos grasos en sangre.

Los efectos adversos observados en medicamentos similares para inhalación conteniendo dipropionato de beclometasona y/o formoterol son:

- Palpitaciones
- Trastornos del ritmo cardíaco
- Alteraciones o disminución del sentido del gusto
- Dolor y calambres musculares
- Inquietud, mareo
- Sentirse irritable
- Trastornos del sueño
- Disminución de la concentración de potasio en sangre
- Aumento/descenso de la presión arterial.

La inhalación de corticosteroides a dosis altas durante un período prolongado puede causar efectos sistémicos, éstos incluyen:

- Problemas de funcionamiento de las glándulas suprarrenales (supresión de la función suprarrenal)
- Debilitamiento de los huesos
- Retraso del crecimiento en niños y adolescentes
- Mayor presión intraocular (glaucoma), cataratas
- aumento de peso rápido, particularmente del rostro y tronco
- trastornos del sueño, depresión o sentirse preocupado, inquieto, nervioso, sobre-estimado o irritable. Estos efectos pueden ocurrir más frecuentemente en niños.
- Comportamiento anómalo.

Interacciones:

Uso de Foster Nexthaler con otros medicamentos

• otros medicamentos con la misma acción que el formoterol (p.e. medicamentos beta adrenérgicos comúnmente utilizados para el tratamiento del asma)	→ pueden incrementar los efectos del formoterol.
• quinidina, disopiramida, procainamida (para tratar trastornos del ritmo cardíaco) • algunos antihistamínicos, por ejemplo terfenadina (para tratar reacciones alérgicas) • inhibidores de la monoaminoxidasa o antidepresivos tricíclicos, por ejemplo fenelzina, isocarboxazida, amitriptilina e imipramina; fenotiazinas (para tratar la depresión o trastornos psíquicos)	→ pueden dar lugar a alteraciones electrocardiográficas (ECG, trazado electrocardiográfico). También pueden aumentar el riesgo de trastornos del ritmo cardíaco (arritmias ventriculares).
• L-dopa (para tratar la enfermedad de Parkinson) • L-tiroxina (para tratar una glándula tiroides hipoactiva) • medicamentos conteniendo oxitocina (que provoca la contracción del útero)	→ pueden reducir la tolerancia cardíaca a los medicamentos beta adrenérgicos, como el formoterol.
• inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO), incluidos fármacos con propiedades parecidas, como furazolidona y procarbazona (usados para tratar trastornos psíquicos)	→ pueden originar un aumento de la tensión arterial.
• digoxina (para tratar enfermedades cardíacas)	→ pueden ocasionar una caída de la concentración de potasio en suero. Esto puede aumentar las probabilidades de sufrir trastornos del ritmo cardíaco.
• otros medicamentos utilizados para tratar el asma (teofilina, aminofilina o esteroides) • diuréticos	→ pueden producir una caída de la concentración de potasio en suero.
• algunos anestésicos	→ pueden incrementar el riesgo de sufrir trastornos del ritmo cardíaco.

Vía de administración:

Inhalación

Dosificación y Grupo etario:

Asma



Su médico le someterá a revisiones periódicas para asegurarse de que está tomando la dosis óptima de Foster Nexthaler. Su médico siempre ajustará el tratamiento a la dosis mínima que mejor controle sus síntomas. En ningún caso modifique la dosis sin consultar primero a su médico.

Cuanto Foster Nexthaler debe usar:

Adultos y ancianos:

La dosis recomendada de este medicamento es de 1 o 2 inhalaciones dos veces al día. La dosis diaria máxima es de 4 pulsaciones.

EPOC

Adultos y ancianos:

La dosis recomendada es de dos pulsaciones por la mañana y dos pulsaciones por la noche.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 16.3.0.0.N20

Adicionalmente, la Sala considera que el Inserto, debe presentarse junto con la solicitud de registro sanitario ajustado al presente concepto.

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

3.1.5.3 BILAXTEN 10 MG COMPRIMIDOS BUCODISPERSABLES

Expediente : 20152919
Radicado : 20181214852
Fecha : 19/10/2018
Interesado : Faes Farma S.A.S

Composición: Cada comprimido contiene 10 mg de Bilastina

Forma farmacéutica:



Comprimido Bucodispersable

Indicaciones:

Antihistamínico. Útil en el tratamiento sintomático de la rinoconjuntivitis alérgica (estacional y perenne) y de la urticaria.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes

Precauciones y advertencias:

Población pediátrica

La eficacia y seguridad de bilastina en niños menores de 2 años de edad no han sido establecidas y hay poca experiencia clínica en niños de 2 a 5 años, por lo que bilastina no se debería utilizar en estos grupos de edad.

En pacientes con insuficiencia renal moderada o severa, la administración concomitante de bilastina con inhibidores de la P-glicoproteína, tales como p.ej., ketoconazol, eritromicina, ciclosporina, ritonavir o diltiazem, puede aumentar los niveles plasmáticos de bilastina y por tanto aumentar el riesgo de efectos adversos de bilastina. Por ello, la administración concomitante de bilastina e inhibidores de la P-glicoproteína debe evitarse en pacientes con insuficiencia renal moderada o severa.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad en la población pediátrica

Durante el desarrollo clínico, la frecuencia, el tipo y la intensidad de las reacciones adversas en adolescentes (de 12 a 17 años de edad) fueron las mismas que las observadas en adultos. La información recogida en esta población (adolescentes) durante la post-comercialización, ha confirmado los resultados de los ensayos clínicos.

En un ensayo clínico controlado de 12 semanas, el porcentaje de niños (2-11 años) que notificaron acontecimientos adversos (AAs) después del tratamiento con bilastina 10 mg para rinoconjuntivitis alérgica o urticaria idiopática crónica fue comparable con los pacientes que recibieron placebo (68,5% versus 67,5 %).

Los AAs relacionados notificados más frecuentemente por 291 niños (2-11 años) que recibieron bilastina (en la forma farmacéutica de comprimidos bucodispersables) durante los ensayos clínicos (#260 niños expuestos en el estudio clínico de seguridad, 31 niños expuestos en el estudio farmacocinético) fueron dolor de cabeza, conjuntivitis alérgica, rinitis y dolor abdominal. Estos acontecimientos adversos relacionados ocurrieron con una frecuencia comparable en 249 pacientes que recibieron placebo.

Resumen de reacciones adversas en la población pediátrica

A continuación se muestran los acontecimientos adversos al menos posiblemente relacionados con bilastina y notificados en más del 0,1% de los niños (2-11 años) tratados con bilastina durante el desarrollo clínico.

Las frecuencias se han clasificado de la siguiente forma:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$)

Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)

Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)

Muy raras ($< 1/10.000$)

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Las reacciones raras, muy raras y de frecuencia no conocida no se han incluido:

Efectos adversos que pueden aparecer en niños:

Frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas

- Rinitis (irritación nasal)
- Conjuntivitis alérgica (irritación del ojo)
- Dolor de cabeza
- Dolor de estómago (dolor abdominal/abdominal superior)

Poco frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas

- Irritación del ojo
- Mareo
- Pérdida de consciencia
- Diarrea
- Náusea (ganas de vomitar)
- Hinchazón de los labios
- Eczema
- Urticaria (ronchas)
- Fatiga

Descripción de las reacciones adversas relevantes en la población pediátrica

Se observaron cefalea, dolor abdominal, conjuntivitis alérgica y rinitis tanto en niños tratados con 10 mg de bilastina como con placebo. La frecuencia notificada fue 2,1% vs. 1,2% para cefalea; 1,0% vs. 1,2% para dolor abdominal; 1,4% vs. 2,0% para conjuntivitis alérgica; y 1,0% vs. 1,2% para rinitis.

Interacciones:

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos y se resumen a continuación.



Interacción con alimentos: Los alimentos reducen significativamente la biodisponibilidad oral de bilastina 20 mg comprimidos en un 30% y de bilastina 10 mg comprimidos bucodispersables en un 20%.

Interacción con zumo de pomelo: La administración concomitante de bilastina 20 mg y zumo de pomelo disminuyó la biodisponibilidad de bilastina en un 30%. Este efecto puede ocurrir también con otros zumos de frutas. El grado de reducción en la biodisponibilidad puede variar entre fabricantes y frutos. El mecanismo responsable de esta interacción es la inhibición del OATP1A2, un transportador de captación, del cual bilastina es sustrato. Los medicamentos que sean sustratos o inhibidores de OATP1A2, tales como ritonavir o rifampicina, podrían igualmente reducir las concentraciones plasmáticas de bilastina.

Interacción con ketoconazol o eritromicina: La administración concomitante de bilastina 20 mg una vez al día y ketoconazol 400 mg una vez al día o eritromicina 500 mg 3 veces al día aumentó el AUC de bilastina en 2 veces y la C_{max} en 2-3 veces. Estos cambios se pueden explicar debido a la interacción con transportadores intestinales de excreción, ya que bilastina es sustrato de la P-gp y no es metabolizada. Estos cambios no parecen afectar al perfil de seguridad de bilastina y ketoconazol o eritromicina, respectivamente. Otros medicamentos que sean sustratos o inhibidores de la P-gp, tal como ciclosporina, podrían igualmente aumentar las concentraciones plasmáticas de bilastina.

Interacción con diltiazem: La administración concomitante de bilastina 20 mg una vez al día y diltiazem 60 mg una vez al día aumentó la C_{max} de bilastina un 50%. Este efecto se puede explicar por la interacción con transportadores intestinales de excreción y no parece afectar al perfil de seguridad de bilastina.

Interacción con alcohol: El rendimiento psicomotor tras la administración concomitante de alcohol y 20 mg de bilastina una vez al día fue similar al observado tras la administración de alcohol y placebo.

Interacción con lorazepam: La administración concomitante de bilastina 20 mg una vez al día y lorazepam 3 mg una vez al día durante 8 días no potenció los efectos depresores del SNC de lorazepam.

Población pediátrica

No se han realizado estudios de interacciones en niños con los comprimidos bucodispersables de bilastina. Dado que no hay experiencia clínica sobre la interacción de bilastina con otros medicamentos, alimentos o zumos de frutas en niños, actualmente se deben considerar los resultados obtenidos en los estudios de interacciones con adultos cuando se prescriba bilastina pediátrica. No existen datos



clínicos en niños para asegurar que los cambios en la AUC o Cmax debidos a interacciones afectan al perfil de seguridad de bilastina.

Vía de administración:

Vía Oral

Dosificación y Grupo etario:

Posología

Población pediátrica

- Niños de 6 a 11 años de edad con un peso corporal mínimo de 20 kg: 10 mg de bilastina (1 comprimido bucodispersable) una vez al día para el alivio de los síntomas de la rinoconjuntivitis alérgica (rinitis alérgica estacional y perenne) y de la urticaria.

El comprimido bucodispersable debe administrarse una hora antes o dos horas después de la ingesta de alimentos o de zumos de frutas.

- Niños menores de 6 años de edad o un peso inferior a 20 kg: Los datos actualmente disponibles se incluyen en las secciones 4.4, 4.8, 5.1 y 5.2 de la ficha técnica, sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica. Por lo tanto, no se debe usar bilastina en este grupo de edad.

En adultos y adolescentes (mayores de 12 años) la administración apropiada es bilastina 20 mg en comprimidos.

Duración del tratamiento:

Para rinoconjuntivitis alérgica el tratamiento debe limitarse al periodo de exposición a los alérgenos. Para rinitis alérgica estacional el tratamiento puede interrumpirse cuando se hayan resuelto los síntomas y reiniciarse en caso de que estos reaparezcan. En rinitis alérgica perenne se puede proponer al paciente el tratamiento continuado durante los periodos de exposición a los alérgenos. Para urticaria la duración del tratamiento depende del tipo, duración y evolución de los síntomas.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

No se ha establecido la seguridad y eficacia de bilastina en niños con insuficiencia renal. Los estudios realizados en grupos de adultos con un riesgo especial (pacientes con insuficiencia renal) indican que no se requiere ajustar la dosis de bilastina en adultos.

Insuficiencia hepática





No se ha establecido la seguridad y eficacia de bilastina en niños con insuficiencia hepática. No hay experiencia clínica en pacientes adultos ni pediátricos con insuficiencia hepática. Sin embargo, dado que bilastina no se metaboliza y se elimina inalterada en orina y heces, no se espera que la insuficiencia hepática aumente la exposición sistémica por encima del margen de seguridad en pacientes adultos. Por ello, no se requiere ajustar la dosis en pacientes adultos con insuficiencia hepática

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica
- Inserto allegado mediante radicado No. 20181214852
- Ficha técnica allegado mediante radicado No. 20181214852

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

Composición:

Cada comprimido contiene 10 mg de Bilastina

Forma farmacéutica:

Comprimido Bucodispersable

Indicaciones:

Antihistamínico. Útil en el tratamiento sintomático de la rinoconjuntivitis alérgica (estacional y perenne) y de la urticaria.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes

Precauciones y advertencias:

Población pediátrica

La eficacia y seguridad de bilastina en niños menores de 2 años de edad no han sido establecidas y hay poca experiencia clínica en niños de 2 a 5 años, por lo que bilastina no se debería utilizar en estos grupos de edad.



En pacientes con insuficiencia renal moderada o severa, la administración concomitante de bilastina con inhibidores de la P-glicoproteína, tales como p.ej., ketoconazol, eritromicina, ciclosporina, ritonavir o diltiazem, puede aumentar los niveles plasmáticos de bilastina y por tanto aumentar el riesgo de efectos adversos de bilastina. Por ello, la administración concomitante de bilastina e inhibidores de la P-glicoproteína debe evitarse en pacientes con insuficiencia renal moderada o severa.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad en la población pediátrica

Durante el desarrollo clínico, la frecuencia, el tipo y la intensidad de las reacciones adversas en adolescentes (de 12 a 17 años de edad) fueron las mismas que las observadas en adultos. La información recogida en esta población (adolescentes) durante la post-comercialización, ha confirmado los resultados de los ensayos clínicos.

En un ensayo clínico controlado de 12 semanas, el porcentaje de niños (2-11 años) que notificaron acontecimientos adversos (AAs) después del tratamiento con bilastina 10 mg para rinoconjuntivitis alérgica o urticaria idiopática crónica fue comparable con los pacientes que recibieron placebo (68,5% versus 67,5 %). Los AAs relacionados notificados más frecuentemente por 291 niños (2-11 años) que recibieron bilastina (en la forma farmacéutica de comprimidos bucodispersables) durante los ensayos clínicos (#260 niños expuestos en el estudio clínico de seguridad, 31 niños expuestos en el estudio farmacocinético) fueron dolor de cabeza, conjuntivitis alérgica, rinitis y dolor abdominal. Estos acontecimientos adversos relacionados ocurrieron con una frecuencia comparable en 249 pacientes que recibieron placebo.

Resumen de reacciones adversas en la población pediátrica

A continuación se muestran los acontecimientos adversos al menos posiblemente relacionados con bilastina y notificados en más del 0,1% de los niños (2-11 años) tratados con bilastina durante el desarrollo clínico.

Las frecuencias se han clasificado de la siguiente forma:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$)

Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)

Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)

Muy raras ($< 1/10.000$)

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Las reacciones raras, muy raras y de frecuencia no conocida no se han incluido:



Efectos adversos que pueden aparecer en niños:**Frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas**

- Rinitis (irritación nasal)
- Conjuntivitis alérgica (irritación del ojo)
- Dolor de cabeza
- Dolor de estómago (dolor abdominal/abdominal superior)

Poco frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas

- Irritación del ojo
- Mareo
- Pérdida de consciencia
- Diarrea
- Náusea (ganas de vomitar)
- Hinchazón de los labios
- Eczema
- Urticaria (ronchas)
- Fatiga

Descripción de las reacciones adversas relevantes en la población pediátrica

Se observaron cefalea, dolor abdominal, conjuntivitis alérgica y rinitis tanto en niños tratados con 10 mg de bilastina como con placebo. La frecuencia notificada fue 2,1% vs. 1,2% para cefalea; 1,0% vs. 1,2% para dolor abdominal; 1,4% vs. 2,0% para conjuntivitis alérgica; y 1,0% vs. 1,2% para rinitis.

Interacciones:

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos y se resumen a continuación.

Interacción con alimentos: Los alimentos reducen significativamente la biodisponibilidad oral de bilastina 20 mg comprimidos en un 30% y de bilastina 10 mg comprimidos bucodispersables en un 20%.

Interacción con zumo de pomelo: La administración concomitante de bilastina 20 mg y zumo de pomelo disminuyó la biodisponibilidad de bilastina en un 30%. Este efecto puede ocurrir también con otros zumos de frutas. El grado de reducción en la biodisponibilidad puede variar entre fabricantes y frutos. El mecanismo responsable de esta interacción es la inhibición del OATP1A2, un transportador de captación, del cual bilastina es sustrato. Los medicamentos que sean sustratos o inhibidores de OATP1A2, tales como ritonavir o rifampicina, podrían igualmente reducir las concentraciones plasmáticas de bilastina.



Interacción con ketoconazol o eritromicina: La administración concomitante de bilastina 20 mg una vez al día y ketoconazol 400 mg una vez al día o eritromicina 500 mg 3 veces al día aumentó el AUC de bilastina en 2 veces y la Cmax en 2-3 veces. Estos cambios se pueden explicar debido a la interacción con transportadores intestinales de excreción, ya que bilastina es sustrato de la P-gp y no es metabolizada. Estos cambios no parecen afectar al perfil de seguridad de bilastina y ketoconazol o eritromicina, respectivamente. Otros medicamentos que sean sustratos o inhibidores de la P-gp, tal como ciclosporina, podrían igualmente aumentar las concentraciones plasmáticas de bilastina.

Interacción con diltiazem: La administración concomitante de bilastina 20 mg una vez al día y diltiazem 60 mg una vez al día aumentó la Cmax de bilastina un 50%. Este efecto se puede explicar por la interacción con transportadores intestinales de excreción y no parece afectar al perfil de seguridad de bilastina.

Interacción con alcohol: El rendimiento psicomotor tras la administración concomitante de alcohol y 20 mg de bilastina una vez al día fue similar al observado tras la administración de alcohol y placebo.

Interacción con lorazepam: La administración concomitante de bilastina 20 mg una vez al día y lorazepam 3 mg una vez al día durante 8 días no potenció los efectos depresores del SNC de lorazepam.

Población pediátrica

No se han realizado estudios de interacciones en niños con los comprimidos bucodispersables de bilastina. Dado que no hay experiencia clínica sobre la interacción de bilastina con otros medicamentos, alimentos o zumos de frutas en niños, actualmente se deben considerar los resultados obtenidos en los estudios de interacciones con adultos cuando se prescriba bilastina pediátrica. No existen datos clínicos en niños para asegurar que los cambios en la AUC o Cmax debidos a interacciones afectan al perfil de seguridad de bilastina.

Vía de administración:

Vía Oral

Dosificación y Grupo etario:

Posología

Población pediátrica

- Niños de 6 a 11 años de edad con un peso corporal mínimo de 20 kg:



10 mg de bilastina (1 comprimido bucodispersable) una vez al día para el alivio de los síntomas de la rinoconjuntivitis alérgica (rinitis alérgica estacional y perenne) y de la urticaria.

El comprimido bucodispersable debe administrarse una hora antes o dos horas después de la ingesta de alimentos o de zumos de frutas.

- Niños menores de 6 años de edad o un peso inferior a 20 kg:

Los datos actualmente disponibles se incluyen en las secciones 4.4, 4.8, 5.1 y 5.2 de la ficha técnica, sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica. Por lo tanto, no se debe usar bilastina en este grupo de edad.

En adultos y adolescentes (mayores de 12 años) la administración apropiada es bilastina 20 mg en comprimidos.

Duración del tratamiento:

Para rinoconjuntivitis alérgica el tratamiento debe limitarse al periodo de exposición a los alérgenos. Para rinitis alérgica estacional el tratamiento puede interrumpirse cuando se hayan resuelto los síntomas y reiniciarse en caso de que estos reaparezcan. En rinitis alérgica perenne se puede proponer al paciente el tratamiento continuado durante los periodos de exposición a los alérgenos. Para urticaria la duración del tratamiento depende del tipo, duración y evolución de los síntomas.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

No se ha establecido la seguridad y eficacia de bilastina en niños con insuficiencia renal. Los estudios realizados en grupos de adultos con un riesgo especial (pacientes con insuficiencia renal) indican que no se requiere ajustar la dosis de bilastina en adultos.

Insuficiencia hepática

No se ha establecido la seguridad y eficacia de bilastina en niños con insuficiencia hepática. No hay experiencia clínica en pacientes adultos ni pediátricos con insuficiencia hepática. Sin embargo, dado que bilastina no se metaboliza y se elimina inalterada en orina y heces, no se espera que la insuficiencia hepática aumente la exposición sistémica por encima del margen de seguridad en pacientes adultos. Por ello, no se requiere ajustar la dosis en pacientes adultos con insuficiencia hepática

Condición de venta: Venta con fórmula médica



Norma farmacológica: 3.0.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el Inserto allegado mediante radicado No. 20181214852 y la Ficha técnica allegado mediante radicado No. 20181214852

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

3.1.5.4 BILAXTEN 2,5 mg/ml solución oral

Expediente : 20152921
Radicado : 20181214885
Fecha : 19/10/2018
Interesado : Faes Farma S.A.S

Composición:

Cada ml de solución oral contiene 2,5 mg de Bilastina, parahidroxibenzoato de metilo (E218)(1,0 mg/ml), parahidroxibenzoato de propilo (E216)(0,2 mg/ml).

Forma farmacéutica:
Solución Oral

Indicaciones:

Antihistamínico. Útil en el tratamiento sintomático de la rinoconjuntivitis alérgica (estacional y perenne) y de la urticaria

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes

Precauciones y advertencias:

Población pediátrica

La eficacia y seguridad de bilastina en niños menores de 2 años de edad no han sido establecidas y hay poca experiencia clínica en niños de 2 a 5 años, por lo que bilastina no se debería utilizar en estos grupos de edad.

En pacientes con insuficiencia renal moderada o severa, la administración concomitante de bilastina con inhibidores de la P-glicoproteína, tales como p.ej., ketoconazol, eritromicina, ciclosporina, ritonavir o diltiazem, puede aumentar los

Página 132 de 272

Acta No. 37 de 2018 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





niveles plasmáticos de bilastina y por tanto aumentar el riesgo de efectos adversos de bilastina. Por ello, la administración concomitante de bilastina e inhibidores de la P-glicoproteína debe evitarse en pacientes con insuficiencia renal moderada o severa.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad en la población pediátrica

Durante el desarrollo clínico, la frecuencia, el tipo y la intensidad de las reacciones adversas en adolescentes (de 12 a 17 años de edad) fueron las mismas que las observadas en adultos. La información recogida en esta población (adolescentes) durante la post-comercialización, ha confirmado los resultados de los ensayos clínicos.

En un ensayo clínico controlado de 12 semanas, el porcentaje de niños (2-11 años) que notificaron acontecimientos adversos (AAs) después del tratamiento con bilastina 10 mg para rinoconjuntivitis alérgica o urticaria idiopática crónica fue comparable con los pacientes que recibieron placebo (68,5% versus 67,5 %).

Los AAs relacionados notificados más frecuentemente por 291 niños (2-11 años) que recibieron bilastina (en la forma farmacéutica de comprimidos bucodispersables) durante los ensayos clínicos (#260 niños expuestos en el estudio clínico de seguridad, 31 niños expuestos en el estudio farmacocinético) fueron dolor de cabeza, conjuntivitis alérgica, rinitis y dolor abdominal. Estos acontecimientos adversos relacionados ocurrieron con una frecuencia comparable en 249 pacientes que recibieron placebo.

Resumen de reacciones adversas en la población pediátrica

A continuación se muestran los acontecimientos adversos al menos posiblemente relacionados con bilastina y notificados en más del 0,1% de los niños (2-11 años) tratados con bilastina durante el desarrollo clínico.

Las frecuencias se han clasificado de la siguiente forma:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$)

Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)

Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)

Muy raras ($< 1/10.000$)

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Las reacciones raras, muy raras y de frecuencia no conocida no se han incluido:

Efectos adversos que pueden aparecer en niños:

Frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas

- Rinitis (irritación nasal)
- Conjuntivitis alérgica (irritación del ojo)
- Dolor de cabeza





- Dolor de estómago (dolor abdominal/abdominal superior)
- Poco frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas

- Irritación del ojo
- Mareo
- Pérdida de consciencia
- Diarrea
- Náusea (ganas de vomitar)
- Hinchazón de los labios
- Eczema
- Urticaria (ronchas)
- Fatiga

Descripción de las reacciones adversas relevantes en la población pediátrica

Se observaron cefalea, dolor abdominal, conjuntivitis alérgica y rinitis tanto en niños tratados con 10 mg de bilastina como con placebo. La frecuencia notificada fue 2,1% vs. 1,2% para cefalea; 1,0% vs. 1,2% para dolor abdominal; 1,4% vs. 2,0% para conjuntivitis alérgica; y 1,0% vs. 1,2% para rinitis.

Interacciones:

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos y se resumen a continuación.

Interacción con alimentos: Los alimentos reducen significativamente la biodisponibilidad oral de bilastina 20 mg comprimidos en un 30% y de bilastina 10 mg comprimidos bucodispersables en un 20%.

Interacción con zumo de pomelo: La administración concomitante de bilastina 20 mg y zumo de pomelo disminuyó la biodisponibilidad de bilastina en un 30%. Este efecto puede ocurrir también con otros zumos de frutas. El grado de reducción en la biodisponibilidad puede variar entre fabricantes y frutos. El mecanismo responsable de esta interacción es la inhibición del OATP1A2, un transportador de captación, del cual bilastina es sustrato. Los medicamentos que sean sustratos o inhibidores de OATP1A2, tales como ritonavir o rifampicina, podrían igualmente reducir las concentraciones plasmáticas de bilastina.

Interacción con ketoconazol o eritromicina: La administración concomitante de bilastina 20 mg una vez al día y ketoconazol 400 mg una vez al día o eritromicina 500 mg 3 veces al día aumentó el AUC de bilastina en 2 veces y la Cmax en 2-3 veces. Estos cambios se pueden explicar debido a la interacción con transportadores intestinales de excreción, ya que bilastina es sustrato de la P-gp y no es metabolizada. Estos cambios no parecen afectar al perfil de seguridad de bilastina y ketoconazol o eritromicina, respectivamente. Otros medicamentos que sean sustratos



o inhibidores de la P-gp, tal como ciclosporina, podrían igualmente aumentar las concentraciones plasmáticas de bilastina.

Interacción con diltiazem: La administración concomitante de bilastina 20 mg una vez al día y diltiazem 60 mg una vez al día aumentó la C_{max} de bilastina un 50%. Este efecto se puede explicar por la interacción con transportadores intestinales de excreción y no parece afectar al perfil de seguridad de bilastina.

Interacción con alcohol: El rendimiento psicomotor tras la administración concomitante de alcohol y 20 mg de bilastina una vez al día fue similar al observado tras la administración de alcohol y placebo.

Interacción con lorazepam: La administración concomitante de bilastina 20 mg una vez al día y lorazepam 3 mg una vez al día durante 8 días no potenció los efectos depresores del SNC de lorazepam.

Población pediátrica

No se han realizado estudios de interacciones en niños con los comprimidos bucodispersables de bilastina. Dado que no hay experiencia clínica sobre la interacción de bilastina con otros medicamentos, alimentos o zumos de frutas en niños, actualmente se deben considerar los resultados obtenidos en los estudios de interacciones con adultos cuando se prescriba bilastina pediátrica. No existen datos clínicos en niños para asegurar que los cambios en la AUC o C_{max} debidos a interacciones afectan al perfil de seguridad de bilastina.

Vía de administración:

Vía Oral

Dosificación y Grupo etario:

Posología

Población pediátrica

- Niños de 6 a 11 años de edad con un peso corporal mínimo de 20 kg: 10 mg de bilastina (4 ml de solución oral) una vez al día para el alivio de los síntomas de la rinoconjuntivitis alérgica (rinitis alérgica estacional y perenne) y de la urticaria.

La solución oral debe administrarse una hora antes o dos horas después de la ingesta de alimentos o de zumos de frutas.

- Niños menores de 6 años de edad o un peso inferior a 20 kg:



Los datos actualmente disponibles se incluyen en las secciones 4.4, 4.8, 5.1 y 5.2 de la ficha técnica, sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica. Por lo tanto, no se debe usar bilastina en este grupo de edad.

En adultos y adolescentes (mayores de 12 años) la administración apropiada es bilastina 20 mg en comprimidos.

Duración del tratamiento:

Para rinoconjuntivitis alérgica el tratamiento debe limitarse al periodo de exposición a los alérgenos. Para rinitis alérgica estacional el tratamiento puede interrumpirse cuando se hayan resuelto los síntomas y reiniciarse en caso de que estos reaparezcan. En rinitis alérgica perenne se puede proponer al paciente el tratamiento continuado durante los periodos de exposición a los alérgenos. Para urticaria la duración del tratamiento depende del tipo, duración y evolución de los síntomas.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

No se ha establecido la seguridad y eficacia de bilastina en niños con insuficiencia renal. Los estudios realizados en grupos de adultos con un riesgo especial (pacientes con insuficiencia renal) indican que no se requiere ajustar la dosis de bilastina en adultos.

Insuficiencia hepática

No se ha establecido la seguridad y eficacia de bilastina en niños con insuficiencia hepática. No hay experiencia clínica en pacientes adultos ni pediátricos con insuficiencia hepática. Sin embargo, dado que bilastina no se metaboliza y se elimina inalterada en orina y heces, no se espera que la insuficiencia hepática aumente la exposición sistémica por encima del margen de seguridad en pacientes adultos. Por ello, no se requiere ajustar la dosis en pacientes adultos con insuficiencia hepática.

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica
- Inserto allegado mediante radicado No. 20181214885
- Ficha técnica allegado mediante radicado No. 20181214885



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

Composición: Cada ml de solución oral contiene 2,5 mg de Bilastina

Forma farmacéutica: Solución Oral

Indicaciones:

Antihistamínico. Útil en el tratamiento sintomático de la rinoconjuntivitis alérgica (estacional y perenne) y de la urticaria

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes

Precauciones y advertencias:

Población pediátrica

La eficacia y seguridad de bilastina en niños menores de 2 años de edad no han sido establecidas y hay poca experiencia clínica en niños de 2 a 5 años, por lo que bilastina no se debería utilizar en estos grupos de edad.

En pacientes con insuficiencia renal moderada o severa, la administración concomitante de bilastina con inhibidores de la P-glicoproteína, tales como p.ej., ketoconazol, eritromicina, ciclosporina, ritonavir o diltiazem, puede aumentar los niveles plasmáticos de bilastina y por tanto aumentar el riesgo de efectos adversos de bilastina. Por ello, la administración concomitante de bilastina e inhibidores de la P-glicoproteína debe evitarse en pacientes con insuficiencia renal moderada o severa.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad en la población pediátrica

Durante el desarrollo clínico, la frecuencia, el tipo y la intensidad de las reacciones adversas en adolescentes (de 12 a 17 años de edad) fueron las mismas que las observadas en adultos. La información recogida en esta población (adolescentes) durante la post-comercialización, ha confirmado los resultados de los ensayos clínicos.

En un ensayo clínico controlado de 12 semanas, el porcentaje de niños (2-11 años) que notificaron acontecimientos adversos (AAs) después del tratamiento con bilastina 10 mg para rinoconjuntivitis alérgica o urticaria idiopática crónica fue comparable con los pacientes que recibieron placebo (68,5% versus 67,5 %).



Los AAs relacionados notificados más frecuentemente por 291 niños (2-11 años) que recibieron bilastina (en la forma farmacéutica de comprimidos bucodispersables) durante los ensayos clínicos (#260 niños expuestos en el estudio clínico de seguridad, 31 niños expuestos en el estudio farmacocinético) fueron dolor de cabeza, conjuntivitis alérgica, rinitis y dolor abdominal. Estos acontecimientos adversos relacionados ocurrieron con una frecuencia comparable en 249 pacientes que recibieron placebo.

Resumen de reacciones adversas en la población pediátrica

A continuación se muestran los acontecimientos adversos al menos posiblemente relacionados con bilastina y notificados en más del 0,1% de los niños (2-11 años) tratados con bilastina durante el desarrollo clínico.

Las frecuencias se han clasificado de la siguiente forma:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$)

Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)

Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)

Muy raras ($< 1/10.000$)

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Las reacciones raras, muy raras y de frecuencia no conocida no se han incluido:

Efectos adversos que pueden aparecer en niños:

Frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas

- Rinitis (irritación nasal)
- Conjuntivitis alérgica (irritación del ojo)
- Dolor de cabeza
- Dolor de estómago (dolor abdominal/abdominal superior)

Poco frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas

- Irritación del ojo
- Mareo
- Pérdida de consciencia
- Diarrea
- Náusea (ganas de vomitar)
- Hinchazón de los labios
- Eczema
- Urticaria (ronchas)
- Fatiga

Descripción de las reacciones adversas relevantes en la población pediátrica

Se observaron cefalea, dolor abdominal, conjuntivitis alérgica y rinitis tanto en niños tratados con 10 mg de bilastina como con placebo. La frecuencia





notificada fue 2,1% vs. 1,2% para cefalea; 1,0% vs. 1,2% para dolor abdominal; 1,4% vs. 2,0% para conjuntivitis alérgica; y 1,0% vs. 1,2% para rinitis.

Interacciones:

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos y se resumen a continuación.

Interacción con alimentos: Los alimentos reducen significativamente la biodisponibilidad oral de bilastina 20 mg comprimidos en un 30% y de bilastina 10 mg comprimidos bucodispersables en un 20%.

Interacción con zumo de pomelo: La administración concomitante de bilastina 20 mg y zumo de pomelo disminuyó la biodisponibilidad de bilastina en un 30%. Este efecto puede ocurrir también con otros zumos de frutas. El grado de reducción en la biodisponibilidad puede variar entre fabricantes y frutos. El mecanismo responsable de esta interacción es la inhibición del OATP1A2, un transportador de captación, del cual bilastina es sustrato. Los medicamentos que sean sustratos o inhibidores de OATP1A2, tales como ritonavir o rifampicina, podrían igualmente reducir las concentraciones plasmáticas de bilastina.

Interacción con ketoconazol o eritromicina: La administración concomitante de bilastina 20 mg una vez al día y ketoconazol 400 mg una vez al día o eritromicina 500 mg 3 veces al día aumentó el AUC de bilastina en 2 veces y la Cmax en 2-3 veces. Estos cambios se pueden explicar debido a la interacción con transportadores intestinales de excreción, ya que bilastina es sustrato de la P-gp y no es metabolizada. Estos cambios no parecen afectar al perfil de seguridad de bilastina y ketoconazol o eritromicina, respectivamente. Otros medicamentos que sean sustratos o inhibidores de la P-gp, tal como ciclosporina, podrían igualmente aumentar las concentraciones plasmáticas de bilastina.

Interacción con diltiazem: La administración concomitante de bilastina 20 mg una vez al día y diltiazem 60 mg una vez al día aumentó la Cmax de bilastina un 50%. Este efecto se puede explicar por la interacción con transportadores intestinales de excreción y no parece afectar al perfil de seguridad de bilastina.

Interacción con alcohol: El rendimiento psicomotor tras la administración concomitante de alcohol y 20 mg de bilastina una vez al día fue similar al observado tras la administración de alcohol y placebo.



Interacción con lorazepam: La administración concomitante de bilastina 20 mg una vez al día y lorazepam 3 mg una vez al día durante 8 días no potenció los efectos depresores del SNC de lorazepam.

Población pediátrica

No se han realizado estudios de interacciones en niños con los comprimidos bucodispersables de bilastina. Dado que no hay experiencia clínica sobre la interacción de bilastina con otros medicamentos, alimentos o zumos de frutas en niños, actualmente se deben considerar los resultados obtenidos en los estudios de interacciones con adultos cuando se prescriba bilastina pediátrica. No existen datos clínicos en niños para asegurar que los cambios en la AUC o Cmax debidos a interacciones afectan al perfil de seguridad de bilastina.

Vía de administración:

Vía Oral

Dosificación y Grupo etario:

Posología

Población pediátrica

- Niños de 6 a 11 años de edad con un peso corporal mínimo de 20 kg: 10 mg de bilastina (4 ml de solución oral) una vez al día para el alivio de los síntomas de la rinoconjuntivitis alérgica (rinitis alérgica estacional y perenne) y de la urticaria.

La solución oral debe administrarse una hora antes o dos horas después de la ingesta de alimentos o de zumos de frutas.

- Niños menores de 6 años de edad o un peso inferior a 20 kg: Los datos actualmente disponibles se incluyen en las secciones 4.4, 4.8, 5.1 y 5.2 de la ficha técnica, sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica. Por lo tanto, no se debe usar bilastina en este grupo de edad.

En adultos y adolescentes (mayores de 12 años) la administración apropiada es bilastina 20 mg en comprimidos.

Duración del tratamiento:

Para rinoconjuntivitis alérgica el tratamiento debe limitarse al periodo de exposición a los alérgenos. Para rinitis alérgica estacional el tratamiento puede interrumpirse cuando se hayan resuelto los síntomas y reiniciarse en caso de que estos reaparezcan. En rinitis alérgica perenne se puede proponer al paciente el tratamiento continuado durante los periodos de exposición a los



alérgenos. Para urticaria la duración del tratamiento depende del tipo, duración y evolución de los síntomas.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

No se ha establecido la seguridad y eficacia de bilastina en niños con insuficiencia renal. Los estudios realizados en grupos de adultos con un riesgo especial (pacientes con insuficiencia renal) indican que no se requiere ajustar la dosis de bilastina en adultos.

Insuficiencia hepática

No se ha establecido la seguridad y eficacia de bilastina en niños con insuficiencia hepática. No hay experiencia clínica en pacientes adultos ni pediátricos con insuficiencia hepática. Sin embargo, dado que bilastina no se metaboliza y se elimina inalterada en orina y heces, no se espera que la insuficiencia hepática aumente la exposición sistémica por encima del margen de seguridad en pacientes adultos. Por ello, no se requiere ajustar la dosis en pacientes adultos con insuficiencia hepática.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el Inserto allegado mediante radicado No. 20181214885 y la Ficha técnica allegado mediante radicado No. 20181214885.

Norma farmacológica: 3.0.0.0.N10

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

3.1.5.5 NITYR COMPRIMIDOS 2 MG NITYR COMPRIMIDOS 5 MG NITYR COMPRIMIDOS 10 MG

Expediente : 20138059
Radicado : 2017180907 / 20181187708
Fecha : 14/09/2018
Interesado : Axon Pharma Colombia S.A.S.



Composición:

Cada comprimido contiene 2 mg de Nitisinona,
Cada comprimido contiene 5 mg de Nitisinona,
Cada comprimido contiene 10 mg de Nitisinona

Forma farmacéutica: Comprimido

Indicaciones:

Nitisinona está indicada para el tratamiento de pacientes con diagnóstico confirmado, clínico, genético y paraclínico de tirosinemia tipo 1 (HT1) incluyendo al menos niveles de tirosina y succinil acetona. Este medicamento debe usarse junto con una dieta baja en proteínas, tirosina y fenilalanina.

Este producto debe ser prescrito y supervisado por un especialista en el manejo de pacientes con enfermedades metabólicas, y se debe realizar un seguimiento regular con revisiones periódicas de la evolución del paciente que permita establecer la calidad, eficacia y seguridad de la respuesta.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

Las madres que reciben Nitisinona no deben amamantar

Precauciones y advertencias:

1. Niveles plasmáticos elevados de tirosina, Síntomas oculares, Retraso del Desarrollo y Placas Hiperqueratóticas Nitisinona es un inhibidor de la 4-hidroxifenil-piruvato dioxigenasa, una enzima en la vía metabólica de la tirosina. Por lo tanto, el tratamiento con Nityr puede causar un aumento en los niveles plasmáticos de tirosina en pacientes con HT-1. Mientras tome Nityr mantenga en forma concomitante la reducción en la dieta de tirosina y fenilalanina. No ajuste la dosis de Nityr para disminuir la concentración plasmática de tirosina. Mantenga los niveles plasmáticos de tirosina bajo 500 micromol/L. La restricción inadecuada de la ingesta de tirosina y fenilalanina puede generar aumentos en los niveles plasmáticos de tirosina y niveles más altos de 500 micromol / L pueden generar lo siguiente:

- En pacientes tratados con Nitisinona se han reportado síntomas y signos oculares incluyendo úlceras corneales, opacidades corneales, queratitis, conjuntivitis, dolor de ojo y fotofobia.

Por lo tanto, antes de iniciar el tratamiento con Nityr se debiera hacer un examen oftalmológico incluyendo el examen slit-lamp. Los pacientes que desarrollan fotofobia, dolor de ojo o signos de inflamación tales como enrojecimiento, hinchazón o ardor de ojos durante el tratamiento con Nityr debieran volver a examinarse



con el examen slit-lamp y medir inmediatamente las concentraciones plasmáticas de tirosina.

- Grados variables de discapacidad intelectual y retraso en el desarrollo. En aquellos pacientes tratados con Nityr que muestran un cambio abrupto en el estado neurológico, realice una evaluación de laboratorio clínico que incluya la medición de los niveles plasmáticos de tirosina.
- Placas hiperqueratósicas dolorosas en las plantas y las palmas.

En aquellos pacientes con HT-1 tratados Nityr y que están con restricciones dietéticas y que desarrollan niveles de tirosina plasmática elevados, evaluar la ingesta dietaria de tirosina y fenilalanina

2. Leucopenia y Trombocitopenia severa

En estudios clínicos, los pacientes tratados con otra formulación oral de Nitisinona y restricción dietaria desarrollaron leucopenia transitoria (3%), trombocitopenia (3%) o ambos (1,5%). Un paciente que desarrolló leucopenia y trombocitopenia mejoró después de que la dosis de Nitisinona se redujo de 1 mg/kg a 0,5 mg/kg dos veces al día. Ningún paciente desarrolló infecciones o sangrado como resultado de los episodios de leucopenia y trombocitopenia. Monitorear los recuentos de plaquetas y glóbulos blancos durante el tratamiento con Nityr.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas más graves notificadas durante el tratamiento con Nitisinona fueron trombocitopenia, leucopenia, porfiria y molestias oculares/visuales asociadas con niveles elevados de tirosina. 14 pacientes experimentaron eventos oculares/visuales. La duración de los síntomas varió de 5 días a 2 años. 6 pacientes presentaron trombocitopenia, 3 de los cuales tenían recuentos de plaquetas 30.000/microL o menores. En 4 pacientes con trombocitopenia, los recuentos de plaquetas regresaron gradualmente a la normalidad (duración hasta 47 días) sin cambio en la dosis de nitisinona. Ningún paciente desarrolló infecciones o sangrado como resultado de los episodios de leucopenia y trombocitopenia. Las reacciones adversas más graves notificadas durante el tratamiento con nitisinona fueron trombocitopenia, leucopenia, porfiria y afecciones oculares / visuales asociadas con niveles elevados de tirosina. Catorce pacientes experimentaron eventos oculares/visuales. La duración de los síntomas varió de 5 días a 2 años. 6 pacientes presentaron trombocitopenia, de los cuales 3 tuvieron recuentos de plaquetas 30.000/microL o menores. En 4 pacientes con trombocitopenia, los recuentos de plaquetas regresaron gradualmente a la normalidad (duración hasta 47 días) sin cambio en la dosis de Nitisinona. Ningún paciente desarrolló infecciones o sangrado como resultado de los episodios de leucopenia y trombocitopenia.

Los pacientes con HT-1 tienen un mayor riesgo de desarrollar crisis porfíricas, neoplasias hepáticas e insuficiencia hepática que requieren un trasplante hepático.

Página 143 de 272

Acta No. 37 de 2018 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Estas complicaciones de HT-1 se observaron en pacientes tratados con Nitisinona durante una mediana de 22 meses durante el ensayo clínico (trasplante hepático 13%, insuficiencia hepática 7%, neoplasias hepáticas malignas 5%, neoplasias hepáticas benignas 3%, porfiria 1%).

Las reacciones adversas notificadas en menos del 1% de los pacientes incluyeron muerte, convulsiones, tumor cerebral, encefalopatía, hiperquinesia, cianosis, dolor abdominal, diarrea, enantema, hemorragia gastrointestinal, melena, enzimas hepáticas elevadas, agrandamiento del hígado, hipoglicemia, septicemia y bronquitis.

Interacciones:

Si Nityr es co-administrado con fármacos que son metabolizados por CYP2C9, puede ser necesario supervisión adicional debido a un potencial aumento de exposición sistémica de estas drogas. El riesgo es dependiente del sustrato 2C9 particular y su perfil de reacción adversa.

Vía de administración:

Oral

Dosificación y Grupo etario:

La dosis de inicio recomendada de Nityr es 0,5 mg/kg oral 2 veces al día. Redondear hasta la dosis más cercana que pueda administrarse utilizando las dosis de los comprimidos disponibles.

Titular la dosis para cada paciente individualmente según necesidad basándose en la respuesta bioquímica y/o clínica.

Para pacientes, incluyendo pacientes pediátricos, que tengan dificultad para tragar los comprimidos intactos, Nityr puede ser desintegrada en agua y administrada usando una jeringa. Si los pacientes pueden tragar alimentos semi-sólidos, Nityr puede ser molido y mezclado con puré de manzana. La administración de Nityr con otros líquidos o alimentos no ha sido estudiada y no se recomienda.

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. 2018008522 emitido mediante Acta No. 17 de 2018, numeral 3.1.5.9 con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica



- Inserto allegado mediante radicado No. 2017180907
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 2017180907

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.

3.1.6. EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA DE NUEVA CONCENTRACIÓN

3.1.6.1 ARNUITY ELLIPTA 50mcg POLVO PARA INHALACIÓN

Expediente : 20151567
Radicado : 20181193375
Fecha : 21/09/2018
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A

Composición:

Cada dosis pre-dispensada contiene 50mcg de furoato de fluticasona. Esto equivale a una dosis dispensada o administrada de 46mcg de furoato de fluticasona

Forma farmacéutica:

Polvo para inhalación

Indicaciones:

Arnuity Ellipta 50mcg está indicado para el tratamiento de mantenimiento del asma en pacientes de 5 años y a 11 años.

Contraindicaciones:

Arnuity Ellipta está contraindicado en pacientes con alergia severa a la proteína de la leche, o quienes hayan demostrado hipersensibilidad a furoato de fluticasona o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Arnuity Ellipta no debe utilizarse para tratar los síntomas de asma agudo, para los cuales se requiere un broncodilatador de acción rápida. El aumento en el uso de los broncodilatadores de acción rápida para aliviar los síntomas indica un deterioro del control del asma, por lo que el paciente debe ser examinado por un médico.



Al igual que con otros tratamientos inhalados, puede haber broncoespasmo paradójico, con un aumento inmediato de las sibilancias después de la dosificación. Esto debe tratarse de inmediato con un broncodilatador inhalado de acción rápida. Arnuity Ellipta debe suspenderse de inmediato, el paciente debe ser evaluado y debe iniciarse un tratamiento alternativo si es necesario.

Pueden ocurrir efectos sistémicos con cualquier corticoesteroide inhalado, particularmente con dosis altas prescritas por periodos prolongados. Es menos probable que estos efectos ocurran en comparación con los corticoesteroides orales. Los posibles efectos sistémicos incluyen supresión del eje HPA, disminución de la densidad mineral ósea, retardo del crecimiento en niños y adolescentes, catarata, glaucoma y coriorretinopatía serosa central (CSCR).

Al igual que con todos los medicamentos que contienen corticoesteroides, Arnuity Ellipta debe administrarse con precaución en pacientes con tuberculosis pulmonar o en pacientes con infecciones crónicas o no tratadas.

Se ha observado un aumento en la incidencia de neumonía en pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) que reciben corticoesteroides inhalados. En estudios con pacientes con asma, no se observó diferencia en la incidencia de neumonía con Arnuity Ellipta 100 mcg comparado con placebo. No se puede excluir un aumento en la incidencia de neumonía en pacientes asmáticos con dosis más altas de corticoesteroides inhalados.

Reacciones adversas:

Datos de estudios clínicos

En el programa de desarrollo de Arnuity Ellipta en asma en adultos y adolescentes (de 12 años en adelante) se incluyeron un total de más de 6000 pacientes en una evaluación integral de reacciones adversas; se trataron más de 1600 pacientes con 100 microgramos de Arnuity Ellipta y más de 600 pacientes fueron tratados con 200 microgramos de Arnuity Ellipta.

Se observaron las siguientes reacciones adversas con una frecuencia de 3% o más, y fueron más altas que con placebo, en pacientes adultos y adolescentes recibiendo Arnuity Ellipta en monoterapia en los principales estudios de eficacia.

Se ha utilizado la siguiente convención para la clasificación de las reacciones adversas:

Muy comunes: $\geq 1/10$
Comunes: $\geq 1/100$ a $< 1/10$
Poco Comunes: $\geq 1/1000$ a $< 1/100$.



Raras: $\geq 1/10000$ a $< 1/1000$
 Muy raras: $< 1/10000$

Clase de sistema orgánico	Reacción(es) adversa(s)	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Infección de tracto respiratorio superior, Bronquitis, Influenza, Candidiasis de boca y garganta	Comunes
Trastornos de sistema nervioso	Cefalea	Muy Comunes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	Nasofaringitis Dolor orofaríngeo, Sinusitis, Faringitis, Tos	Muy Comunes Comunes
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Dolor de espalda	Comunes

El programa de desarrollo pediátrico del asma para Arnuity Ellipta incluyó un estudio clínico en 593 pacientes con edad de 5 años a menores de 12 años. Se trató a los pacientes con dosis que oscilaron desde 25 microgramos hasta 100 microgramos de Arnuity Ellipta administrada una vez al día, de los cuales 120 pacientes se trataron con 50 microgramos de Arnuity Ellipta. Las reacciones adversas observadas fueron similares a las observadas en adultos y adolescentes. Para Arnuity Ellipta de 50 microgramos, las reacciones adversas que observaron fueron bronquitis, faringitis e infección viral, en una frecuencia de 3% o más, y mayores que con placebo. Todas se observaron en una frecuencia de común.

Datos post comercialización

No existen datos relevantes disponibles.

Interacciones:

Se consideran poco probables las interacciones farmacológicas mediadas por furoato de fluticasona a dosis clínicas, debido a las bajas concentraciones plasmáticas logradas después de la dosificación inhalada.

Interacción con inhibidores del CYP3A4

El furoato de fluticasona se elimina rápidamente mediante el metabolismo de primer paso mediado por la enzima hepática CYP3A4.



Se aconseja tener precaución al co-administrar con inhibidores potentes del CYP 3A4 (ej. ketoconazol, ritonavir), ya que existe el potencial de un aumento en la exposición sistémica a furoato de fluticasona, lo que podría ocasionar reacciones adversas.

Vía de administración:
Oral

Dosificación y Grupo etario:
Dosis y Administración
Arnuity Ellipta solo es para uso mediante inhalación.

Arnuity Ellipta debe administrarse una vez al día a la misma hora cada día.

Después de la inhalación, el paciente debe enjuagar su boca con agua, sin tragarla.

Debe advertirse a los pacientes que Arnuity Ellipta debe utilizarse de forma regular, incluso en ausencia de síntomas.

Los pacientes deben ser reevaluados de forma regular por un profesional de la salud, para que la concentración de furoato de fluticasona que están recibiendo se mantenga en forma óptima, y sólo sea modificada por recomendación médica.

Poblaciones

Adultos y adolescentes de 12 años de edad y mayores
100 ó 200 microgramos una vez al día.

Si los pacientes están inadecuadamente controlados con 100 microgramos de ARNUITY ELLIPTA debe considerarse aumentar la dosis a 200 microgramos, lo que puede proporcionar mejoría adicional en el control del asma.

Niños de 5 años y menores de 12 años
50 microgramos una vez al día.

Niños menores de 5 años de edad

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Arnuity Ellipta en niños menores de 5 años de edad.

Ancianos

No se requiere ajustar la dosis en pacientes mayores de 65 años.

Insuficiencia renal

No se requiere ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal.



Insuficiencia hepática

Un estudio de farmacología clínica en pacientes adultos con insuficiencia hepática leve, moderada y grave, mostró un aumento de tres veces la exposición sistémica a furoato de fluticasona (tanto la Cmax y el AUC).

Debe tenerse precaución al administrar en pacientes con insuficiencia hepática ya que pueden presentar mayor riesgo de reacciones adversas sistémicas asociadas al uso de corticoesteroides.

Para los pacientes de 12 años en adelante con insuficiencia hepática moderada o grave la dosis máxima es 100 microgramos.

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
- Inserto versión GDS05 IPI04 de 28 de febrero de 2018
- Información para prescribir versión GDS05 IPI04 de 28 de febrero de 2018

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

Composición:

Cada dosis pre-dispensada contiene 50mcg de furoato de fluticasona. Esto equivale a una dosis dispensada o administrada de 46mcg de furoato de fluticasona

Forma farmacéutica:

Polvo para inhalación

Indicaciones:

Arnuity Ellipta 50mcg está indicado para el tratamiento de mantenimiento del asma en pacientes de 5 años y a 11 años.

Contraindicaciones:



Arnunity Ellipta está contraindicado en pacientes con alergia severa a la proteína de la leche, o quienes hayan demostrado hipersensibilidad a furoato de fluticasona o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Arnunity Ellipta no debe utilizarse para tratar los síntomas de asma agudo, para los cuales se requiere un broncodilatador de acción rápida. El aumento en el uso de los broncodilatadores de acción rápida para aliviar los síntomas indica un deterioro del control del asma, por lo que el paciente debe ser examinado por un médico.

Al igual que con otros tratamientos inhalados, puede haber broncoespasmo paradójico, con un aumento inmediato de las sibilancias después de la dosificación. Esto debe tratarse de inmediato con un broncodilatador inhalado de acción rápida. Arnunity Ellipta debe suspenderse de inmediato, el paciente debe ser evaluado y debe iniciarse un tratamiento alternativo si es necesario.

Pueden ocurrir efectos sistémicos con cualquier corticoesteroide inhalado, particularmente con dosis altas prescritas por periodos prolongados. Es menos probable que estos efectos ocurran en comparación con los corticoesteroides orales. Los posibles efectos sistémicos incluyen supresión del eje HPA, disminución de la densidad mineral ósea, retardo del crecimiento en niños y adolescentes, catarata, glaucoma y coriorretinopatía serosa central (CSCR).

Al igual que con todos los medicamentos que contienen corticoesteroides, Arnunity Ellipta debe administrarse con precaución en pacientes con tuberculosis pulmonar o en pacientes con infecciones crónicas o no tratadas.

Se ha observado un aumento en la incidencia de neumonía en pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) que reciben corticoesteroides inhalados. En estudios con pacientes con asma, no se observó diferencia en la incidencia de neumonía con Arnunity Ellipta 100 mcg comparado con placebo. No se puede excluir un aumento en la incidencia de neumonía en pacientes asmáticos con dosis más altas de corticoesteroides inhalados.

Reacciones adversas:

Datos de estudios clínicos

En el programa de desarrollo de Arnunity Ellipta en asma en adultos y adolescentes (de 12 años en adelante) se incluyeron un total de más de 6000 pacientes en una evaluación integral de reacciones adversas; se trataron más



de 1600 pacientes con 100 microgramos de Arnuity Ellipta y más de 600 pacientes fueron tratados con 200 microgramos de Arnuity Ellipta.

Se observaron las siguientes reacciones adversas con una frecuencia de 3% o más, y fueron más altas que con placebo, en pacientes adultos y adolescentes recibiendo Arnuity Ellipta en monoterapia en los principales estudios de eficacia.

Se ha utilizado la siguiente convención para la clasificación de las reacciones adversas:

Muy comunes: $\geq 1/10$
Comunes: $\geq 1/100$ a $< 1/10$
Poco Comunes: $\geq 1/1000$ a $< 1/100$.
Raras: $\geq 1/10000$ a $< 1/1000$
Muy raras: $< 1/10000$

Clase de sistema orgánico	Reacción(es) adversa(s)	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Infección de tracto respiratorio superior, Bronquitis, Influenza, Candidiasis de boca y garganta	Comunes
Trastornos de sistema nervioso	Cefalea	Muy Comunes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	Nasofaringitis Dolor orofaríngeo, Sinusitis, Faringitis, Tos	Muy Comunes Comunes
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Dolor de espalda	Comunes

El programa de desarrollo pediátrico del asma para Arnuity Ellipta incluyó un estudio clínico en 593 pacientes con edad de 5 años a menores de 12 años. Se trató a los pacientes con dosis que oscilaron desde 25 microgramos hasta 100 microgramos de Arnuity Ellipta administrada una vez al día, de los cuales 120 pacientes se trataron con 50 microgramos de Arnuity Ellipta. Las reacciones adversas observadas fueron similares a las observadas en adultos y adolescentes. Para Arnuity Ellipta de 50 microgramos, las reacciones adversas que observaron fueron bronquitis, faringitis e infección viral, en una frecuencia de 3% o más, y mayores que con placebo. Todas se observaron en una frecuencia de común.

Datos post comercialización

Página 151 de 272

Acta No. 37 de 2018 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No existen datos relevantes disponibles.

Interacciones:

Se consideran poco probables las interacciones farmacológicas mediadas por furoato de fluticasona a dosis clínicas, debido a las bajas concentraciones plasmáticas logradas después de la dosificación inhalada.

Interacción con inhibidores del CYP3A4

El furoato de fluticasona se elimina rápidamente mediante el metabolismo de primer paso mediado por la enzima hepática CYP3A4.

Se aconseja tener precaución al co-administrar con inhibidores potentes del CYP 3A4 (ej. ketoconazol, ritonavir), ya que existe el potencial de un aumento en la exposición sistémica a furoato de fluticasona, lo que podría ocasionar reacciones adversas.

Vía de administración:

Oral

Dosificación y Grupo etario:

Dosis y Administración

Arnuity Ellipta solo es para uso mediante inhalación.

Arnuity Ellipta debe administrarse una vez al día a la misma hora cada día.

Después de la inhalación, el paciente debe enjuagar su boca con agua, sin tragarla.

Debe advertirse a los pacientes que Arnuity Ellipta debe utilizarse de forma regular, incluso en ausencia de síntomas.

Los pacientes deben ser reevaluados de forma regular por un profesional de la salud, para que la concentración de furoato de fluticasona que están recibiendo se mantenga en forma óptima, y sólo sea modificada por recomendación médica.

Poblaciones

Adultos y adolescentes de 12 años de edad y mayores

100 ó 200 microgramos una vez al día.

Si los pacientes están inadecuadamente controlados con 100 microgramos de ARNUITY ELLIPTA debe considerarse aumentar la dosis a 200 microgramos, lo que puede proporcionar mejoría adicional en el control del asma.





Niños de 5 años y menores de 12 años
50 microgramos una vez al día.

Niños menores de 5 años de edad
No se ha establecido la seguridad y eficacia de Arnuity Ellipta en niños menores de 5 años de edad.

Ancianos
No se requiere ajustar la dosis en pacientes mayores de 65 años.

Insuficiencia renal
No se requiere ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática
Un estudio de farmacología clínica en pacientes adultos con insuficiencia hepática leve, moderada y grave, mostró un aumento de tres veces la exposición sistémica a furoato de fluticasona (tanto la Cmax y el AUC).

Debe tenerse precaución al administrar en pacientes con insuficiencia hepática ya que pueden presentar mayor riesgo de reacciones adversas sistémicas asociadas al uso de corticoesteroides.

Para los pacientes de 12 años en adelante con insuficiencia hepática moderada o grave la dosis máxima es 100 microgramos.

Condición de venta:
Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 11.1.2.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto versión GDS05 IPI04 de 28 de febrero de 2018 y la información para prescribir versión GDS05 IPI04 de 28 de febrero de 2018.

La Sala considera que el interesado debe allegar los resultados parciales del estudio fase IV en curso HZA114971 que tenga disponibles y una vez termine el estudio presentar los resultados finales.

Los reportes e informes de Farmacovigilancia deben presentarse a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos – Grupo Farmacovigilancia, con la



periodicidad establecida en la Resolución N° 2004009455 del 28 de mayo de 2004.

3.1.6.2 DIENOGEST 2 mg Tableta

Expediente : 20152520
Radicado : 20181208583
Fecha : 15/10/2018
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S

Composición:
Cada tableta contiene Dienogest 2 mg

Forma farmacéutica:
Tableta

Indicaciones:
Anticonceptivo Hormonal Oral con propiedades antiandrogénicas, útil en el tratamiento de los síntomas de androgenización como acné, hirsutismo y seborrea.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes.
- Pacientes con sospecha o en estado de embarazo.
- Trastorno tromboembólico venoso activo.
- Presencia o antecedentes de enfermedad arterial y cardiovascular (por ejemplo, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, cardiopatía isquémica).
- Diabetes mellitus con afectación vascular.
- Carcinoma mamario conocido o sospechado.
- Perturbación de la función hepática o antecedente de ictericia idiopática del embarazo.
- Presencia o antecedente de tumores hepáticos (benignos o malignos).
- Neoplasia estrógeno dependiente conocida o sospechada.
- Hemorragia vaginal no diagnosticada

Precauciones y advertencias:

- Puede tener un ligero efecto sobre la resistencia periférica a la insulina y sobre la tolerancia a la glucosa. Se debe vigilar cuidadosamente a las mujeres diabéticas, especialmente con antecedentes de diabetes mellitus gestacional, mientras toman el medicamento.
- Ocasionalmente, se puede producir cloasma, especialmente en las mujeres con antecedentes de cloasma durante el embarazo. Las mujeres con tendencia al

cloasma deberán evitar la exposición al sol o a la radiación ultravioleta mientras estén tomando el medicamento.

- Pueden producirse folículos ováricos persistentes (muchas veces llamados quistes ováricos funcionales). La mayoría de estos folículos son asintomáticos, aunque algunos pueden acompañarse de dolor pélvico.
- Cambios en la densidad mineral ósea (DMO). El uso de Dienogest en adolescentes (entre 12 años a menos de 18 años) durante un período de tratamiento de 12 meses se asoció a una disminución en la densidad mineral ósea (DMO) en la zona lumbar de la columna vertebral (L2-L4). El cambio relativo medio en la DMO desde el inicio hasta el final del tratamiento (EOT) fue de -1,2% con un rango entre -6% y 5% (IC 95%: -1,70% y -0,78%, n = 103). Mediciones repetidas a los 6 meses después del EOT en un subgrupo con una disminución de los valores de DMO mostraron una tendencia hacia la recuperación. Cambio relativo medio desde el valor inicial: -2,3% en el EOT y -0,6% a los 6 meses después del EOT con un rango entre -9% y 6% (IC 95%: -1,20% y 0,06% (n = 60))
- Por lo general, el dienogest no parece afectar a la presión arterial de las mujeres normotensas. Sin embargo, si durante el uso del medicamento, se produce una hipertensión clínicamente significativa y sostenida, es aconsejable retirar este medicamento y tratar la hipertensión.
- Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o mal absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.
- Durante tratamientos prolongados se recomienda realizar valoración médica periódica. Suspender su uso si se presenta embarazo durante el tratamiento.

Reacciones adversas:

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

- Anemia (poco frecuente)

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

- Aumento de peso (frecuente).
- Pérdida de peso (poco frecuente).
- Depresión (poco frecuente).
- Humor inestable (poco frecuente).

Trastornos del sistema nervioso

- Cefalea (frecuente).
- Migraña (frecuente).
- Desequilibrio del sistema nervioso autónomo (poco frecuente).

- Trastorno de la atención (poco frecuente).

Trastornos psiquiátricos

- Trastorno del sueño (frecuente).
- Nerviosismo (poco frecuente).
- Ansiedad (poco frecuente).
- Depresión (poco frecuente).
- Humor inestable (poco frecuente).

Trastornos oculares

- Sequedad en los ojos (poco frecuente).

Trastornos del oído y del laberinto

- Tinnitus (poco frecuente).

Trastornos cardíacos

- Taquicardia (poco frecuente).

Trastornos vasculares

- Hipotensión (poco frecuente).

Trastornos respiratorios

- Disnea (poco frecuente).

Trastornos gastrointestinales

- Náuseas (frecuentes).
- Dolor abdominal (frecuente).
- Flatulencia (frecuente).
- Distensión abdominal (frecuente).
- Diarrea (poco frecuente).
- Gingivitis (poco frecuente).
- Estreñimiento (poco frecuente).

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Sequedad en la piel (poco frecuente).

Hiperhidrosis (poco frecuente).

Prurito (poco frecuente).

Hirsutismo (poco frecuente).

Onicoclasia (poco frecuente).

Caspa (poco frecuente).

Dermatitis (poco frecuente).



Reacción de fotosensibilidad (poco frecuente).
Trastorno de la pigmentación (poco frecuente).

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

- Dolor óseo (poco frecuentes).
- Espasmos musculares (poco frecuentes).
- Dolor en las extremidades (poco frecuentes).
- Pesadez de las extremidades (poco frecuentes).

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

- Molestias en las mamas (frecuente).
- Quiste ovárico (poco frecuente).
- Hemorragia uterina (frecuente).
- Candidiasis vaginal (poco frecuente).
- Sequedad vulvovaginal (poco frecuente).
- Dolor pélvico (poco frecuente).
- Masa mamaria (poco frecuente).
- Enfermedad fibroquística de la mama (poco frecuente).
- Induración mamaria (poco frecuente).

Trastornos generales

- Astenia (frecuente).
- Irritabilidad (frecuente).
- Edema (poco frecuente)

Interacciones:

Los progestágenos, incluido el dienogest, se metabolizan principalmente por el sistema del citocromo P450 3A4 (CYP3A4) localizado en la mucosa intestinal y en el hígado. Por lo tanto, los inductores o los inhibidores del CYP3A4 pueden afectar al metabolismo del progestágeno.

Un aumento del aclaramiento de las hormonas sexuales debido a inducción enzimática puede reducir el efecto terapéutico del Dienogest y causar reacciones adversas, por ejemplo, cambios en el perfil de sangrado uterino.

Una disminución del aclaramiento de las hormonas sexuales a causa de inhibición enzimática puede aumentar la exposición al dienogest y puede derivar en reacciones adversas, estos son los medicamentos que disminuyen el aclaramiento de las hormonas sexuales: fenitoína, barbitúricos, primidona, carbamazepina, rifampicina y posiblemente también oxcarbazepina, topiramato, felbamato, griseofulvina y productos que contienen Hierba de San Juan.

Sustancias con efectos variables en el aclaramiento plasmático de las hormonas sexuales



Muchas combinaciones de inhibidores de la proteasa del VIH e inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa, incluyendo combinaciones con inhibidores del VHC, pueden aumentar o disminuir las concentraciones plasmáticas del progestágeno. El efecto neto de estos cambios puede ser clínicamente relevante en algunos casos.

Según estudios de inhibición in vitro, es poco probable que exista una interacción clínicamente relevante del dienogest con el metabolismo de otro medicamento mediado por la enzima citocromo P450.

Los medicamentos metabolizados por el citocromo P450 3A4 (CYP3A4), pueden afectar los niveles plasmáticos del estradiol y la progesterona:

Inductores: al aumentar el metabolismo de los principios activos, disminuyen sus concentraciones plasmáticas, es decir condicionan un menor efecto terapéutico. Incluso pueden provocar cambios en el perfil de la hemorragia uterina. Dentro de ellos se destacan:

- Preparaciones como Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)
- Fenobarbital
- Carbamazepina
- Rifampicina

Inhibidores: al disminuir el metabolismo de los principios activos, prevalecen altas concentraciones plasmáticas por más tiempo, por ende hay mayor riesgo de presentar reacciones adversas. Se destacan:

- Eritromicina
- Claritromicina
- Ketoconazol
- Itraconazol
- Ritonavir

Según estudios de inhibición in vitro, es poco probable que exista una interacción clínicamente relevante del dienogest con el metabolismo de otro medicamento mediado por la enzima citocromo P450.

Vía de administración:
Oral

Dosificación y Grupo etario:

Administración y Posología:

La pauta de administración de Dienogest 2 Mg vía oral es un comprimido diario sin interrupciones durante 28 días, tomado preferentemente a la misma hora cada día,

Página 158 de 272

Acta No. 37 de 2018 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



con un poco de líquido, si es necesario. El comprimido puede tomarse con o sin alimentos. En caso de olvido de una dosis, se deberá tomar lo más pronto posible. Se debe ingerir la tableta entera, no se debe masticar ni disolver en líquido.

Los comprimidos deben tomarse de manera continuada, independientemente de la hemorragia vaginal. Al acabarse un envase, el siguiente debe iniciarse sin interrupción.

El tratamiento debe iniciarse el primer día del ciclo menstrual.

La eficacia del Dienogest puede disminuir en caso de olvido de comprimidos, o de vómitos y/o diarrea (si se producen en las 3-4 horas siguientes a la toma del comprimido). En caso de olvido de una dosis, se deberá tomar dentro de las próximas 24 horas respecto la hora en la que se debió haber consumido.

Grupo etario: Mujeres en edad fértil.

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
- Información para prescribir allegada mediante radicado No. 20181208583

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe adjuntar estudios clínicos que soporten la indicación propuesta para el producto de la referencia, dado que la información presentada hace referencia a estudios clínicos asociados con etinilestradiol o estradiol valerato. La Sala recuerda que en normas farmacológicas existe dienogest 2 mg como único componente para el tratamiento de la endometriosis.

3.1.6.3 DURAPHAT 5000 Plus

Expediente : 20152559
Radicado : 20181209057
Fecha : 10/10/2018
Interesado : Colgate Palmolive Compañía



Composición:

Cada 100g de crema contiene 1.10% de Fluoruro de Sodio

Forma farmacéutica:

Crema dental

Indicaciones:

Crema dental neutra con 1.1% (p/p) de fluoruro de sodio para la prevención de caries dental en adultos y niños mayores de 6 años.

Contraindicaciones:

No debe ser utilizado en niños menores de 6 años. Alertas: La ingestión diaria prolongada de una crema dental con alto contenido de fluoruro, puede resultar en varios grados de fluorosis en niños menores de 6 años, ya que generalmente los niños no logran evitar tragar la crema. Lea las instrucciones atentamente antes de usar. Mantenga fuera del alcance de los niños.

Precauciones y advertencias:

En mujeres embarazadas o en periodo de lactancia, utilizar bajo supervisión del odontólogo. Pacientes con disfunción renal, utilizar previa consulta con su médico. Manténgase fuera del alcance de los niños.

General: No debe ser utilizado para tratamiento sintomático. No tragar. Información sobre carcinogénesis, mutagénesis, daños a la fertilidad: En un estudio realizado en roedores no se encontró carcinogénesis en ratones machos o hembras tratadas con flúor en hasta 11,3 mg/Kg de peso corporal. Datos epidemiológicos no ofrecieron pruebas confiables de asociación entre el flúor que viene naturalmente o que es adicionado al agua potable en el riesgo de cáncer humano. El ión flúor no es mutagénico en sistemas. Se ha demostrado que el ión flúor tiene potencial para inducir aberraciones cromosómicas en cultivos de células de seres humanos y roedores en dosis mucho más altas que aquella a la cuales los seres humanos está expuestos. Los datos en vivo son antagónicos. Algunos estudios reportan daños cromosómicos en roedores, mientras otros estudios que utilizan protocolos semejantes reportaron resultados negativos. Los posibles efectos reproductivos adversos de la exposición al flúor en seres humanos no fueron evaluados adecuadamente. Efectos reproductivos adversos fueron reportados en ratones, zorros y ganado expuestos a 100 ppm o a concentraciones mayores de flúor en su dieta o agua potable. Otros estudios realizados con ratones demostraron que concentraciones más bajas de flúor (5 mg/kg de peso corporal) no producen daños ni a la fertilidad ni a la capacidad de reproducción.

Reacciones adversas:



Reacciones alérgicas y otras idiosincrasias raramente fueron reportadas

Interacciones:

No informa

Vía de administración:

Tópico cavidad oral, enjuaga

Dosificación y Grupo etario:

Para ser administrado en la boca. Siga estas instrucciones salvo si es orientado de otra forma por su odontólogo:

1. Adultos y niños mayores de 12 años aplicar una proporción delgada de crema dental menor a la extensión de la cabeza del cepillo. Se recomienda escupir y no enjuagar.
2. Para niños entre 6 y 12 años aplicar una porción del tamaño de una arveja y se recomienda escupir la crema después del cepillado y enjuagar completamente la boca.
3. Cepillar los dientes una vez al día por dos minutos. Para obtener mejores resultados se recomienda no comer o beber durante 30 minutos después del cepillado.

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
- Inserto allegado mediante radicado 20181209057

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar estudios clínicos para la forma farmacéutica crema en la prevención, dado que lo allegado corresponde a estudios clínicos para tratamiento en la forma farmacéutica gel.

Adicionalmente, la Sala considera que por el riesgo de fluorosis la condición de venta debe ser bajo formula y seguimiento facultativo.





3.1.6.4 MIDRIUS® 2.5 mg Tabletas MIDRIUS® 10 mg Tabletas

Expediente : 20152622
Radicado : 20181210152
Fecha : 12/10/2018
Interesado : Vesalius Pharma S.A.S

Composición:
Cada tableta contiene 2.5mg de Midodrina Base
Cada tableta contiene 10mg de Midodrina Base

Forma farmacéutica:
Tabletas

Indicaciones:
Vasoconstrictor, coadyuvante en el manejo de hipotensión ortostática sintomática severa". Se recomienda su uso en pacientes que han sufrido un deterioro considerable y para quienes los cuidados clínicos estándar, incluyendo el tratamiento no farmacológico (tal como el uso de medidas de soporte), expansión de fluidos, y cambios en el estilo de vida, no han sido exitosos.

Contraindicaciones:
Este medicamento está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al principio activo o a cualquiera de los componentes de la formulación, mujeres en estado de embarazo, en lactancia y en pacientes hipertensos. También está contraindicada en pacientes con alteraciones cardíacas severas, enfermedades renales, retención urinaria, feocromocitoma y tirotoxicosis. El tratamiento debe suspenderse si aparece hipertensión supina.

Precauciones y advertencias:
Alteraciones aterosclerótica especialmente con síntomas de angina intestinal o claudicación de las piernas; alteraciones en la próstata, es recomendable medir la función renal antes de comenzar el tratamiento; alteraciones del sistema nervioso autónomo graves, ya que puede contribuir a una mayor reducción de la presión sanguínea en posición de pie. Control regular de la presión sanguínea ortostática debido al riesgo de hipertensión en posición supina, interrumpir el tratamiento si se produce y no responde a la reducción de la dosis. Monitorear a los pacientes por los posibles efectos secundarios de la HTA. No hay datos disponibles sobre su uso en niños, ancianos, pacientes con alteraciones en la función hepática y renal.





Reacciones adversas:

Las reacciones adversas más frecuentes son: Escalofríos (piel de gallina), parestesia y prurito (especialmente en el cuero cabelludo). Con menos frecuencia se ha observado hipertensión supina, retención urinaria, dolor de cabeza, náuseas y dispepsia.

Debe considerar la relación riesgo-beneficio cuando existan las siguientes condiciones médicas: deterioro en la función hepática o renal, sensibilidad a la midodrina, problemas visuales (asociados o no con diabetes)

Interacciones:

Cuando se administran concomitantemente con hidrocloruro de midodrina, los glucósidos cardíacos pueden potenciar o precipitar la bradicardia, bloqueo auriculoventricular o arritmia.

El riesgo de hipertensión aumenta con la administración concomitante de medicamentos que aumentan la presión arterial (fenilefrina, pseudoefedrina, efedrina, dihidroergotamina, hormonas tiroideas o droxidopa). Evite el uso concomitante de medicamentos que aumenten la presión arterial. Si no se puede evitar el uso concomitante, controle de cerca la presión arterial.

Evite el uso de inhibidores MAO o Linezolid con midodrina.

El hidrocloruro de midodrina se ha usado en pacientes tratados concomitantemente en terapia con esteroides que retienen sal (es decir, acetato de fludrocortisona). El potencial de hipertensión supina se debe controlar cuidadosamente en estos pacientes y se puede minimizar reduciendo la dosis de acetato de fludrocortisona o disminuyendo la ingesta de sal antes de iniciar el tratamiento con hidrocloruro de midodrina. Los bloqueadores α -adrenérgicos como prazosin, terazosin, y doxazosin, pueden antagonizar los efectos del hidrocloruro de midodrina.

Vía de administración:

Oral

Dosificación y Grupo etario:

Dosis usual en adultos: Tratamiento de hipotensión ortostática idiopática: oral, 10 mg tres veces al día en intervalos de aproximadamente cuatro horas durante las horas del día (propriadamente dicho), tomada al momento de levantarse en la mañana, al medio día y en la tarde (no después de las 6 p.m.). La dosis puede ser administrada en intervalos de 3 horas, de ser necesario, para control los síntomas. Sin embargo la midodrina no debe administrarse con más frecuencia de intervalos de 3 horas y no



debe administrarse después de la cena o con menos de 4 horas antes de la hora de acostarse.

Nota: dosis únicas de hasta 20 mg están asociadas con hipertensión supina sistólica persistente y severa, lo que ocurre en 45% de los pacientes. Se recomienda una dosis inicial de 2.5 mg en pacientes con función renal normal.

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de la evaluación farmacológica de la nueva concentración para el producto de la referencia.

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

Composición:

Cada tableta contiene 2.5mg de Midodrina Base

Cada tableta contiene 10mg de Midodrina Base

Forma farmacéutica:

Tabletas

Indicaciones:

Vasoconstrictor, coadyuvante en el manejo de hipotensión ortostática sintomática severa". Se recomienda su uso en pacientes que han sufrido un deterioro considerable y para quienes los cuidados clínicos estándar, incluyendo el tratamiento no farmacológico (tal como el uso de medidas de soporte), expansión de fluidos, y cambios en el estilo de vida, no han sido exitosos.

Contraindicaciones:

Este medicamento está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al principio activo o a cualquiera de los componentes de la formulación, mujeres en estado de embarazo, en lactancia y en pacientes hipertensos. También está contraindicada en pacientes con alteraciones cardíacas severas, enfermedades renales, retención urinaria, feocromocitoma y tirotoxicosis. El tratamiento debe suspenderse si aparece hipertensión supina.

Precauciones y advertencias:



Alteraciones aterosclerótica especialmente con síntomas de angina intestinal o claudicación de las piernas; alteraciones en la próstata, es recomendable medir la función renal antes de comenzar el tratamiento; alteraciones del sistema nervioso autónomo graves, ya que puede contribuir a una mayor reducción de la presión sanguínea en posición de pie. Control regular de la presión sanguínea ortostática debido al riesgo de hipertensión en posición supina, interrumpir el tratamiento si se produce y no responde a la reducción de la dosis. Monitorear a los pacientes por los posibles efectos secundarios de la HTA. No hay datos disponibles sobre su uso en niños, ancianos, pacientes con alteraciones en la función hepática y renal.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas más frecuentes son: Escalofríos (piel de gallina), parestesia y prurito (especialmente en el cuero cabelludo). Con menos frecuencia se ha observado hipertensión supina, retención urinaria, dolor de cabeza, náuseas y dispepsia.

Debe considerar la relación riesgo-beneficio cuando existan las siguientes condiciones médicas: deterioro en la función hepática o renal, sensibilidad a la midodrina, problemas visuales (asociados o no con diabetes)

Interacciones:

Cuando se administran concomitantemente con hidrocloreuro de midodrina, los glucósidos cardíacos pueden potenciar o precipitar la bradicardia, bloqueo auriculoventricular o arritmia.

El riesgo de hipertensión aumenta con la administración concomitante de medicamentos que aumentan la presión arterial (fenilefrina, pseudoefedrina, efedrina, dihidroergotamina, hormonas tiroideas o droxidopa). Evite el uso concomitante de medicamentos que aumenten la presión arterial. Si no se puede evitar el uso concomitante, controle de cerca la presión arterial.

Evite el uso de inhibidores MAO o Linezolid con midodrina.

El hidrocloreuro de midodrina se ha usado en pacientes tratados concomitantemente en terapia con esteroides que retienen sal (es decir, acetato de fludrocortisona). El potencial de hipertensión supina se debe controlar cuidadosamente en estos pacientes y se puede minimizar reduciendo la dosis de acetato de fludrocortisona o disminuyendo la ingesta de sal antes de iniciar el tratamiento con hidrocloreuro de midodrina. Los bloqueadores α -adrenérgicos como prazosin, terazosin, y doxazosin, pueden antagonizar los efectos del hidrocloreuro de midodrina.





Vía de administración:

Oral

Dosificación y Grupo etario:

Dosis usual en adultos: Tratamiento de hipotensión ortostática idiopática: oral, 10 mg tres veces al día en intervalos de aproximadamente cuatro horas durante las horas del día (propriadamente dicho), tomada al momento de levantarse en la mañana, al medio día y en la tarde (no después de las 6 p.m.). La dosis puede ser administrada en intervalos de 3 horas, de ser necesario, para control los síntomas. Sin embargo la midodrina no debe administrarse con más frecuencia de intervalos de 3 horas y no debe administrarse después de la cena o con menos de 4 horas antes de la hora de acostarse.

Nota: dosis únicas de hasta 20 mg están asociadas con hipertensión supina sistólica persistente y severa, lo que ocurre en 45% de los pacientes. Se recomienda una dosis inicial de 2.5 mg en pacientes con función renal normal.

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 7.7.0.0.N10

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

3.1.6.5 SAMYR

Expediente : 20140853

Radicado : 20181028073 / 20181137170 / 20181203468

Fecha : 04/10/2018

Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S

Composición: Cada Tableta gastro resistente contiene 500mg de Ademetionina

Forma farmacéutica: Tabletas gastro-resistente

Indicaciones: Ademetioina está indicada para el tratamiento de adultos con:



- Colestasis intrahepática en estados precirróticos, (insuficiencia hepática, hepatitis, esteatohepatitis, fibrosis).
- Esteatosis Hepática – Hígado Graso
- Cirrosis Hepática
- Colestasis intrahepática del embarazo.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad conocida al principio activo o a cualquiera de los excipientes de la fórmula.
- Pacientes con defectos genéticos que afecten el ciclo de la metionina y/o causen homocisteinuria y/o hiperhomocistinemia (por ejemplo deficiencia de metionina beta-sintasa, defecto en el metabolismo de Vitamina B12).

Precauciones y advertencias:

Se deben monitorizar los niveles de amonio en pacientes pre-cirróticos y cirróticos con hiperamonemia y que se encuentren en tratamiento con ademetionina oral.

Debido a que las deficiencias de vitamina B12 y folato pueden disminuir los niveles de ademetionina, los pacientes en riesgo (anemia, enfermedad hepática, embarazo o deficiencia de vitaminas potenciales por otras enfermedades o hábitos alimenticios como por ejemplo veganos) debe contar con pruebas sanguíneas para verificar los niveles plasmáticos. Si se encuentra una deficiencia se recomienda el tratamiento con vitamina B12 y/o folato antes o de manera concomitante con la administración de ademetionina.

Algunos pacientes pueden experimentar mareo cuando se encuentran en tratamiento con ademetionina, por lo que se recomienda advertir al paciente que no maneje u opere maquinaria durante el tratamiento hasta estar seguros de que el tratamiento no afecta su capacidad de llevar a cabo tales actividades.

No se recomienda el empleo de ademetionina en pacientes con enfermedad bipolar. Ha habido reportes de pacientes que cambian de un estado depresivo a hipomanía o manía cuando están en tratamiento con ademetionina. Hay un solo reporte en la literatura de síndrome serotoninérgico en un paciente que tomó ademetionina y clomipramina. Aunque se postula una interacción potencial, se recomienda precaución al administrar ademetionina concomitantemente con inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS), antidepresivos tricíclicos (como clomipramina), así como compuestos herbales o de venta libre (OTC) que contengan triptófano.

Interferencia con inmuno-ensayos de homocisteína.



La ademetionina interfiere con inmuno-ensayos de homocisteína que pueden mostrar niveles falsamente elevados de homocisteína en pacientes tratados con ademetionina. Por lo tanto, en pacientes tratados con ademetionina, se recomienda el uso de métodos no inmunológicos para medir homocisteína en plasma.

Reacciones adversas:

- En estudios clínicos más de 2100 pacientes fueron expuestos a ademetionina. Los eventos adversos más frecuentemente reportados con tratamiento de ademetionina fueron dolor de cabeza, diarrea y náusea.

Los siguientes efectos adversos se han observado con las frecuencias que se indican a continuación durante los estudios clínicos usando ademetionina (n=2115) y de reportes espontáneos.

Las reacciones adversas se enumeran por la clasificación Sistema Órgano. Las frecuencias se definen utilizando la siguiente convención: Muy común ($\geq 1/10000$, $<1/1000$) y muy raro ($<1/10000$).

MEdDRA-clasificación sistema órgano	Frecuencia	Reacciones adversas
Desordenes Gastro-Intestinales	Común	Dolor abdominal diarrea, náusea
	Poco Común	Boca seca, dispepsia, flatulencia, dolor gastrointestinal, hemorragia gastrointestinal, desorden gastrointestinal, vómito
	Raro	Distensión abdominal, esofagitis.
Desordenes Generales	Poco Común	Astenia, edema, pirexia, escalofríos **,
	Raro	Malestar
Desordenes del sistema inmune	Poco Común	Hipersensibilidad, reacciones anafilactoides o anafilácticas (por ejemplo, enrojecimiento, disnea, broncoespasmo, dolor de espalda, molestias en el pecho, alteraciones en la presión sanguínea (hipotensión, hipertensión) o en el pulso (taquicardia o bradicardia) **



Infecciones	Poco Común	Infecciones del tracto urinario
Desordenes de músculo esquelético y de tejido conectivo	Poco Común	Artralgia, espasmos musculares
Desordenes del sistema nervioso	Común	Dolor de Cabeza
	Poco Común	Mareos parestesias, disgeusia**
Desordenes Psiquiátricos	Común	Ansiedad, insomnio
	Poco Común	Agitación, estado confuso
Desordenes respiratorios torácicos y mediastinales	Poco Común	Edema laríngeo**
Desordenes de la piel y del tejido subcutáneo	Común	Prurito
	Poco Común	Hiperhidrosis, angioedema, ** reacciones alérgicas en la piel como por ejemplo (rash, prurito, urticaria eritema) **.
Desordenes Vasculares	Poco Común	Sofocos, hipotensión, flebitis.

**Reacciones adversas de notificaciones espontaneas que no han sido observadas en los ensayos clínicos, se han atribuido a frecuencias “poco comunes” debido a que el límite superior del 95% del intervalo de confianza la frecuencia estimada no es mayor a $3/\sqrt{x}$; donde $x=2115$ (número total de individuos observados en ensayos clínicos)

Interacciones:

Se ha reportado síndrome serotoninérgicos en un paciente que tomó ademetionina y clomipramina. Por lo tanto, aunque se ha postulado una potencial interacción, se recomienda precaución cuando se administre ademetionina de manera conjunta con inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS), antidepresivos tricíclicos (como la clomipramina), así como compuestos herbales o de venta libre (OTC) que contengan triptófano.

- Alteraciones en los resultados de pruebas de laboratorio.

Debido a que las deficiencias de vitamina B12 y folato pueden disminuir los niveles de ademetionina, los pacientes en riesgo (anemia, enfermedad hepática, embarazo o deficiencias potenciales por otras enfermedades o hábitos alimenticios como por ejemplo veganos) deben contar con pruebas sanguíneas para verificar niveles plasmáticos. Si se encuentra una deficiencia se recomienda el tratamiento con Vitamina B12 y /o folato antes o de manera concomitante con la administración de ademetionina.



- Interferencia con inmunoensayos de homocisteína.

La ademetonina interfiere con inmunoensayos de homocisteína que pueden mostrar niveles falsamente elevados de homocisteína en pacientes tratados con ademetonina. Por lo tanto, en pacientes tratados con ademetonina, se recomienda el uso de métodos no inmunológicos para medir homocisteína en plasma.

- Precauciones en relación a efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre fertilidad.

Estudios de toxicología se realizaron tanto en dosis única como en dosis repetidas en múltiples modelos animales incluyendo ratón, rata, hámster y perros de ambos sexos por vía oral, subcutánea, intravenosa e intramuscular.

Las pruebas de toxicidad a dosis repetida indican que el riñón es el órgano diana en la rata y el hámster y en mucho menor medida en el perro. Posiblemente el testículo es un órgano diana adicional en la rata. No se observaron otros cambios significativos en los órganos corporales. Los estudios de toxicidad de dosis única y de dosis repetidas durante 104 semanas en toxicidad reproductiva y mutagenicidad, no demostraron ningún signo de efecto tóxico.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Administración y Posología:

Para una mejor absorción de la ademetonina y un efecto terapéutico completo, se debe ingerir la tableta en ayunas.

- Colestasis Intrahepática:

Terapia Inicial: La dosis recomendada es de 10-25mg/kg/día. La dosis habitual de inicio es de 400-800 mg/día, la dosis no debe exceder de los 1600mg/día.

Terapia de mantenimiento: de 500 a 1600 mg/día

- Ancianos:

Los estudios clínicos con ademetonina no incluyeron suficiente número de sujetos de edad de 65 años y mayores como para determinar si responden de manera diferente a las personas más jóvenes. Los informes de experiencia clínica no han identificado diferencias en la respuesta entre pacientes jóvenes y ancianos. En general, la selección de la dosis para un paciente anciano debe ser con precaución, iniciando con la dosis más baja, tomando en cuenta la disminución de la función hepática, renal o cardíaca, así como enfermedades y/o terapias farmacológicas concomitantes.

- Población Pediátrica:

No se ha establecido la seguridad y eficacia del empleo de ademetonina en niños.

- Insuficiencia Hepática:

Los parámetros farmacocinéticos son similares en voluntarios sanos y en pacientes con enfermedad hepática crónica.

- Insuficiencia Renal

Los datos clínicos en pacientes con daño renal son limitados. Se recomienda precaución cuando se administre ademetionina en este grupo de pacientes.

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. 2018007876 emitido mediante Acta No. 12 de 2018, numeral 3.1.6.2 con el fin de continuar con el proceso de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica de la nueva concentración
- Información para prescribir allegada mediante radicado No. 20181028073

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no da respuesta satisfactoria al Acta No. 12 de 2018, numeral 3.1.6.2., puesto que no allega una respuesta específica, presenta un resumen, que es una ficha técnica, en que hace referencia de manera desordenada a algunos estudios insuficientemente descritos, que en general son abiertos, de reducido tamaño de muestra, con comparadores inadecuados y de corto seguimiento que no permiten concluir sobre la real eficacia y seguridad del producto de la referencia.

Presenta historial de registros con el mismo principio activo con pérdida de fuerza ejecutoria o vencidos con indicaciones distintas a las solicitadas, lo cual no puede ser argumento para obtener una evaluación farmacológica favorable.

Algunas revisiones sistemáticas y guías de tratamientos actuales, relacionadas con algunas de las indicaciones solicitadas concluyen que no hay evidencia contundente de la utilidad de ademetionina en el tratamiento colestasis intrahepática y se cuestiona la relevancia clínica del efecto que pueda tener.



3.1.6.6 LIPOMEGA 40

Expediente : 20145401
Radicado : 20181099869 / 20181202161
Fecha : 02/10/2018
Interesado : Procaps S.A.

Composición: Cada cápsula blanda de gelatina contiene:

Atorvastatina Cálcica..... 40 mg
Etil Ester Omega 3 84% (EPA + DHA: 840 mg.....1 gr

Forma farmacéutica: Cápsula Blanda de Gelatina con tipo de dosificación Unigel TM

Indicaciones:

Hipolipemiente para pacientes con hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia que están siendo controlados con ambos principios activos e igual concentración de manera separada.

Prevención secundaria en Enfermedad Cardiovascular.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a atorvastatina, aceites de pescado o a cualquiera de los componentes del producto. Enfermedad hepática activa. Embarazo y lactancia

Precauciones y advertencias:

Se han notificado casos raros de rabdomiólisis con insuficiencia renal aguda secundaria a mioglobulinuria con atorvastatina y con otras drogas en esta clase. Un historial de insuficiencia renal puede ser un factor de riesgo para el desarrollo de la rabdomiólisis, los pacientes merecen una vigilancia más estrecha de los efectos del músculo esquelético. Las estatinas, como algunas otras terapias hipolipemiantes, se han asociado con anomalías bioquímicas de la función hepática. Las estatinas interfieren con la síntesis de colesterol y, teóricamente, pueden entorpecer la producción de esteroides suprarrenales y / o gonadales. No se ha establecido la seguridad de atorvastatina en niños menores de 10 años. Por ésta misma razón se desaconseja amamantar bebés mientras se recibe este medicamento. Existe una posible asociación entre ácidos Omega 3 y recurrencias más frecuentes de fibrilación



auricular o aleteo sintomático en pacientes con paroxismo o fibrilación auricular persistente, particularmente dentro de los primeros 2 a 3 meses de iniciar la terapia.

Reacciones adversas:

Se han reportado raros casos de rabdomiólisis con el uso de estatinas, especialmente si se administran en forma concomitante con ciclosporina, fibratos, eritromicina, niacina o antimicóticos azólicos. Cantidades elevadas (> 10 g/día) de aceite de pescado se asocian con molestias digestivas en algunos individuos.

Interacciones:

Atorvastatina es metabolizado por el citocromo P450 3A4. La administración concomitante de Atorvastatina con fuertes inhibidores de CYP 3A4 puede conducir a aumentos en las concentraciones plasmáticas de atorvastatina. El grado de interacción y la potenciación de los efectos depende de la variabilidad del efecto en CYP 3A4. El jugo de pomelo, contiene uno o más componentes que inhiben el CYP 3A4 y puede aumentar las concentraciones plasmáticas de atorvastatina, especialmente con el consumo excesivo de jugo de pomelo (> 1.2 litros por día). Durante el tratamiento con inhibidores de la HMG-CoA reductasa el riesgo de miopatía aumenta con la administración concomitante de ciclosporina, derivados del ácido fibríco, antibióticos macrólidos incluyendo eritromicina, antifúngicos azólicos, inhibidores de la proteasa del VIH o niacina y en raras ocasiones se ha producido rabdomiólisis con disfunción renal secundaria a mioglobinuria. En los casos en los que la administración conjunta de estos medicamentos y atorvastatina sea necesaria, debe valorarse cuidadosamente el beneficio y el riesgo. Cuando los pacientes tomen medicamentos que aumenten las concentraciones plasmáticas de atorvastatina, se recomienda la dosis de inicio de atorvastatina más baja. Se ha de considerar en el caso de ciclosporina, claritromicina e itraconazol, la dosis más baja disponible y se recomienda el seguimiento clínico de estos pacientes. La administración conjunta de atorvastatina y un anticonceptivo oral aumentan los valores de AUC para la noretindrona y etinilestradiol. Estos aumentos deben considerarse al seleccionar un anticonceptivo oral para una mujer tomando atorvastatina.

Los ácidos omega-3 tienden a aumentar el tiempo de sangría. Ácidos omega-3 se han administrado conjuntamente con warfarina sin que se hayan producido complicaciones hemorrágicas. No obstante, ha de controlarse el tiempo de protrombina al administrar Ácidos omega-3 conjuntamente con warfarina o al suspenderse el tratamiento con Ácidos omega-3.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:



Se sugiere en general una cápsula diaria con la cena. La dosis máxima recomendada de atorvastatina es de 80 mg/día.

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. 2018010481 emitido mediante Acta No. 23 de 2018, numeral 3.1.6.1 con el fin de continuar con el proceso de aprobación de la Evaluación Farmacológica de la nueva concentración para el producto de la referencia.

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.

3.1.6.7 NEUMOTROPIO

Expediente : 20132185

Radicado : 2017118277 / 20181216138

Fecha : 22/10/2018

Interesado : Exeltis S.A.S.

Composición: Cada cápsula dura con polvo para inhalación contiene 15.6 microgramos de bromuro de tiotropio, equivalente a 13 microgramos de tiotropio.

La dosis liberada es de 10 microgramos de tiotropio por cápsula.

Indicaciones:

Tiotropio está indicado como tratamiento de mantenimiento broncodilatador para aliviar los síntomas en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo bromuro de tiotropio, a la atropina o sus derivados, p.ej. ipratropio u oxitropio, o a alguno de los excipientes, incluyendo la lactosa monohidrato que contiene proteínas de la leche de vaca.

Precauciones y advertencias:



El bromuro de tiotropio, como broncodilatador de mantenimiento de administración una vez al día, no debería ser utilizado para el tratamiento inicial de los episodios agudos de broncoespasmo, es decir, como tratamiento de rescate.

Después de la administración de bromuro de tiotropio polvo para inhalación, pueden aparecer reacciones de hipersensibilidad inmediata.

Dada su actividad anticolinérgica, el bromuro de tiotropio debe utilizarse con precaución en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho, hiperplasia prostática u obstrucción del cuello de la vejiga (ver sección 4.8).

Al igual que otros medicamentos inhalados, puede causar broncoespasmo paradójico con un incremento inmediato de sibilancias y dificultad para respirar tras la inhalación. El broncoespasmo paradójico responde frente a un broncodilatador de acción rápida y debe tratarse inmediatamente. Se debe interrumpir el uso de Tiotropio inmediatamente, examinar al paciente y administrar un tratamiento alternativo, si es necesario.

El tiotropio se debe utilizar con precaución en pacientes con infarto de miocardio reciente, hace menos de 6 meses; cualquier arritmia inestable o que ponga en riesgo la vida; arritmia cardíaca que requiera intervención o un cambio en el tratamiento farmacológico; hospitalización debido a fallo cardíaco (New York Heart Association (NYHA) Clase III o IV) en el año previo. Estos pacientes se excluyeron de los ensayos clínicos y pueden verse afectados por el mecanismo de acción anticolinérgico.

En pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave (aclaramiento de creatinina ≤ 50 ml/min), el bromuro de tiotropio sólo debe utilizarse si el beneficio esperado supera el riesgo potencial, ya que la concentración plasmática aumenta cuando la función renal está disminuida. No existe experiencia a largo plazo en pacientes con insuficiencia renal grave.

Debe advertirse a los pacientes que eviten la introducción del polvo del medicamento en los ojos. Se les debe indicar que ello puede provocar o empeorar un glaucoma de ángulo estrecho, dolor o molestia ocular, visión borrosa transitoria, halos visuales o imágenes coloreadas, junto con enrojecimiento ocular por congestión de la conjuntiva y edema de la córnea. Si aparece cualquier combinación de estos síntomas oculares, los pacientes deben interrumpir el uso de bromuro de tiotropio y consultar inmediatamente un especialista.

La sequedad de boca, observada con el tratamiento anticolinérgico, a largo plazo puede asociarse con caries dental.

El bromuro de tiotropio no debe utilizarse con una frecuencia superior a una vez al día.



Cada cápsula contiene 18 mg de lactosa monohidrato. 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 usar este medicamento.

Puede provocar reacciones alérgicas en pacientes con alergia a la proteína de la leche de vaca

Reacciones adversas:

Muchas de las reacciones adversas listadas pueden atribuirse a las propiedades anticolinérgicas del bromuro de tiotropio.

Las frecuencias asignadas a las reacciones adversas que se listan a continuación se basan en las tasas de incidencia bruta de las reacciones adversas (es decir, acontecimientos atribuidos a bromuro de tiotropio) observadas en el grupo tratado con tiotropio (9.647 pacientes) obtenidas de un conjunto de 28 ensayos clínicos controlados con placebo, con periodos de tratamiento de 4 semanas a cuatro años.

La frecuencia se define utilizando el siguiente convenio:

Muy frecuentes ($> 1/10$); frecuentes ($> 1/100$, $< 1/10$); poco frecuentes ($> 1/1.000$, $< 1/100$); raras ($> 1/10.000$, $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación por Órganos y Sistemas /Término preferente MedDRA	Frecuencia
<u>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</u> Deshidratación	No conocida
<u>Trastornos del sistema nervioso</u> Mareo Cefalea Alteraciones del gusto Insomnio	Poco frecuente Poco frecuente Poco frecuente Rara
<u>Trastornos oculares</u> Visión borrosa Glaucoma Aumento de la presión intraocular	Poco frecuente Rara Rara
<u>Trastornos cardiacos</u> Fibrilación auricular Taquicardia supraventricular Taquicardia Palpitaciones	Poco frecuente Rara Rara Rara



<u>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</u> Faringitis Disfonía Tos Broncoespasmo Epistaxis Laringitis Sinusitis	Poco frecuente Poco frecuente Poco frecuente Rara Rara Rara Rara
<u>Trastornos gastrointestinales</u> Sequedad de boca Reflujo gastroesofágico Estreñimiento Candidiasis orofaríngea Obstrucción intestinal, incluyendo íleo parálitico Gingivitis Glositis Disfagia Estomatitis Náuseas Caries dental	Frecuente Poco frecuente Poco frecuente Poco frecuente Rara Rara Rara Rara Rara Rara No conocida
<u>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo, trastornos del sistema inmunológico</u> Exantema Urticaria Prurito Hipersensibilidad (incluyendo reacciones inmediatas) Angioedema Reacción anafiláctica Infección cutánea, úlcera cutánea Sequedad de piel	Poco frecuente Rara Rara Rara Rara Rara No conocida No conocida No conocida
<u>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</u> Tumefacción de las articulaciones	No conocida
<u>Trastornos renales y urinarios</u> Disuria Retención de orina	Poco frecuente Poco frecuente

Reacciones alérgicas

El excipiente lactosa puede contener trazas de las proteínas de la leche que puede provocar reacciones alérgicas en pacientes con hipersensibilidad grave o con alergia a la proteína de la leche de vaca.



Se debe interrumpir el uso del bromuro de tiotropio inmediatamente si se produce una reacción de hipersensibilidad o reacción alérgica. El paciente debe ser tratado de la manera habitual.

Broncoespasmo paradójico

Al igual que con otros medicamentos inhalados, puede provocar broncoespasmo paradójico con un incremento repentino de las sibilancias y dificultad para respirar inducidos por la inhalación. El broncoespasmo paradójico responde frente a un broncodilatador de acción rápida y debe tratarse inmediatamente. Se debe interrumpir el uso de bromuro de tiotropio inmediatamente, examinar al paciente y administrar un tratamiento alternativo, si es necesario.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

En ensayos clínicos controlados, las reacciones adversas observadas generalmente fueron efectos adversos anticolinérgicos como la sequedad de boca, que ocurrió en aproximadamente un 4% de los pacientes.

En 28 ensayos clínicos, la sequedad de boca provocó el abandono en 18 de los 9.647 pacientes tratados con tiotropio (0,2%).

Reacciones adversas graves relacionadas con los efectos anticolinérgicos incluyen glaucoma, estreñimiento y obstrucción intestinal, incluyendo íleo paralítico así como retención de orina.

Otra población especial

Con la edad pueden aumentar los efectos anticolinérgicos.

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 Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

Interacciones:



Aunque no se han llevado a cabo estudios formales de interacción con otros fármacos, bromuro de tiotropio polvo para inhalación ha sido utilizado conjuntamente con otros medicamentos sin evidencia clínica de interacciones. Estos fármacos incluyen los broncodilatadores simpaticomiméticos, metilxantinas y corticoides orales e inhalados, utilizados habitualmente para el tratamiento de la EPOC.

El uso de agonistas β_2 de acción prolongada (LABA) o corticosteroides inhalados (ICS) no se ha visto que altere la exposición a tiotropio.

La administración simultánea de bromuro de tiotropio con otros anticolinérgicos no ha sido estudiada y, por tanto, no se recomienda.

Vía de administración:
Vía inhalatoria

Dosificación y Grupo etario:

Dosis recomendada

Adultos de 18 años de edad y mayores:

Inhalación del contenido de una cápsula mediante el inhalador Zephir, una vez al día y a la misma hora. No debe superarse la dosis recomendada.

La dosis liberada de una cápsula (10 microgramos) es suficiente y es la dosis estándar para el tratamiento con Tiotropio.

Las cápsulas de Tiotropio son para inhalación exclusivamente, y no deben ingerirse. Las cápsulas de Tiotropio sólo deben inhalarse con el inhalador Zephir.

Poblaciones especiales

Los pacientes de edad avanzada pueden utilizar el bromuro de tiotropio a la dosis recomendada.

Los pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina > 50 ml/min) pueden utilizar el bromuro de tiotropio a la dosis recomendada. Para pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave (aclaramiento de creatinina ≤ 50 ml/min).

Los pacientes con insuficiencia hepática pueden utilizar el bromuro de tiotropio a la dosis recomendada.

Población pediátrica

Tiotropio no debe utilizarse en niños o adolescentes menores de 18 años. No se ha establecido la seguridad y eficacia. No se dispone de datos.





No existe un uso relevante para el bromuro de tiotropio en población pediátrica para la indicación de EPOC.

No se ha establecido la seguridad y eficacia del bromuro de tiotropio en niños y adolescentes menores de 18 años con fibrosis quística. 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. 2017118277 emitido mediante Acta No. 21 de 2018, numeral 3.1.6.1, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica de la nueva concentración
- Inserto versión Mayo 2016
- Información para prescribir versión Mayo 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.

3.1.6.8 ETONOGESTREL 0.120mg + ETINILESTRADIOL 0.015mg. ANILLO VAGINAL

Expediente : 20145219

Radicado : 20181097347 / 20181208578

Fecha : 17/05/2018

Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S.

Fabricante : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S.

Composición: Cada anillo vaginal contiene 0.120 mg de etonogestrel y 0.015 mg de etinilestradiol

Forma farmacéutica: Anillo Vaginal

Indicaciones: Anticoncepción en mujeres en edad fértil, entre 18-40 años.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto.
- Coagulopatía

- Historia personal o si padece actualmente trombosis venosa profunda (TVP), embolia pulmonar (TEP), o presencia de trombos en otros órganos.
- En caso de presentar algún trastorno que afecte la coagulación, como: deficiencia de proteína C, deficiencia de proteína S, deficiencia de antitrombina III, factor V Leiden o anticuerpos anti fosfolípidos.
- Si tiene otro tipo de factores que promuevan la formación de trombos como el requerimiento de estas postrado en cama tras un procedimiento quirúrgico.
- Si ha sufrido alguna vez un infarto agudo de miocardio (IAM) o un ictus.
- En caso de historia o actual angina de pecho o un accidente isquémico transitorio.

Si tiene alguna de las siguientes enfermedades que pueden aumentar su riesgo de formación de un coágulo en las arterias:

- Diabetes grave con lesión de los vasos sanguíneos,
- Tensión arterial alta de difícil control,
- Niveles muy altos de colesterol o triglicéridos, hiperhomocisteinemia.
- Migraña “con aura”.
- Historia o actual pancreatitis, asociada a hiperlipidemia.
- Historia o actual patología hepática.
- Historia o actual tumor benigno o maligno en el hígado.
- Antecedentes personales o familiares, factores de riesgo predisponentes o actual cáncer de mama o de los órganos genitales.
- Sangrado vaginal de origen desconocido.
- Consumo de medicamentos para el tratamiento de hepatitis C.
- Postparto inmediato.

Precauciones y Advertencias:

- Al anillo vaginal no protege contra la infección por VIH (SIDA) ni cualquier otra enfermedad de transmisión sexual.
- Se deberá consultar por urgencias en caso de sospecha de TVP, TEP, IAM o ictus.

Se debe utilizar con precaución en las siguientes situaciones:

- Antecedente familiar de cáncer de mama.
- Epilepsia
- Ictericia o cálculos biliares
- Enfermedad Crohn o colitis ulcerosa
- Lupus eritematoso sistémico (LES)
- Síndrome urémico hemolítico (SUH).
- Anemia de células falciformes.
- Antecedentes familiares o personales de hipertrigliceridemia.

Página 181 de 272

Acta No. 37 de 2018 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

- Tromboflebitis superficial o várices.
- En caso de alguna enfermedad que apareció por primera vez o empeoró durante un embarazo o uso anterior de hormonas sexuales (por ejemplo, pérdida de oído, porfiria, herpes del embarazo, o corea de Sydenham, angioedema hereditario).
- Presencia o historia de cloasma. Se debe evitar la exposición excesiva a los rayos UV.
- Trastornos que dificulten el uso del anillo como estreñimiento, prolapso uterino o dispareunia.

El uso de un anticonceptivo hormonal combinado aumenta el riesgo de desarrollar un coágulo. En raras ocasiones un coágulo puede bloquear vasos sanguíneos y provocar problemas graves. La recuperación de estos problemas no siempre es completa, y puede conllevar incluso a la muerte. Sin embargo, es importante destacar que el riesgo de formar un coágulo con este método anticonceptivo es muy bajo.

No debe ser utilizado por mujeres embarazadas o que sospechen que pueden estarlo. En caso de quedar embarazada durante el uso del embarazo, se debe remover y consultar a un médico.

No se recomienda su uso durante la lactancia.

El anillo vaginal puede no ser adecuado para mujeres con condiciones que hacen que la vagina sea susceptible a la irritación o ulceración vaginal.

Reacciones Adversas: Todas las mujeres que consumen anticonceptivos hormonales combinados corren mayor riesgo de presentar tromboembolismo venoso o arterial.

En caso de presentar alergia a alguno de los componentes se presentarán los siguientes síntomas: angioedema, dificultad para deglutir, urticaria, dificultad para respirar.

Reporte de eventos adversos con el uso de anillos vaginales que contienen la concentración indicada en este documento (NuvaRing)

Frecuentes: Pueden afectar hasta 1 de cada 10 mujeres.

- Dolor abdominal, malestar (náuseas)
- Candidiasis vaginal, molestias vaginales debidas al anillo, prurito genital, flujo vaginal
- Dolor de cabeza o migraña, humor depresivo, libido disminuido
- Dolor en las mamas, dolor en la pelvis, dismenorrea
- Acné

- Aumento de peso
- Expulsión del anillo

Poco frecuentes: Pueden afectar hasta 1 de cada 100 mujeres.

- Alteraciones de la vista, mareos
- Abdomen hinchado, vómitos, diarreas o estreñimiento
- Sensación de estar cansada, molesta o irritable, cambios de humor, cambios en el estado de ánimo
- Retención de líquidos en el cuerpo (edema)
- Infección de orina o de la vejiga
- Dificultad, dolor al orinar; urgencia de orinar. Necesidad de orinar más frecuente
- Problemas en las relaciones sexuales como dolor, sangrado o que la pareja note el anillo
- Aumento de la tensión arterial
- Aumento del apetito
- Dolor de espalda, calambres, dolor en las piernas o brazos
- Disminución de la sensibilidad en la piel
- Tensión o dolor en las mamas o aumento de tamaño; enfermedad fibroquística de la mama
- Inflamación del cuello del útero, pólipos que crecen en el cuello del útero, desplazamiento hacia la parte exterior de tejido del interior del cuello del útero (ectropión)
- Cambios en el periodo menstrual (más intensos, largos, irregulares o desaparecer), molestias en la pelvis, síndrome premenstrual, calambres uterinos
- Infección vaginal (por hongos o bacterias), quemazón, olor, dolor, molestias o sequedad de la vagina o vulva
- Pérdida de pelo, eczema, picor, erupción o sofocos
- Rotura del anillo

Raros: Pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 mujeres.

- Coágulos de sangre perjudiciales en una vena o arteria, por ejemplo: TVP, TEPm IAM, ictus, AIT, u otros vasos como hepáticos, mesentéricos, retinales o renales.
- Secreción de las mamas

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

- Cloasma
- Molestias en el pene de la pareja (irritación, erupción, picor)
- Se han notificado casos de cáncer de mama y tumores en el hígado en mujeres que utilizan anticonceptivos hormonales combinados.



Interacciones: Algunos medicamentos pueden afectar los niveles en sangre del anillo vaginal, disminuyendo su efectividad anticonceptiva.

Estos incluyen los medicamentos utilizados para el tratamiento de:

- La epilepsia (por ejemplo, primidona, fenitoína, barbitúricos, carbamazepina, oxcarbazepina, topiramato, felbamato);
- Tuberculosis (por ejemplo, rifampicina);
- Infección por VIH (por ejemplo, ritonavir, nelfinavir, nevirapina, efavirenz);
- Infección por el virus de la Hepatitis C (por ejemplo, boceprevir, telaprevir);
- Otras enfermedades infecciosas (por ejemplo, griseofulvina);
- Hipertensión pulmonar (bosentan);
- Trastorno depresivo (la planta medicinal Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)).

La combinación propuesta puede influir sobre el efecto de otros medicamentos, por ejemplo:

- Ciclosporinas
- Lamotrigina (podría conllevar un aumento de la frecuencia de las convulsiones).

Se contraindica su uso en caso de estar tomando medicamentos para el tratamiento de la Hepatitis C, que contengan ombitasvir/ paritaprevir /ritonavir y dasabuvir, se pueden producir aumentos en los resultados de pruebas hepáticas (aumento de la enzima hepática ALT).

Vía de administración: Vaginal

Dosificación y Grupo etario: Mujeres en edad fértil, entre los 18 y los 40 años de edad.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado solicita ante 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
- Inclusión en Normas Farmacológicas
- Información para prescribir allegada mediante radicado 20181097347

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que una vez revisado los

Página 184 de 272

Acta No. 37 de 2018 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



radicados 20181097347 y el alcance al radicado 20181208578 y teniendo en cuenta que ya existe un pronunciamiento para el producto Etonogestrel Micronizado 11.0 mg más Etinilestradiol Micronizado 3.474 mg anillo vaginal con otro Titular el interesado debe allegar:

- Autorización para la comercialización del fabricante.
- El estudio completo de Biodisponibilidad y Bioequivalencia diligenciando e incluyendo todo lo solicitado en el formato código ASS-RSA-FM079 Formato de Presentación y Evaluación De Estudios De Biodisponibilidad (BD) Y Bioequivalencia (BE).
- Ajuste de la información farmacológica a la conceptuada en acta 3 de 2018 segunda parte numeral: 3.1.6.1.

3.1.6.9. ASERTIA

Expediente : 20149208
Radicado : 20181160423
Fecha : 10/08/2018
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S

Composición:
Cada Dispositivo Intrauterino (DIU) contiene 52mg de Levonorgestrel

Forma farmacéutica:
Dispositivo Intrauterino (DIU). Sistema Intrauterino de liberación hormonal- estéril

Indicaciones:
Anticoncepción en mujeres en edad fértil, entre 18-40 años.
Menorragia idiopática.
Profilaxis de la hiperplasia de endometrio.

Contraindicaciones:

Absolutas:

- Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto
- Enfermedad maligna del tracto genital
- Hemorragia vaginal anormal no diagnosticada
- Resultados anormales en la citología
- Infecciones del tracto genital.





- Enfermedades de transmisión sexual durante los últimos 12 meses (excepto la vaginitis bacteriana, infección por herpes repetida, hepatitis B).
- Aborto con infecciones durante los últimos 3 meses
- Enfermedad pélvica inflamatoria aguda o recurrente.
- Malformaciones uterinas (congénitas o adquiridas)
- Embarazo conocido o sospecha de embarazo
- Endometritis posparto
- Cervicitis
- Anomalía uterina congénita o adquirida
- Condiciones asociadas con susceptibilidad incrementada a las infecciones
- Enfermedad hepática grave o tumor hepático

Precauciones y advertencias:

- El médico debe aclarar el concepto erróneo del paciente que Eloira/Asertia no protege contra la infección por VIH (SIDA) y otras enfermedades de transmisión sexual.
- Sangrado o manchado entre períodos puede ocurrir durante las primeras semanas después de la inserción. Si continúa o es severo se debe consultar a un médico.
- Se pueden producir calambres después de la inserción, generalmente durante un corto período de tiempo, pero pueden durar varias horas o incluso días. Esto puede aliviarse tomando tabletas analgésicas, usando compresas calientes en el abdomen y/o realizando ejercicio moderado.
- Se debe revisar periódicamente la presencia de los hilos sobresaliendo del cuello uterino, especialmente después de la menstruación. En caso de sospecha de expulsión, consultar al médico.
- Pasados los cinco años de uso, se deberá consultar al médico para continuar con una anticoncepción adecuada.
- Si hay dolor abdominal, dolor durante el coito, infecciones (como gonorrea), secreción anormal, fiebre, escalofríos, consultar a un médico.
- No se recomienda utilizar en mujeres lactando.
- Utilizar con precaución en mujeres que sufren de migraña, migraña focal con pérdida visual asimétrica u otros síntomas que indiquen isquemia cerebral transitoria, cefalea severa, aumento impotente en la tensión arterial o sospecha/confirmación de neoplasia dependiente de hormonas (cáncer de seno), o enfermedad arterial severa previa o activa como infarto del miocardio o embolia.
- Utilizar con cuidado en mujeres con enfermedad cardíaca congénita o valvular que tengan riesgo de endocarditis. Se debe administrar profilaxis antibiótica con la inserción o remoción del DIU.
- Puede afectar la tolerancia a la glucosa. Los pacientes en riesgo deben ser observados.
- Se debe excluir una patología endometrial antes de la inserción del DIU.



- Puede haber un ligero aumento en el riesgo de padecer un evento tromboembólico.
- Si aparece ictericia, se sugiere retirar el DIU.
- Puede haber cambios en la visión o la tolerancia al uso de lentes de contacto. En caso que esto ocurra se deberá contactar con un oftalmólogo.
- Pacientes con antecedentes de depresión pueden recaer

Reacciones adversas:

- Incomodidad durante la colocación: puede causar mareos, debilidad, sangrado o calambres durante la colocación
- Expulsión
- Amenorrea: si dura por más de 6 semanas, se recomienda consultar a un médico.
- Los eventos adversos más comunes consisten en manchado, sangrado o aumento de la descarga vaginal.
- Los primeros meses (3-6 meses) puede ocurrir un patrón menstrual irregular, posteriormente la menstruación se vuelve más corta y leve.
- Muchas mujeres presentan calambres durante y después de la inserción que puede durar hasta 2 semanas.

Las reacciones adversas más frecuentemente asociadas al uso de sistemas hormonales intrauterinos con Levonorgestrel son las siguientes:

- Muy frecuentes ($> 1/10$): Cefalea, Dolor abomino-pélvico, Alteraciones en el patrón y la cantidad del sangrado menstrual, Manchado, Oligomenorrea o amenorrea. Vulvovaginitis y Secreción genital.
- Frecuentes ($> 1/100 < 1/10$): Migraña, Nauseas, Acné, Hirsutismo, Dolor de espalda, Infecciones del aparato genital superior femenino, Quistes ováricos, Dismenorrea, Mastalgia y Expulsión del sistema hormonal intrauterino.
- Poco frecuentes ($> 1/1000 < 1/100$): Alopecia
- Raras: ($> 1/10000 < 1/1000$): Perforación uterina.

Este tipo de reacciones adversas por lo general no son serias, son transitorias y no ameritan la suspensión del tratamiento.

Interacciones:

Eloira/Asertia es un sistema hormonal intrauterino que contiene una matriz activa de Levonorgestrel, cuyo principal mecanismo de acción es local. Por esta razón no se



esperan interacciones medicamentosas sistémicas, asociadas al uso de Eloira/Asertia.

Sin embargo, se debe hacer mención de que el metabolismo de las progestinas se aumenta cuando se hace uso concomitante de medicamentos inductores de la actividad del citocromo p450. A la fecha, no se sabe si la eficacia anticonceptiva de los sistemas hormonales intrauterinos con Levonorgestrel, se llegase a afectar por el consumo de medicamentos inductores del citocromo p450 como anticonvulsivantes (Fenobarbital, Fenitoína o Carbamazepina) o antimicrobianos (Rifampicina, Rifabutina, Nevirapina, Efavirenz).

Vía de administración:

Intrauterina por vía vaginal

Dosificación y Grupo etario:

La pauta de administración de Levonorgestrel 52 mg, DIU/SIU hormonal, consiste en la inserción intrauterina de 1 dispositivo, en cualquier momento del ciclo, por parte de un profesional de la salud entrenado, que puede permanecer in útero por un periodo de hasta 5 años. Se deben tomar todas las medidas de antisepsia.

Inmediatamente tras la inserción el dispositivo comenzará a proveer protección contra el embarazo.

Preparación previa a la inserción:

Antes de insertar Eloira/Asertia, se recomienda que se informe al usuario sobre este método de anticoncepción y el proceso de inserción. Se deben usar técnicas asépticas en todo momento, incluido el uso de equipo y guantes estériles.

Antes de la inserción, la vagina y el cuello uterino deben limpiarse con una solución antiséptica.

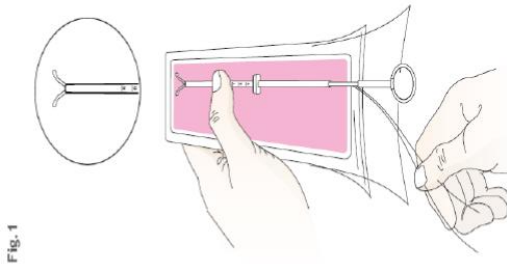
El cuello uterino debe visualizarse mediante un espéculo y su labio anterior debe ser agarrado con un tenáculo. La tracción suave en el tenáculo va a tender a reducir el ángulo entre el cuello uterino y la cavidad endometrial y facilitará en gran medida la introducción del DIU. El tenáculo debe permanecer en el cuello uterino a lo largo de la inserción para que la tracción en el cuello uterino se pueda mantener. El DIU debe introducirse en la cavidad endocervical hasta que llegue al fondo.

Procedimiento de inserción:

- Asegurarse de que el brazo vertical del marco esté completamente dentro del tubo de inserción.

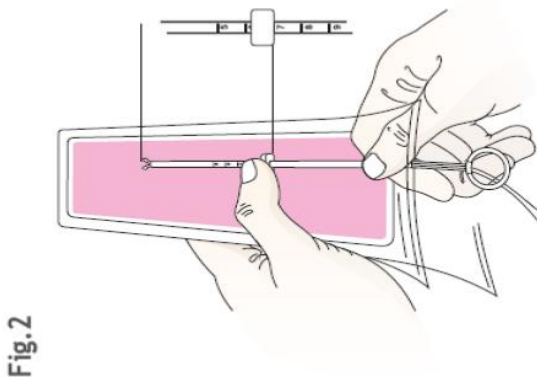
- Colocar el paquete sobre una superficie limpia, dura y plana. Abrir parcialmente el empaque plástico desde el extremo marcado como 'ABIERTO' aproximadamente hasta exponer el extremo inferior del tubo de inserción.
- Como se muestra en la Fig.1, mientras se sujeta firmemente el tubo con una mano, se debe tirar de los hilos hasta que los brazos estén doblados dentro del tubo de inserción.

Figura 1.



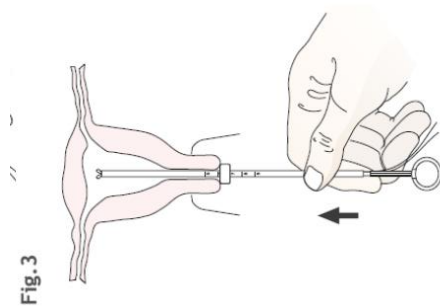
Fijando la brida con una mano, mover el tubo de inserción como se muestra en la Fig. 2. Eloira/Asertia ahora está listo para la inserción. Retirar la cubierta restante del paquete y levantar el tubo cargado, manteniéndolo horizontal para que el marco o tubo no se caiga. Se debe cuidar que el conjunto no toque alguna superficie no estéril que pueda contaminarlo.

Figura 2.



Suavemente, introducir Eloira/Asertia a través del canal cervical y avanzar hacia arriba hasta que la brida entre en contacto con el cuello uterino. La brida debe estar en el plano horizontal como se muestra en la Fig. 3.

Figura 3.



Sosteniendo el anillo, retirar el tubo de inserción como se muestra en la Fig. 4 para permitir la salida de la brida.

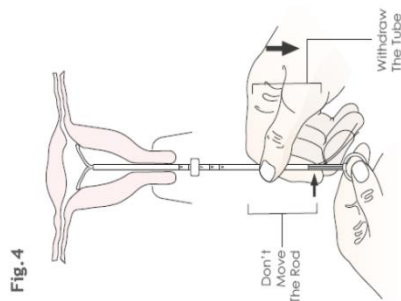
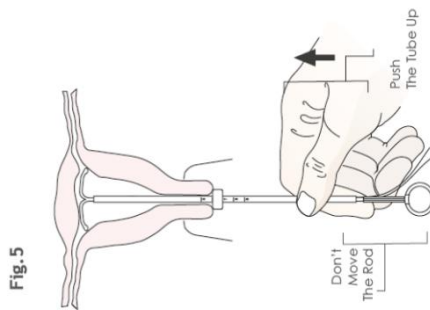


Figura 4.

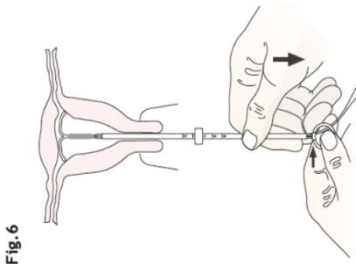
Avanzar el tubo de inserción hasta que la brida toque el cuello uterino de nuevo. Eloira/Asertia ahora está en contacto con el fondo como se muestra en la Fig. 5.

Figura 5.



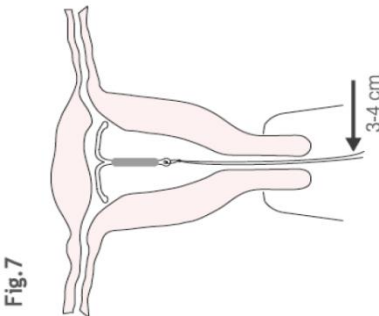
Para liberar el dispositivo completamente del tubo de inserción, sostener firmemente el anillo y retirar el tubo hacia el anillo, como se muestra en la Fig. 6.

Figura 6.



Retirar suavemente el anillo primero (sostener el tubo de inserción al quitar el anillo), y luego el tubo de inserción del cuello uterino. Cortar los hilos para que sobresalgan solo 3-4 cm en la vagina como se muestra en la Fig. 7.

Figura 7.



Eloira/Asertia debe ser removido por un proveedor de atención médica capacitado. Esto se puede hacer de manera fácil y segura en la clínica y toma solo unos minutos. La eliminación se efectúa tirando suavemente de uno de los hilos expuestos. La



fuerza excesiva al tirar de los hilos podría provocar la rotura de éstos. Durante la extracción se pueden presentar calambres o sangrado.

Eloira/Asertia DIU (Dispositivo Intrauterino) /SIUH (Sistema Intrauterino Hormonal) debe estar protegido del calor, la luz del sol, el agua y las descargas mecánicas. Debería ser almacenado debajo de 30 ° C protegido de la luz solar directa y la humedad.

Grupo etario:

Indicado como método anticonceptivo en mujeres en edad fértil entre 18-40 años.

No existe ninguna indicación relevante para el uso de Eloira/Asertia antes de la menarquia y no se ha estudiado en mujeres mayores de 65 años.

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
- Información para prescribir allegada mediante radicado No. 20181160423

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.

3.1.9 MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN

3.1.9.1 DROSPERA® 20

Expediente : 20077141
Radicado : 20181191603
Fecha : 19/09/2018
Interesado : Exeltis S.A.S.

Composición:

Cada tableta contiene 3mg de Drospirenona + 0.02mg de Etinilestradiol Micronizado

Forma farmacéutica:



Tableta

Indicaciones:
Anticonceptivo

Contraindicaciones:

Los anticonceptivos orales combinados (AOC) no se deben usar en presencia de cualquiera de las condiciones expuestas a continuación. Si cualquiera de estas condiciones apareciera por primera vez durante el uso de aoc, se debe suspender inmediatamente el producto.

- Presencia o antecedente de eventos tromboticos/tromboembolicos venosos o arteriales (p.ej. Trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar, infarto de miocardio) o de un accidente cerebrovascular.
- Presencia o antecedente de prodromos de una trombosis (p. Ej. Evento isquemico transitorio, angina de pecho).
- Un alto riesgo de trombosis arterial o venosa
- Antecedente de migraña con sintomas neurologicos focales.
- Diabetes mellitus con sintomas vasculares.
- Enfermedad hepatica severa, siempre que los valores de la funcion hepatica no se hayan normalizado.
- Insuficiencia renal severa o falla renal aguda.
- Presencia o antecedente de tumores hepaticos (benignos o malignos).
- Tumor maligno conocido o sospechado, influenciado por esteroides sexuales (p. Ej., de los organos genitales o las mamas).
- Sangrado vaginal de origen no diagnosticado.
- Embarazo conocido o sospechado.
- Hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los excipientes.

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 reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto versión02

Nueva dosificación:
Presentación sin Placebo



Tome un comprimido todos los días, con algo de agua si fuera necesario. Puede tomar los comprimidos con o sin alimentos, pero debe tomarlos cada día a la misma hora aproximadamente. Cada blister contiene 24 comprimidos.

Fase obligatoria (día 1 a día 24)

Empiece por el comprimido que tiene marcado el día de la semana de que se trate. Cuando se empieza a tomar Drospera, los comprimidos se deben tomar de forma ininterrumpida durante un mínimo de 24 días, tras los cuales puede:

- dejar de tomar comprimidos durante un intervalo de 4 días en el que comenzará su periodo menstrual, - o continuar tomando los comprimidos hasta un máximo de 120 días (vea la fase flexible), lo que retrasará el inicio de su periodo.

Fase flexible (día 25 a día 120)

Entre los días 25 al día 120, los comprimidos se pueden tomar de forma ininterrumpida durante un máximo de 120 días (momento en el que se habrán terminado todas las tiras incluidas en este envase). Dentro de este periodo, usted puede decidir si desea retrasar su periodo o iniciar el intervalo de 4 días sin comprimidos.

Si usted ha decidido continuar la toma de comprimidos durante 120 días, vaya directamente a los 4 días sin comprimidos, completando los 120 días de toma de comprimidos.

Su periodo comenzará en el intervalo de 4 días sin comprimidos. Normalmente esto ocasionará sangrado.

Si se produce un sangrado continuo (tres días consecutivos) en la fase flexible (días 25-120), es recomendable iniciar un intervalo de 4 días sin comprimidos, lo que inducirá el periodo. Este intervalo de 4 días sin comprimidos reducirá el número total de días con sangrado.

Intervalo sin comprimidos

El intervalo sin comprimidos nunca debe superar los 4 días de duración y solo debe iniciarse si se han estado tomando los comprimidos de forma ininterrumpida durante 24 días.

Durante el intervalo de 4 días sin comprimidos suele producirse sangrado y es posible que no haya terminado antes de iniciar el siguiente ciclo de comprimidos.

Después de cada intervalo de 4 días sin comprimidos se inicia un nuevo ciclo de toma de una duración mínima de 24 días y un máximo de 120 días. Tras la fase obligatoria



de 24 días de toma ininterrumpida de comprimidos, puede decidir iniciar o no un intervalo de 4 días sin comprimidos entre los días 25 y 120.

Se recomienda iniciar una nueva tira, que contiene 24 comprimidos, para cada fase obligatoria y después de un intervalo de 4 días sin comprimidos, para facilitar una correcta administración del producto.

Reglas generales de dosificación:

- Solo puede iniciarse un intervalo de 4 días sin comprimidos si se han estado tomando los comprimidos de forma ininterrumpida durante un mínimo de 24 días, es decir, tras completar la fase obligatoria.
- Después de un intervalo de 4 días sin comprimidos se iniciará una nueva fase obligatoria, por lo que deberán tomarse comprimidos de forma ininterrumpida durante un mínimo de 24 días antes de poder programar una nueva interrupción.

Preparación de las tiras del blíster

Para llevar un control de la toma diaria del anticonceptivo, cada envase de Drospera incluye tiras adhesivas que llevan impresos los días de la semana. Usted debe saber el día de la semana en el que va a tomar el primer comprimido.

Escoja la tira de la semana que empieza con el día en que toma el primer comprimido. Por ejemplo, si toma su primer comprimido un miércoles, utilice la tira que empieza con «MIE».

A continuación, tiene que pegar la tira semanal en la parte superior de la tira del blíster, donde se indica «Colocar la etiqueta aquí». Ahora tendrá un día marcado por encima de cada comprimido y podrá comprobar visualmente si ha tomado el comprimido. Las flechas indican el orden de toma de los comprimidos.

Si usa Drospera de este modo, también está protegida frente al embarazo durante los 4 días en los que no toma comprimidos.

Si tiene tiras del blíster sin acabar, puede tomar los comprimidos restantes durante la fase flexible. Elija una nueva tira semanal con el día de la semana en el que empieza a tomar los comprimidos restantes y colóquela encima del primer comprimido restante que vaya a tomar. Pegue la nueva tira semanal encima de la tira anterior. “Vea Preparación de las tiras del blíster”.

El nuevo envase deberá recetarse con suficiente antelación, es decir, antes de usar la última tira del envase para garantizar que usted no agota sus existencias de comprimidos



Presentación con Placebo

Cada blíster contiene 24 comprimidos activos de color rosa y 4 comprimidos blancos de placebo.

Los dos diferentes tipos de comprimidos coloreados de Drospera®20 están colocados en orden. Un envase contiene 28 comprimidos.

Tome un comprimido de Drospera®20 todos los días, con algo de agua si fuera necesario. Puede tomar los comprimidos con o sin comida, pero todos los días aproximadamente a la misma hora.

No confunda los comprimidos: tome un comprimido de color rosa cada día, durante los primeros 24 días, seguido de un comprimido de color blanco durante los últimos 4 días. Después debe comenzar la toma de un nuevo envase (24 comprimidos rosas y 4 blancos). De esta manera, no existe descanso entre dos envases.

Debido a la diferente composición de los comprimidos, es necesario que empiece con el primer comprimido situado en la esquina superior izquierda y después tome un comprimido cada día. Para mantener el orden, siga la dirección de las flechas del envase.

Preparación del blíster

Para ayudarle a seguir el orden de toma, cada envase de Drospera®20 incluye siete tiras adhesivas que llevan impresos los 7 días de la semana. Escoja la tira de la semana que empieza con el día en que toma el primer comprimido. Por ejemplo, si empieza en miércoles, pegue la que indica “Mi” como comprimido inicial.

Pegue la tira adhesiva de la semana en la parte superior del blíster donde indica “Ubique aquí el adhesivo según su día de inicio”, de forma que el primer día esté colocado por encima del comprimido marcado con “1”.

De esta manera, hay un día de la semana indicado por encima de cada comprimido y usted puede ver si ha tomado un comprimido determinado. Las flechas muestran el orden en el que se deben tomar los comprimidos.

Durante los 4 días en los que usted toma comprimidos blancos de placebo (días de placebo) debería tener lugar la menstruación (también llamada hemorragia por privación). Habitualmente la menstruación comienza el 2º ó 3er día después de haber tomado el último comprimido activo, de color rosa, de Drospera®20. Una vez que haya tomado el último comprimido de color blanco, debe comenzar el siguiente envase, aunque no haya finalizado el periodo. Esto significa que usted debería

Página 196 de 272

Acta No. 37 de 2018 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





comenzar cada envase el mismo día de la semana en que empezó el anterior, y que la menstruación debe tener lugar durante los mismos días todos los meses.

Nuevas contraindicaciones:

Los anticonceptivos orales combinados (AOC) no se deben usar en presencia de cualquiera de las condiciones expuestas a continuación; Si cualquiera de estas condiciones apareciera por primera vez durante el uso de AOC, se debe suspender inmediatamente el producto. Presencia o antecedente de eventos trombóticos/tromboembólicos venosos o arteriales (p.ej. trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar, infarto de miocardio) o de un accidente cerebrovascular. Presencia o antecedente de pródromos de una trombosis (p. ej. evento isquémico transitorio, angina de pecho). Un alto riesgo de trombosis arterial o venosa. Antecedente de migraña con síntomas neurológicos focales. Diabetes mellitus con síntomas vasculares. Enfermedad hepática severa, siempre que los valores de la función hepática no se hayan normalizado. Insuficiencia renal severa o falla renal aguda. Presencia o antecedente de tumores hepáticos (benignos o malignos). Tumor maligno conocido o sospechado, influenciado por esteroides sexuales (p. ej., de los órganos genitales o las mamas). Sangrado vaginal de origen no diagnosticado. Embarazo conocido o sospechado. Hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los excipientes.

No tome Drospera®20 si tiene hepatitis C y está tomando medicamentos que contienen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir.

Nuevas reacciones adversas:

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 usuarias):

- Depresión, nerviosismo, somnolencia
- Mareos, hormigueos y pinchazos,
- Migraña, venas varicosas, aumento de la presión arterial
- Dolor de estómago, vómitos, indigestión, gases intestinales, inflamación del estómago, diarrea
- Acné, picor, erupción cutánea
- Molestias y dolores, como dolor de espalda, dolor en las extremidades, calambres musculares
- Infección vaginal por hongos, dolor en la región abdominal inferior (pélvica), aumento de tamaño de las mamas, bultos benignos en las mamas, hemorragias uterino/vaginales (que suelen remitir a lo largo del tratamiento), secreción vaginal, sofocos, inflamación de la vagina (vaginitis), problemas con las reglas, reglas dolorosas, reglas más cortas, reglas abundantes, sequedad vaginal, frotis cervical anormal, pérdida de interés por el sexo
- Falta de energía, aumento de la sudoración, retención de líquidos
- Aumento de peso



- La depresión, la disminución del interés sexual y las migrañas son efectos adversos frecuentes asociados al uso de una pauta flexible de hasta 120 días.

Efectos adversos raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 usuarias):

- Coágulos sanguíneos nocivos en una vena o arteria, por ejemplo:
 - En una pierna o pie (es decir, TVP)
 - En un pulmón (es decir, EP)
- Infarto de miocardio
- accidente cerebrovascular
- Mini accidente cerebrovascular o síntomas temporales similares a un accidente cerebrovascular, conocidos como accidente isquémico transitorio (AIT)
- Coágulos sanguíneos en el hígado, estómago/intestino, riñones u ojos
- Cándida (una infección por hongos)
- Anemia, aumento del número de plaquetas en la sangre.
- Reacción alérgica.
- Trastorno hormonal (endocrino)
- Aumento del apetito, pérdida del apetito, concentración de potasio en la sangre anormalmente elevada, concentración de sodio en la sangre anormalmente baja
- Incapacidad para experimentar un orgasmo, insomnio
- Vértigo, temblores
- Trastornos oculares, como inflamación de los párpados, sequedad ocular
- Frecuencia del corazón inusualmente rápida.
- Inflamación de una vena, sangrado nasal, desvanecimiento
- Aumento de tamaño del abdomen, trastorno intestinal, sensación de flatulencia, hernia gástrica, infección de la boca por hongos, estreñimiento, sequedad de la boca.
- Dolor en los conductos biliares o vesícula biliar, inflamación de la vesícula biliar.
- Manchas pardo-amarillentas en la piel, inflamación de la piel con hinchazones, crecimiento excesivo del pelo, trastornos de la piel por fotosensibilidad, nódulos de la piel.
- Relaciones sexuales difíciles o dolorosas, inflamación de la vagina (vulvovaginitis), hemorragias después de las relaciones sexuales, hemorragias por privación, quiste en las mamas, aumento del número de células mamarias (hiperplasia), bultos malignos en las mamas, crecimiento anormal de la superficie de la mucosa del cuello del útero, encogimiento o pérdida del recubrimiento del útero, quistes en los ovarios, aumento de tamaño del útero
- Malestar
- Pérdida de peso

También se han comunicado los siguientes efectos adversos, pero su frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles: hipersensibilidad, eritema multiforme (erupción cutánea con rojece en forma de diana o úlceras).

Página 198 de 272

Acta No. 37 de 2018 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Nuevas interacciones:

Uso de Drospera®20 con otros medicamentos

Comunique a su médico en todo momento sobre los medicamentos o preparados a base de hierbas que esté tomando. También informe a cualquier otro médico o dentista que le recete otro medicamento (o a su farmacéutico) de que usa Drospera®20. Ellos pueden indicarle si usted necesita tomar precauciones anticonceptivas adicionales (p.ej. preservativos) y, si es así, durante cuánto tiempo.

- Algunos medicamentos pueden provocar que Drospera®20 pierda efecto anticonceptivo, o pueden causar sangrados inesperados. Esto puede ocurrir con medicamentos utilizados en el tratamiento de:
 - la epilepsia (p.ej. primidona, fenitoína, barbitúricos, carbamazepina, oxcarbazepina),
 - la tuberculosis (p.ej. ejemplo, rifampicina),
 - la infección por VIH (ritonavir, nevirapina) u otras infecciones (antibióticos como griseofulvina, penicilina, tetraciclina),
 - la presión alta en los vasos sanguíneos de los pulmones (bosentán).
- No utilice Drospera®20 si usted tiene Hepatitis C y está tomando medicamentos que contienen ombitasvir/paritaprevor/ritonavir y dasabuvir, se pueden producir aumentos en los resultados de pruebas hepáticas (aumento de la enzima hepática ALT).

Su médico le prescribirá otro tipo de anticonceptivo antes de comenzar el tratamiento con estos medicamentos.

Drospera®20 se puede volver a usar aproximadamente 2 semanas después de la finalización de este tratamiento. Consulte la sección “No utilice Drospera®20 si usted tiene Hepatitis C y está tomando medicamentos que contienen ombitasvir/paritaprevor/ritonavir y dasabuvir, se pueden producir aumentos en los resultados de pruebas hepáticas (aumento de la enzima hepática ALT).

Su médico le prescribirá otro tipo de anticonceptivo antes de comenzar el tratamiento con estos medicamentos.

Drospera®20 se puede volver a usar aproximadamente 2 semanas después de la finalización de este tratamiento. Consulte la sección “No utilice Drospera®20”

Infección por virus de la Hepatitis C (los llamados inhibidores de proteasa e inhibidores no nucleósidos de transcriptasa inversa como ritonavir, nevirapina,



efivarens) o infecciones fúngicas (griseofulvina, ketoconazol) o artritis, artrosis (etoricoxib)

- Los preparados a base de hierba de San Juan.
- Drospera®20 puede influir en el efecto de otros medicamentos, p.ej.
- Medicamentos que contienen ciclosporina,
- El antiepiléptico lamotrigina (puede llevar a un aumento de la frecuencia de convulsiones).
- Teofilina (utilizado para tratar problemas respiratorios)
- Tizanidina (utilizado para tratar el dolor muscular y/o los calambres musculares)

Consulte a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento.

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

- Modificación de dosificación
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto versión02

Nueva dosificación:

Presentación sin Placebo

Tome un comprimido todos los días, con algo de agua si fuera necesario. Puede tomar los comprimidos con o sin alimentos, pero debe tomarlos cada día a la misma hora aproximadamente. Cada blister contiene 24 comprimidos.

Fase obligatoria (día 1 a día 24)

Empiece por el comprimido que tiene marcado el día de la semana de que se trate. Cuando se empieza a tomar Drospera, los comprimidos se deben tomar de forma ininterrumpida durante un mínimo de 24 días, tras los cuales puede:

- dejar de tomar comprimidos durante un intervalo de 4 días en el que comenzará su periodo menstrual, - o continuar tomando los comprimidos hasta un máximo de 120 días (vea la fase flexible), lo que retrasará el inicio de su periodo.

Fase flexible (día 25 a día 120)

Entre los días 25 al día 120, los comprimidos se pueden tomar de forma ininterrumpida durante un máximo de 120 días (momento en el que se habrán terminado todas las tiras incluidas en este envase). Dentro de este periodo,

Página 200 de 272

Acta No. 37 de 2018 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





usted puede decidir si desea retrasar su periodo o iniciar el intervalo de 4 días sin comprimidos.

Si usted ha decidido continuar la toma de comprimidos durante 120 días, vaya directamente a los 4 días sin comprimidos, completando los 120 días de toma de comprimidos.

Su periodo comenzará en el intervalo de 4 días sin comprimidos. Normalmente esto ocasionará sangrado.

Si se produce un sangrado continuo (tres días consecutivos) en la fase flexible (días 25-120), es recomendable iniciar un intervalo de 4 días sin comprimidos, lo que inducirá el periodo. Este intervalo de 4 días sin comprimidos reducirá el número total de días con sangrado.

Intervalo sin comprimidos

El intervalo sin comprimidos nunca debe superar los 4 días de duración y solo debe iniciarse si se han estado tomando los comprimidos de forma ininterrumpida durante 24 días.

Durante el intervalo de 4 días sin comprimidos suele producirse sangrado y es posible que no haya terminado antes de iniciar el siguiente ciclo de comprimidos.

Después de cada intervalo de 4 días sin comprimidos se inicia un nuevo ciclo de toma de una duración mínima de 24 días y un máximo de 120 días. Tras la fase obligatoria de 24 días de toma ininterrumpida de comprimidos, puede decidir iniciar o no un intervalo de 4 días sin comprimidos entre los días 25 y 120.

Se recomienda iniciar una nueva tira, que contiene 24 comprimidos, para cada fase obligatoria y después de un intervalo de 4 días sin comprimidos, para facilitar una correcta administración del producto.

Reglas generales de dosificación:

- Solo puede iniciarse un intervalo de 4 días sin comprimidos si se han estado tomando los comprimidos de forma ininterrumpida durante un mínimo de 24 días, es decir, tras completar la fase obligatoria.
- Después de un intervalo de 4 días sin comprimidos se iniciará una nueva fase obligatoria, por lo que deberán tomarse comprimidos de forma ininterrumpida



durante un mínimo de 24 días antes de poder programar una nueva interrupción.

Preparación de las tiras del blíster

Para llevar un control de la toma diaria del anticonceptivo, cada envase de Drospera incluye tiras adhesivas que llevan impresos los días de la semana. Usted debe saber el día de la semana en el que va a tomar el primer comprimido.

Escoja la tira de la semana que empieza con el día en que toma el primer comprimido. Por ejemplo, si toma su primer comprimido un miércoles, utilice la tira que empieza con «MIE».

A continuación, tiene que pegar la tira semanal en la parte superior de la tira del blíster, donde se indica «Colocar la etiqueta aquí». Ahora tendrá un día marcado por encima de cada comprimido y podrá comprobar visualmente si ha tomado el comprimido. Las flechas indican el orden de toma de los comprimidos.

Si usa Drospera de este modo, también está protegida frente al embarazo durante los 4 días en los que no toma comprimidos.

Si tiene tiras del blíster sin acabar, puede tomar los comprimidos restantes durante la fase flexible. Elija una nueva tira semanal con el día de la semana en el que empieza a tomar los comprimidos restantes y colóquela encima del primer comprimido restante que vaya a tomar. Pegue la nueva tira semanal encima de la tira anterior. “Vea Preparación de las tiras del blíster”.

El nuevo envase deberá recetarse con suficiente antelación, es decir, antes de usar la última tira del envase para garantizar que usted no agota sus existencias de comprimidos

Presentación con Placebo

Cada blíster contiene 24 comprimidos activos de color rosa y 4 comprimidos blancos de placebo.

Los dos diferentes tipos de comprimidos coloreados de Drospera®20 están colocados en orden. Un envase contiene 28 comprimidos.

Tome un comprimido de Drospera®20 todos los días, con algo de agua si fuera necesario. Puede tomar los comprimidos con o sin comida, pero todos los días aproximadamente a la misma hora.



No confunda los comprimidos: tome un comprimido de color rosa cada día, durante los primeros 24 días, seguido de un comprimido de color blanco durante los últimos 4 días. Después debe comenzar la toma de un nuevo envase (24 comprimidos rosas y 4 blancos). De esta manera, no existe descanso entre dos envases.

Debido a la diferente composición de los comprimidos, es necesario que empiece con el primer comprimido situado en la esquina superior izquierda y después tome un comprimido cada día. Para mantener el orden, siga la dirección de las flechas del envase.

Preparación del blíster

Para ayudarle a seguir el orden de toma, cada envase de Drospera®20 incluye siete tiras adhesivas que llevan impresos los 7 días de la semana. Escoja la tira de la semana que empieza con el día en que toma el primer comprimido. Por ejemplo, si empieza en miércoles, pegue la que indica “Mi” como comprimido inicial.

Pegue la tira adhesiva de la semana en la parte superior del blíster donde indica “Ubique aquí el adhesivo según su día de inicio”, de forma que el primer día esté colocado por encima del comprimido marcado con “1”.

De esta manera, hay un día de la semana indicado por encima de cada comprimido y usted puede ver si ha tomado un comprimido determinado. Las flechas muestran el orden en el que se deben tomar los comprimidos.

Durante los 4 días en los que usted toma comprimidos blancos de placebo (días de placebo) debería tener lugar la menstruación (también llamada hemorragia por privación). Habitualmente la menstruación comienza el 2º ó 3er día después de haber tomado el último comprimido activo, de color rosa, de Drospera®20. Una vez que haya tomado el último comprimido de color blanco, debe comenzar el siguiente envase, aunque no haya finalizado el periodo. Esto significa que usted debería comenzar cada envase el mismo día de la semana en que empezó el anterior, y que la menstruación debe tener lugar durante los mismos días todos los meses.

Nuevas contraindicaciones:

Los anticonceptivos orales combinados (AOC) no se deben usar en presencia de cualquiera de las condiciones expuestas a continuación; Si cualquiera de estas condiciones apareciera por primera vez durante el uso de AOC, se debe suspender inmediatamente el producto. Presencia o antecedente de eventos trombóticos/ tromboembólicos venosos o arteriales (p.ej. trombosis venosa



profunda, embolismo pulmonar, infarto de miocardio) o de un accidente cerebrovascular. Presencia o antecedente de pródromos de una trombosis (p. ej. evento isquémico transitorio, angina de pecho). Un alto riesgo de trombosis arterial o venosa. Antecedente de migraña con síntomas neurológicos focales. Diabetes mellitus con síntomas vasculares. Enfermedad hepática severa, siempre que los valores de la función hepática no se hayan normalizado. Insuficiencia renal severa o falla renal aguda. Presencia o antecedente de tumores hepáticos (benignos o malignos). Tumor maligno conocido o sospechado, influenciado por esteroides sexuales (p. ej., de los órganos genitales o las mamas). Sangrado vaginal de origen no diagnosticado. Embarazo conocido o sospechado. Hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los excipientes.

No tome Drospera®20 si tiene hepatitis C y está tomando medicamentos que contienen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir.

Nuevas reacciones adversas:

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 usuarias):

- Depresión, nerviosismo, somnolencia
- Mareos, hormigueos y pinchazos,
- Migraña, venas varicosas, aumento de la presión arterial
- Dolor de estómago, vómitos, indigestión, gases intestinales, inflamación del estómago, diarrea
- Acné, picor, erupción cutánea
- Molestias y dolores, como dolor de espalda, dolor en las extremidades, calambres musculares
- Infección vaginal por hongos, dolor en la región abdominal inferior (pélvica), aumento de tamaño de las mamas, bultos benignos en las mamas, hemorragias uterino/vaginales (que suelen remitir a lo largo del tratamiento), secreción vaginal, sofocos, inflamación de la vagina (vaginitis), problemas con las reglas, reglas dolorosas, reglas más cortas, reglas abundantes, sequedad vaginal, frotis cervical anormal, pérdida de interés por el sexo
- Falta de energía, aumento de la sudoración, retención de líquidos
- Aumento de peso
- La depresión, la disminución del interés sexual y las migrañas son efectos adversos frecuentes asociados al uso de una pauta flexible de hasta 120 días.

Efectos adversos raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 usuarias):

- Coágulos sanguíneos nocivos en una vena o arteria, por ejemplo:

Página 204 de 272

Acta No. 37 de 2018 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

- En una pierna o pie (es decir, TVP)
- En un pulmón (es decir, EP)
- Infarto de miocardio
- accidente cerebrovascular
- Mini accidente cerebrovascular o síntomas temporales similares a un accidente cerebrovascular, conocidos como accidente isquémico transitorio (AIT)
- Coágulos sanguíneos en el hígado, estómago/intestino, riñones u ojos
- Cándida (una infección por hongos)
- Anemia, aumento del número de plaquetas en la sangre.
- Reacción alérgica.
- Trastorno hormonal (endocrino)
- Aumento del apetito, pérdida del apetito, concentración de potasio en la sangre anormalmente elevada, concentración de sodio en la sangre anormalmente baja
- Incapacidad para experimentar un orgasmo, insomnio
- Vértigo, temblores
- Trastornos oculares, como inflamación de los párpados, sequedad ocular
- Frecuencia del corazón inusualmente rápida.
- Inflamación de una vena, sangrado nasal, desvanecimiento
- Aumento de tamaño del abdomen, trastorno intestinal, sensación de flatulencia, hernia gástrica, infección de la boca por hongos, estreñimiento, sequedad de la boca.
- Dolor en los conductos biliares o vesícula biliar, inflamación de la vesícula biliar.
- Manchas pardo-amarillentas en la piel, inflamación de la piel con hinchazones, crecimiento excesivo del pelo, trastornos de la piel por fotosensibilidad, nódulos de la piel.
- Relaciones sexuales difíciles o dolorosas, inflamación de la vagina (vulvovaginitis), hemorragias después de las relaciones sexuales, hemorragias por privación, quiste en las mamas, aumento del número de células mamarias (hiperplasia), bultos malignos en las mamas, crecimiento anormal de la superficie de la mucosa del cuello del útero, encogimiento o pérdida del recubrimiento del útero, quistes en los ovarios, aumento de tamaño del útero
- Malestar
- Pérdida de peso

También se han comunicado los siguientes efectos adversos, pero su frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles: hipersensibilidad, eritema multiforme (erupción cutánea con rojece en forma de diana o úlceras).

Página 205 de 272

Acta No. 37 de 2018 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Nuevas interacciones:

Uso de Drospiera®20 con otros medicamentos

Comuníquese a su médico en todo momento sobre los medicamentos o preparados a base de hierbas que esté tomando. También informe a cualquier otro médico o dentista que le recete otro medicamento (o a su farmacéutico) de que usa Drospiera®20. Ellos pueden indicarle si usted necesita tomar precauciones anticonceptivas adicionales (p.ej. preservativos) y, si es así, durante cuánto tiempo.

- **Algunos medicamentos pueden provocar que Drospiera®20 pierda efecto anticonceptivo, o pueden causar sangrados inesperados. Esto puede ocurrir con medicamentos utilizados en el tratamiento de:**
 - **la epilepsia (p.ej. primidona, fenitoína, barbitúricos, carbamazepina, oxcarbazepina),**
 - **la tuberculosis (p.ej. ejemplo, rifampicina),**
 - **la infección por VIH (ritonavir, nevirapina) u otras infecciones (antibióticos como griseofulvina, penicilina, tetraciclina),**
 - **la presión alta en los vasos sanguíneos de los pulmones (bosentán).**
- **No utilice Drospiera®20 si usted tiene Hepatitis C y está tomando medicamentos que contienen ombitasvir/paritaprevor/ritonavir y dasabuvir, se pueden producir aumentos en los resultados de pruebas hepáticas (aumento de la enzima hepática ALT).**

Su médico le prescribirá otro tipo de anticonceptivo antes de comenzar el tratamiento con estos medicamentos.

Drospiera®20 se puede volver a usar aproximadamente 2 semanas después de la finalización de este tratamiento. Consulte la sección “No utilice Drospiera®20 si usted tiene Hepatitis C y está tomando medicamentos que contienen ombitasvir/paritaprevor/ritonavir y dasabuvir, se pueden producir aumentos en los resultados de pruebas hepáticas (aumento de la enzima hepática ALT).

Su médico le prescribirá otro tipo de anticonceptivo antes de comenzar el tratamiento con estos medicamentos.

Drospiera®20 se puede volver a usar aproximadamente 2 semanas después de la finalización de este tratamiento. Consulte la sección “No utilice Drospiera®20”

Página 206 de 272

Acta No. 37 de 2018 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Infección por virus de la Hepatitis C (los llamados inhibidores de proteasa e inhibidores no nucleósidos de transcriptasa inversa como ritonavir, nevirapina, efivarens) o infecciones fúngicas (griseofulvina, ketoconazol) o artritis, artrosis (etoricoxib)

- Los preparados a base de hierba de San Juan.
- Drospera®20 puede influir en el efecto de otros medicamentos, p.ej.
- Medicamentos que contienen ciclosporina,
- El antiepiléptico lamotrigina (puede llevar a un aumento de la frecuencia de convulsiones).
- Teofilina (utilizado para tratar problemas respiratorios)
- Tizanidina (utilizado para tratar el dolor muscular y/o los calambres musculares)

Consulte a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento.

3.1.9.2 BIOFIL®

Expediente : 19976869
Radicado : 20181193082
Fecha : 21/09/2018
Interesado : Laboratorios Biopas S.A

Composición:

Cada aplicador contiene 5g de que contiene 225mg de Acido Lactico

Forma farmacéutica:

Gel vaginal

Indicaciones:

Restaurar la presencia del ácido láctico en la vagina. Esto se logra brindando ácido láctico, que disminuye el ph y así se crea un mejor medio para las bacterias del ácido láctico que están normalmente presentes en la vagina.

Contraindicaciones:

Comisión revisora de medicamentos todavia no le ha asignado contraindicaciones.



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, precauciones y advertencias
- Modificación de interacciones
- Inserto versiónv.02 May2018

Nueva dosificación:

Biofil es un gel natural de administración intravaginal, debe ser aplicado por la noche en posición acostada. Cada tubo corresponde a una única aplicación.

1. Romper la extremidad de la cánula girando la aleta.
2. Introducir el aplicador dentro de la vagina, estando en posición acostada.
3. Presionar el aplicador hasta administrar la totalidad del producto, retirar y desechar.

Posología	
Para el alivio de los síntomas de la vaginosis bacteriana, tales como olor desagradable, secreción anormal e incomodidad	Usar 1 aplicador al día, durante 7 días.
Mantenimiento	
Para el mantenimiento del pH vaginal normal después de la menstruación y/o después de tratamiento antibiótico, o si nota recurrencia de los síntomas, puede usar Biofil para restaurar el pH normal y la flora vaginal.	Repita la dosis de una aplicación diariamente durante 7 días.

Se aconseja la utilización de protectores diarios (panti) durante el tratamiento

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones y advertencias:

Infecciones vaginales y procesos inflamatorios no definidos. No usar si el aplicador se encuentra dañado. No utilice si el aplicador ha pasado su fecha de caducidad. Mantener fuera del alcance de los niños. No debe ingerirse.

Precauciones:

Biofil es seguro durante el embarazo, sin embargo, usted debe consultar a su médico si cree que puede tener una infección vaginal durante embarazo. Evite el uso de Biofil si quiere quedar en embarazo (debido a su acidez).

Nuevas interacciones:

Con el fin de evitar eventuales interacciones con medicamentos es necesario advertir a su médico acerca de la existencia de otros tratamientos locales; desaconsejándose el uso de preservativos, espermicidas o diafragmas durante la administración de Biofil.

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

- Modificación de dosificación
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias
- Modificación de interacciones
- Inserto versión v.02 May 2018

Nueva dosificación:

Biofil es un gel natural de administración intravaginal, debe ser aplicado por la noche en posición acostada. Cada tubo corresponde a una única aplicación.

1. Romper la extremidad de la cánula girando la aleta.
2. Introducir el aplicador dentro de la vagina, estando en posición acostada.
3. Presionar el aplicador hasta administrar la totalidad del producto, retirar y desechar.

Posología	
Para el alivio de los síntomas de la vaginosis bacteriana, tales como olor desagradable, secreción anormal e incomodidad	Usar 1 aplicador al día, durante 7 días.
Mantenimiento	
Para el mantenimiento del pH vaginal normal después de la menstruación y/o después de tratamiento antibiótico, o si nota recurrencia de los síntomas, puede usar Biofil para restaurar el pH normal y la flora vaginal.	Repita la dosis de una aplicación diariamente durante 7 días.

Se aconseja la utilización de protectores diarios (panti) durante el tratamiento

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones y advertencias:



Infecciones vaginales y procesos inflamatorios no definidos. No usar si el aplicador se encuentra dañado. No utilice si el aplicador ha pasado su fecha de caducidad. Mantener fuera del alcance de los niños. No debe ingerirse.

Precauciones:

Biofil es seguro durante el embarazo, sin embargo, usted debe consultar a su médico si cree que puede tener una infección vaginal durante embarazo. Evite el uso de Biofil si quiere quedar en embarazo (debido a su acidez).

Nuevas interacciones:

Con el fin de evitar eventuales interacciones con medicamentos es necesario advertir a su médico acerca de la existencia de otros tratamientos locales; desaconsejándose el uso de preservativos, espermicidas o diafragmas durante la administración de Biofil.

3.1.9.3 KUVAN® 100 MG

Expediente : 20020778
Radicado : 20181197393
Fecha : 26/09/2018
Interesado : BioMarin Colombia S.A.S.

Composición:

Cada comprimido contiene 100mg de Dihidrocloruro De Sapropterina

Forma farmacéutica:

Comprimido

Indicaciones:

Está indicado para reducir la concentración de fenilalanina (PHE) en sangre en pacientes con hiperfenilalaninemia (HPA) debido a fenilcetonuria (PKU) que responde a tetrahidrobiopterina (bh4). Kuvan se debe usar en conjunto con una dieta restringida en fenilalanina

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o alguno de los excipientes. Advertencias, precauciones especiales de empleo: los pacientes tratados con kuvan deben continuar con una dieta restrictiva en fenilalanina y someterse a evaluación clínica regular (como monitorización de fenilalanina y tirosina en sangre, ingesta de nutrientes y desarrollo psicomotriz). La alteración mantenida o recurrente de la vía metabólica de la fenilalanina-tirosina-dihidroxi-L- fenilalanina (dopa) puede producir una deficiencia en las proteínas corporales y en la síntesis de neurotransmisores. Una

Página 210 de 272

Acta No. 37 de 2018 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



exposición prolongada a niveles bajos de fenilalanina y tirosina en la infancia se ha asociado a alteraciones en el desarrollo neurológico. Durante el tratamiento con kuan, es necesario un control activo de la ingesta de fenilalanina y del total de proteínas para garantizar un control adecuado de los niveles plasmáticos de fenilalanina tirosina así como un equilibrio nutricional. Se recomienda consultar con el médico en caso de enfermedad concomitante puesto que los niveles plasmáticos de fenilalanina pueden aumentar. Los datos sobre el uso a largo plazo de kuan son limitados. Se recomienda precaución al usar sapropterina en pacientes con predisposición a convulsiones. En estos pacientes se han notificado reacciones adversas de convulsiones y exacerbación de las mismas. Sapropterina se debe utilizar con precaución en pacientes que reciben simultáneamente levodopa, puesto que el tratamiento combinado puede causar un aumento de la excitabilidad y la irritabilidad poblaciones especiales: kuan no se ha estudiado específicamente en pacientes pediátricos menores de 4 años. No se han establecido la seguridad y la eficacia de kuan en pacientes mayores de 65 años de edad (pacientes de edad avanzada). La prescripción de kuan a pacientes de edad avanzada se debe realizar con precaución. No se han evaluado la seguridad y la eficacia de kuan en pacientes con insuficiencia renal o hepática."

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 y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto versión 092018
- Información para prescribir versión 092018

Nueva dosificación:

Determinación de la respuesta

La respuesta a Kuan no se puede predeterminar con precisión con análisis de laboratorio únicamente (p. ej., análisis molecular), solo se puede determinar mediante una prueba de respuesta a Kuan. La respuesta a Kuan viene determinada por una reducción de la fenilalanina plasmática. Los niveles de fenilalanina en sangre se deben medir antes de iniciar Kuan y tras una semana de administración con la dosis inicial recomendada de Kuan.



Una respuesta satisfactoria se define como reducción en los niveles plasmáticos de fenilalanina $\geq 30\%$ o alcanzar los objetivos terapéuticos de fenilalanina plasmática definidos para un paciente individual por el médico que lo trata. Los pacientes en los que no se logra este nivel de respuesta en el mes de prueba con Kuvan 20 mg/Kg/día, deben considerarse como no respondedores y estos pacientes no deben tratarse con Kuvan y debe suspenderse la administración de Kuvan.

Kuvan puede causar niveles bajos de fenilalanina en sangre. Una exposición prolongada a niveles bajos de fenilalanina y tirosina en la infancia se ha asociado a daños en el desarrollo neurológico. Durante el tratamiento con Kuvan, es necesario un control activo de la ingesta de fenilalanina y del total de proteínas para garantizar un control adecuado de los niveles plasmáticos de fenilalanina tirosina así como un equilibrio nutricional.

Se notificaron gastritis y esofagitis como reacciones adversas graves. Se sugiere el monitoreo de los pacientes en busca de signos y síntomas de estas enfermedades.

Nuevas reacciones adversas:
Información adicional

Efecto rebote, definido como un aumento en los niveles plasmáticos de fenilalanina por encima de los niveles existentes antes del tratamiento, puede aparecer tras la interrupción del tratamiento.

Casos de reacciones de hipersensibilidad (incluidas reacciones alérgicas graves y erupción cutánea), dispepsia, gastritis, náuseas, dolor esofágico, esofagitis, dolor orofaríngeo y faringitis han sido observados en el escenario posterior a su comercialización.

Nuevas interacciones:

Interacciones del medicamento

En voluntarios saludables, la administración de una dosis única de Kuvan en la dosis terapéutica máxima de 20 mg/Kg no tuvo ningún efecto en la farmacocinética de una dosis única de digoxina (sustrato de P-gp) administrada de forma concomitante.

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

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de precauciones y advertencias**



- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto versión 092018
- Información para prescribir versión 092018

Nueva dosificación:

Determinación de la respuesta

La respuesta a Kuvan no se puede predeterminar con precisión con análisis de laboratorio únicamente (p. ej., análisis molecular), solo se puede determinar mediante una prueba de respuesta a Kuvan. La respuesta a Kuvan viene determinada por una reducción de la fenilalanina plasmática. Los niveles de fenilalanina en sangre se deben medir antes de iniciar Kuvan y tras una semana de administración con la dosis inicial recomendada de Kuvan.

Una respuesta satisfactoria se define como reducción en los niveles plasmáticos de fenilalanina $\geq 30\%$ o alcanzar los objetivos terapéuticos de fenilalanina plasmática definidos para un paciente individual por el médico que lo trata. Los pacientes en los que no se logra este nivel de respuesta en el mes de prueba con Kuvan 20 mg/Kg/día, deben considerarse como no respondedores y estos pacientes no deben tratarse con Kuvan y debe suspenderse la administración de Kuvan.

Kuvan puede causar niveles bajos de fenilalanina en sangre. Una exposición prolongada a niveles bajos de fenilalanina y tirosina en la infancia se ha asociado a daños en el desarrollo neurológico. Durante el tratamiento con Kuvan, es necesario un control activo de la ingesta de fenilalanina y del total de proteínas para garantizar un control adecuado de los niveles plasmáticos de fenilalanina tirosina así como un equilibrio nutricional.

Se notificaron gastritis y esofagitis como reacciones adversas graves. Se sugiere el monitoreo de los pacientes en busca de signos y síntomas de estas enfermedades.

Nuevas reacciones adversas: Información adicional

Efecto rebote, definido como un aumento en los niveles plasmáticos de fenilalanina por encima de los niveles existentes antes del tratamiento, puede aparecer tras la interrupción del tratamiento.



Casos de reacciones de hipersensibilidad (incluidas reacciones alérgicas graves y erupción cutánea), dispepsia, gastritis, náuseas, dolor esofágico, esofagitis, dolor orofaríngeo y faringitis han sido observados en el escenario posterior a su comercialización.

Nuevas interacciones:

Interacciones del medicamento

En voluntarios saludables, la administración de una dosis única de Kuvan en la dosis terapéutica máxima de 20 mg/Kg no tuvo ningún efecto en la farmacocinética de una dosis única de digoxina (sustrato de P-gp) administrada de forma concomitante.

**3.1.9.4 SIMPONI® SOLUCIÓN INYECTABLE 50MG
SIMPONI® IV**

Expediente : 20018951 / 20069677
Radicado : 20181198338 / 20181198343
Fecha : 27/09/2018
Interesado : Janssen Cilag S.A.

Composición:

Cada 0.5mL contiene 50mg de Golimumab
Cada 4mL contiene 50mg de Golimumab

Forma farmacéutica:

Solución Inyectable

Indicaciones:

Artritis reumatoide (ar)

Simpsoni®, mediante administración subcutánea (sc), en combinación con metotrexato (mtx), está indicado para el tratamiento de artritis reumatoide activa, en pacientes adultos cuando la respuesta a los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (fames), incluido el mtx, ha sido inadecuada. Inhibición de la progresión del daño estructural.

Simpsoni® iv, mediante administración intravenosa (iv), en combinación con metotrexato (mtx), está indicado para el tratamiento de artritis reumatoide activa, en pacientes adultos cuando la respuesta a los fármacos antirreumáticos modificadores

Página 214 de 272

Acta No. 37 de 2018 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





de la enfermedad (fames), incluido el mtx, ha sido inadecuada. Inhibición de la progresión del daño estructural.

Artritis psoriásica (aps)

Simponi®, mediante administración subcutánea, en combinación con mtx, está indicado para el tratamiento de artritis psoriásica activa, en pacientes adultos cuando la respuesta al tratamiento previo con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (fames), no ha sido adecuada. Inhibición de la progresión del daño estructural.

Simponi® iv, mediante administración intravenosa, solo o en combinación con mtx, está indicado para:

- ☐ reducir los signos y síntomas
- ☐ mejorar la función física
- ☐ inhibir la progresión del daño estructural
- ☐ mejorar la entesitis y la dactilitis
- ☐ mejorar la psoriasis y la enfermedad de psoriasis en uñas
- ☐ mejorar la calidad de vida relacionada con la salud de pacientes adultos con artritis psoriásica activa.

Espondilitis anquilosante (ea)

Simponi®, mediante administración subcutánea, está indicado para el tratamiento de la espondilitis anquilosante activa, en pacientes adultos que han respondido de forma inadecuada al tratamiento convencional.

Simponi® iv, mediante administración intravenosa, está indicado para:

- ☐ reducir los signos y síntomas
- ☐ mejorar la función física
- ☐ mejorar el rango de movimiento
- ☐ mejorar la calidad de vida relacionada con la salud de pacientes adultos con espondilitis anquilosante activa.

Espondiloartritis axial no radiográfica (nr axial spa)

Simponi®, mediante administración subcutánea, está indicado en pacientes adultos con espondiloartritis axial activa no radiográfica severa con signos objetivos de inflamación, como se indica por la evidencia de proteína c-reactiva (pcr) elevada y/o

resonancia magnética (mri), que han tenido una respuesta inadecuada a, o son intolerantes a, medicamentos antiinflamatorios no esteroides (aines).

Colitis ulcerativa (cu)

Simponi®, mediante administración subcutánea, está indicado para el tratamiento de colitis ulcerativa activa, de moderada a severa, en pacientes adultos que han respondido en forma inadecuada al tratamiento convencional.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. No se recomienda el uso en mujeres embarazadas y en lactancia. Niños menores de 18 años. Precauciones: infecciones: tuberculosis, reactivación del virus de la hepatitis b. Neoplasias y trastornos linfoproliferativos, neoplasias pediátricas, linfoma y leucemia, neoplasias distintas al linfoma, insuficiencia cardíaca congestiva, trastornos neurológicos (pacientes con trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central o periférico), reacciones hematológicas, administración concomitante con anakinra y abatacept, vacunas, reacciones alérgicas. Advertencias: cuando se cambia de un medicamento biológico a otro, los pacientes deben ser monitorizados para detectar signos de infección. Sensibilidad al látex. Reacciones de hipersensibilidad.

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

- Modificación de dosificación
- Inserto versión Enero 22, 2018
- Información para prescribir Versión Enero 22, 2018

Nueva dosificación:

Colitis ulcerativa

Pacientes con peso corporal menor de 80 Kg

Administrar inicialmente 200 mg de SIMPONI®, mediante administración subcutánea, seguidos por 100 mg en la semana 2. Los pacientes que tienen una respuesta adecuada deben recibir 50 mg en la semana 6 y posteriormente cada 4 semanas. Los pacientes que tienen una respuesta inadecuada se pueden beneficiar de continuar con 100 mg en la semana 6 y posteriormente cada 4 semanas.

Pacientes con peso corporal mayor de 80 Kg



200 mg de SIMPONI®, mediante administración subcutánea en la semana 0, seguido por 100 mg en la semana 2, y posteriormente 100 mg cada 4 semanas.

Durante el tratamiento de mantenimiento, los corticosteroides se pueden reducir de acuerdo con las guías de la práctica clínica.

Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica se alcanza generalmente dentro de la semana 12 a la 14 de tratamiento (después de 4 dosis). La continuación del tratamiento debe ser reconsiderada en pacientes que no muestran evidencia de beneficio terapéutico dentro de este período de tiempo.

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

- Modificación de dosificación
- Inserto versión Enero 22, 2018
- Información para prescribir Versión Enero 22, 2018

Nueva dosificación: Colitis ulcerativa

Pacientes con peso corporal menor de 80 Kg

Administrar inicialmente 200 mg de SIMPONI®, mediante administración subcutánea, seguidos por 100 mg en la semana 2. Los pacientes que tienen una respuesta adecuada deben recibir 50 mg en la semana 6 y posteriormente cada 4 semanas. Los pacientes que tienen una respuesta inadecuada se pueden beneficiar de continuar con 100 mg en la semana 6 y posteriormente cada 4 semanas.

Pacientes con peso corporal mayor de 80 Kg

200 mg de SIMPONI®, mediante administración subcutánea en la semana 0, seguido por 100 mg en la semana 2, y posteriormente 100 mg cada 4 semanas.

Durante el tratamiento de mantenimiento, los corticosteroides se pueden reducir de acuerdo con las guías de la práctica clínica.

Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica se alcanza generalmente dentro de la semana 12 a la 14 de tratamiento (después de 4 dosis). La continuación del tratamiento debe ser reconsiderada en pacientes



que no muestran evidencia de beneficio terapéutico dentro de este período de tiempo.

3.1.9.5 PROCTO-GLYVENOL CREMA PROCTO - GLYVENOL® SUPOSITORIOS

Expediente : 22916 / 227028
Radicado : 20181198029 / 20181198032
Fecha : 27/09/2018
Interesado : Glaxosmithkline Consumer Health Care Colombia S.A.S.

Composición:

Cada 100g de crema contiene 5g de Glucoforanosido (Tribenosido) + 2.12g de Lidocaina Clorhidrato (Equivalente A 2 G De Lidocaina Anhidra)
Cada supositorio contiene 400mg de Tribenosido + 40mg de Lidocaina

Forma farmacéutica:

Crema tópica
Supositorio

Indicaciones:

Coadyuvante en el tratamiento sintomático de hemorroides.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los componentes. Debe usarse con precaución en pacientes que sufren daño hepático severo.

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, precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Información para prescribir Versión 2 (Septiembre 2018) GDS V2.0

Nueva dosificación:

Dosis y administración

Adultos:



El producto debe ser aplicado en la mañana y tarde hasta que los síntomas agudos disminuyan, después la dosis puede ser reducida a una vez al día.

Niños:

Consultar al médico antes de utilizar el producto en esta población.

Falla hepática:

Pacientes que han sido diagnosticados con falla hepática deben consultar al médico antes de utilizar el producto

Instrucciones de uso

Crema

1. Limpie la zona afectada con una toallita limpiadora adecuada.
2. Seque suavemente con un pañuelo de papel o un paño suave antes de aplicar la crema.
3. Después de quitar la tapa y el sello desprendible (si está presente), enrosque la boquilla dispensadora provista en el tubo.
4. Retire la tapa de la parte superior de la boquilla.
5. Para la aplicación en el canal anal inferior, inserte suavemente la boquilla dispensadora en una pequeña abertura dentro del ano y apriete suavemente el tubo para dispensarlo dentro del ano.
6. Para aplicaciones externas, use un dedo limpio y aplique localmente alrededor del ano.
7. Aplique la crema localmente dos veces al día, una vez en la mañana y una vez en la noche.
8. Limpie la parte exterior de la boquilla después de cada uso con un paño húmedo o algodón y vuelva a colocar la tapa en la parte superior.
9. Lávese bien las manos con agua y jabón después de aplicar la crema.

Tire el aplicador después de 14 días de su primer uso. Pregúntele a su farmacéutico cómo desechar el medicamento que ya no utiliza.

Supositorio:

1. Retire el supositorio del empaque separando un supositorio de la tira.
2. Lave sus manos completamente antes y después de usar.
3. Limpie la zona afectada y seque suavemente con un pañuelo de papel o un paño suave antes de aplicar el supositorio.
4. Para la aplicación, inserte suavemente un supositorio dentro del ano para que no se sobresalga y quede adentro.
5. No use vaselina o aceite como lubricante.

Pregúntele a su farmacéutico cómo desechar el medicamento que ya no utiliza.

Sobredosis



El tratamiento debe ser sintomático y de soporte. El manejo adicional debe ser según lo indicado clínicamente o recomendado por los centros nacionales de intoxicaciones donde esté disponible.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la Lidocaína, Tribenósido u otro ingrediente del producto.

Precauciones y advertencias:

El contacto con los ojos debe ser evitado. El producto no debe ser digerido.

La crema rectal de Tribenósido y Lidocaína contiene:

- El Alcohol Cetílico, que puede causar reacciones locales en la piel (Ejemplo, dermatitis).
- p-hidroxilbenzoato de metilo y p-hidroxibenzoato de propilo que pueden causar reacciones alérgicas (posiblemente tardías).

Uso en embarazo y lactancia

El producto sólo debe ser utilizado durante el embarazo y lactancia después de haber sido consultado con un médico

Capacidad para realizar actividades que requieren juicio o habilidades motoras o cognitivas:

El producto no tiene influencia en la capacidad para manejar y usar máquinas

Nuevas reacciones adversas:

Las reacciones adversas se enumeran a continuación por sistema/órgano, clase y frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy comunes ($\geq 1/10$); comunes ($\geq 1/100$ a $<1/10$); poco comunes ($\geq 1/1,000$ a $<1/100$); raro ($\geq 1/10,000$ a $<1/1,000$); muy raro ($<1/10,000$), o desconocido (no se puede estimar a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden de gravedad decreciente.

Sistema	Reacción Adversa	Frecuencia
Desórdenes del sistema inmune	Reacción Anafiláctica	Muy raro
Desórdenes respiratorios, torácicos y mediastinales.	Broncoespasmo	Muy raro
Desórdenes de la piel y tejido subcutáneo	Urticaria	Raro
	Angioedema	Muy raro
Desórdenes generales y condiciones del sitio	Prurito, picazón o dolor en el sitio de aplicación.	Raro



administración

Nuevas interacciones:

La Lidocaína debe ser utilizada con precaución en pacientes en tratamiento con medicamentos betabloqueadores y otros antiarrítmicos ya que los efectos tóxicos potenciales se suman (ejemplo depresión miocárdica).

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

- Modificación de dosificación
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Información para prescribir Versión 2 (Septiembre 2018) GDS V2.0

Nueva dosificación:

Dosis y administración

Adultos:

El producto debe ser aplicado en la mañana y tarde hasta que los síntomas agudos disminuyan, después la dosis puede ser reducida a una vez al día.

Niños:

Consultar al médico antes de utilizar el producto en esta población.

Falla hepática:

Pacientes que han sido diagnosticados con falla hepática deben consultar al médico antes de utilizar el producto

Instrucciones de uso

Crema

1. Limpie la zona afectada con una toallita limpiadora adecuada.
2. Seque suavemente con un pañuelo de papel o un paño suave antes de aplicar la crema.
3. Después de quitar la tapa y el sello desprendible (si está presente), enrosque la boquilla dispensadora provista en el tubo.
4. Retire la tapa de la parte superior de la boquilla.
5. Para la aplicación en el canal anal inferior, inserte suavemente la boquilla dispensadora en una pequeña abertura dentro del ano y apriete suavemente el tubo para dispensarlo dentro del ano.

Página 221 de 272

Acta No. 37 de 2018 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





6. Para aplicaciones externas, use un dedo limpio y aplique localmente alrededor del ano.
7. Aplique la crema localmente dos veces al día, una vez en la mañana y una vez en la noche.
8. Limpie la parte exterior de la boquilla después de cada uso con un paño húmedo o algodón y vuelva a colocar la tapa en la parte superior.
9. Lávese bien las manos con agua y jabón después de aplicar la crema.

Tire el aplicador después de 14 días de su primer uso. Pregúntele a su farmacéutico cómo desechar el medicamento que ya no utiliza.

Supositorio:

1. Retire el supositorio del empaque separando un supositorio de la tira.
2. Lave sus manos completamente antes y después de usar.
3. Limpie la zona afectada y seque suavemente con un pañuelo de papel o un paño suave antes de aplicar el supositorio.
4. Para la aplicación, inserte suavemente un supositorio dentro del ano para que no se sobresalga y quede adentro.
5. No use vaselina o aceite como lubricante.

Pregúntele a su farmacéutico cómo desechar el medicamento que ya no utiliza.

Sobredosis

El tratamiento debe ser sintomático y de soporte. El manejo adicional debe ser según lo indicado clínicamente o recomendado por los centros nacionales de intoxicaciones donde esté disponible.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la Lidocaína, Tribenósido u otro ingrediente del producto.

Precauciones y advertencias:

El contacto con los ojos debe ser evitado. El producto no debe ser digerido.

La crema rectal de Tribenósido y Lidocaína contiene:

- El Alcohol Cetílico, que puede causar reacciones locales en la piel (Ejemplo, dermatitis).
- p-hidroxibenzoato de metilo y p-hidroxibenzoato de propilo que pueden causar reacciones alérgicas (posiblemente tardías).

Uso en embarazo y lactancia

El producto sólo debe ser utilizado durante el embarazo y lactancia después de haber sido consultado con un médico

Capacidad para realizar actividades que requieren juicio o habilidades motoras o cognitivas:

El producto no tiene influencia en la capacidad para manejar y usar máquinas

Nuevas reacciones adversas:

Las reacciones adversas se enumeran a continuación por sistema/órgano, clase y frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy comunes ($\geq 1/10$); comunes ($\geq 1/100$ a $<1/10$); poco comunes ($\geq 1 / 1,000$ a $<1/100$); raro ($\geq 1 / 10,000$ a $<1 / 1,000$); muy raro ($<1 / 10,000$), o desconocido (no se puede estimar a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden de gravedad decreciente.

Sistema	Reacción Adversa	Frecuencia
Desórdenes del sistema inmune	Reacción Anafiláctica	Muy raro
Desórdenes respiratorios, torácicos y mediastinales.	Broncoespasmo	Muy raro
Desórdenes de la piel y tejido subcutáneo	Urticaria	Raro
	Angioedema	Muy raro
Desórdenes generales y condiciones del sitio de administración	Prurito, picazón o dolor en el sitio de aplicación.	Raro

Nuevas interacciones:

La Lidocaína debe ser utilizada con precaución en pacientes en tratamiento con medicamentos betabloqueadores y otros antiarrítmicos ya que los efectos tóxicos potenciales se suman (ejemplo depresión miocárdica).

**3.1.9.6 SOMATULINE® AUTOGEL® 60mg
SOMATULINE® AUTOGEL® 90mg
SOMATULINE® AUTOGEL® 120mg**

Expediente : 19935650 / 19935648 / 19995723
Radicado : 20181202032 / 20181202034 / 20181202038
Fecha : 02/10/2018
Interesado : Sanofi Aventis de Colombia S.A.

Composición:

Cada jeringa prellanada contiene 60mg de Lanreotida

Cada jeringa prellanada contiene 90mg de Lanreotida

Cada jeringa prellanada contiene 120mg de Lanreotida

Forma farmacéutica:



Indicaciones:

- Tratamiento de pacientes con acromegalia en los que el tratamiento quirúrgico y/o la aplicación de radioterapia (tratamientos convencionales) es inadecuado o ineficaz.
- Tratamiento de los síntomas clínicos asociados a los tumores neuroendocrinos (tumores carcinoides, vipomas: tumor endocrino péptido intestinal vasoactivo, gastrinomas, glucagonomas, insulinomas), en pacientes adultos.
- Tratamiento de tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos (gep-nets) grado 1 y subconjunto del grado 2 (índice de ki-67 hasta el 10%); del intestino medio, pancreáticos o de origen desconocido si los sitios del intestino posterior han sido excluidos, en pacientes adultos con enfermedad metastásica o localmente avanzada no resecable.

Contraindicaciones:

Embarazo y lactancia. Pacientes diabéticos no insulino-dependientes, debe realizarse un monitoreo estricto de la glicemia, durante el tratamiento. En los pacientes diabéticos insulino dependientes, los requerimientos de insulina se pueden reducir (inicialmente un 25%), y luego la dosis debe ser adaptada y controlada de acuerdo a los niveles de glucemia. Pacientes no diabéticos: en algunos casos puede que haya un aumento transitorio de los niveles de glucosa en sangre. En síndromes carcinoides, lanreótida no debe administrarse en caso de tumor intestinal obstructivo. Es aconsejable, antes de iniciar el tratamiento con lanreótida y durante tratamientos prolongados, realizar ecografía de la vesícula biliar cada seis meses. Si se aumenta la esteatorrea durante el tratamiento es aconsejable complementarlo con extractos pancreáticos. En caso de insuficiencia renal o hepática, debido a la amplia ventana terapéutica de lanreótida, no es necesario modificar la dosis en estas circunstancias.

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
- Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Nuevas reacciones adversas
- Nuevas interacciones.
- Inserto Versión2018-09-11_Somatuline_PI_spanish
- Información para prescribir Versión2018-09-11_Somatuline_PI_spanish

Nueva dosificación:

Posología



Tratamiento de la acromegalia: La dosis recomendada inicial es de 60 a 120 mg, administrados cada 28 días.

En general, en los pacientes tratados anteriormente con Somatuline 30 mg con una dosis cada 14 días, la dosis inicial de Somatuline Autogel debe ser de 60 mg cada 28 días, y en los pacientes tratados anteriormente con Somatuline 30 mg con una dosis cada 10 días, la dosis inicial de Somatuline Autogel debe ser 90 mg cada 28 días. Alternativamente, los pacientes bien controlados con Somatuline 30 mg cada 14 días pueden ser tratados con Somatuline Autogel 120 mg cada 56 días y los pacientes bien controlados con Somatuline 30 mg cada 10 días pueden ser tratados con Somatuline Autogel 120 mg cada 42 días. A partir de ahí, la dosis debe ser calculada para cada individuo dependiendo de la respuesta del paciente (evaluada por la mejora de los síntomas y/o la reducción de los niveles de GH y/o IGF1).

Si no se alcanza la respuesta deseada, la dosis puede aumentarse a 120 mg cada 28 días. La dosis puede reducirse, si se obtiene el control total de los parámetros clínicos (niveles de GH por debajo de 1 ng/mL, niveles normales de IGF1 y desaparición de los síntomas). El médico determinará la frecuencia con que deben controlarse los síntomas y los niveles de GH e IGF1, dependiendo de la condición clínica del paciente. Si el paciente está esperando por una cirugía, el régimen de administración es de una inyección subcutánea profunda de Somatuline Autogel 90 mg cada 28 días.

En pacientes bien controlados con Lanreotida, Somatuline Autogel 120 mg se puede administrar cada 42 ó 56 días. Por ejemplo, los pacientes bien controlados con Somatuline Autogel 60 mg inyectado cada 28 días, pueden ser tratados con Somatuline Autogel 120 mg cada 56 días y los pacientes bien controlados con Somatuline Autogel 90 mg inyectado cada 28 días, pueden ser tratados con Somatuline Autogel 120 mg cada 42 días.

Tratamiento de los síntomas clínicos asociados con tumores neuroendocrinos: La dosis inicial recomendada es de 60 a 120 mg administrados cada 28 días. La dosis se ajustará según la mejoría observada.

Tratamiento de tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos en pacientes adultos con enfermedad metastásica o localmente avanzada no resecable: La dosis recomendada de Somatuline Autogel es una inyección de 120 mg administrada cada 28 días. El tratamiento con Somatuline Autogel debe continuar tanto como se necesite para el control del tumor.

Pacientes con insuficiencia hepática/renal: En pacientes con insuficiencia renal o hepática no se necesita ningún ajuste de dosis, debido al amplio rango terapéutico de la Lanreotida (ver sección Propiedades farmacocinéticas).



Pacientes de edad avanzada: En ancianos, no es necesario ajustar la dosis debido al amplio rango terapéutico de la Lanreotida (ver sección Propiedades farmacocinéticas).

Niños y adolescentes. No se recomienda el uso de la Somatuline® Autogel en niños o adolescentes debido a la falta de datos de seguridad y eficacia.

Forma de Administración

Somatuline Autogel debe ser inyectada por vía subcutánea profunda en el cuadrante superior externo del glúteo o en la parte superior externa del muslo por profesionales de la salud.

Para los pacientes que reciben dosis estables de Somatuline Autogel y luego de una capacitación apropiada por parte de profesionales de la salud, el producto puede ser administrado ya sea por vía subcutánea profunda en la parte superior externa del muslo por el paciente o bien por vía subcutánea profunda en el cuadrante superior externo del glúteo por una persona capacitada.

La decisión respecto de la administración por parte del paciente o de una persona capacitada debe ser adoptada por el profesional de la salud. Independientemente del sitio de inyección, no debe pellizcarse la piel y la aguja debe insertarse rápida y totalmente, en forma perpendicular a la piel. El sitio de la inyección se debe alternar entre el lado derecho y el izquierdo.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a Lanreotida, somatostatina, péptidos relacionados o a cualquiera de los excipientes de Somatuline Autogel.

Precauciones y advertencias especiales para su uso

Colelitiasis y cálculos vesicales

Lanreotida puede reducir la motilidad de la vesícula biliar y conllevar a la formación de cálculos biliares. La litiasis biliar, es generalmente asintomática, por lo tanto, se recomienda realizar una ecografía de la vesícula antes de iniciar el tratamiento y periódicamente cada seis meses, de ahí en adelante, en tratamientos prolongados. Los cálculos sintomáticos deben tratarse según lo indicado clínicamente.

Hiperglucemia e hipoglucemia

Los estudios de farmacología animal y humana demuestran que Lanreotida, como la somatostatina y sus análogos, inhibe la secreción de insulina y de glucagón. Por lo



tanto, los pacientes tratados con Somatuline Autogel pueden experimentar hipoglucemia o hiperglucemia. Los niveles de glucosa en sangre deben monitorearse de manera estricta cuando se inicia el tratamiento con Lanreotida o cuando se modifica la dosis. En pacientes diabéticos no insulino-dependientes, debe realizarse un monitoreo estricto de la glucemia durante el tratamiento. En los pacientes diabéticos insulino-dependientes, los requerimientos de insulina se pueden reducir (inicialmente un 25%) y luego la dosis debe ser ajustada según corresponda, de acuerdo con los niveles de glucemia.

Hipotiroidismo

Se han observado disminuciones leves de la función tiroidea durante el tratamiento con Lanreotida en pacientes con acromegalia, si bien el hipotiroidismo clínico es poco común (<1%). Se deben realizar exámenes de la función tiroidea cuando se indique clínicamente.

Bradicardia

En pacientes sin problemas cardíacos subyacentes, Lanreotida puede llevar a una disminución de la frecuencia cardíaca sin alcanzar necesariamente el umbral de bradicardia (<60 latidos por minuto). Los pacientes que sufren de trastornos cardíacos, antes de iniciar la administración de Lanreotida, pueden presentar bradicardia sinusal y por lo tanto debe controlarse la frecuencia cardíaca. Se debe tener precaución al iniciar el tratamiento en pacientes con bradicardia.

Si se aumenta la esteatorrea durante el tratamiento, es aconsejable complementarlo con extractos pancreáticos.

Nuevas reacciones adversas:

Los efectos indeseados informados por pacientes con acromegalia y GEP-NET tratados con Lanreotida en estudios clínicos se listan según los correspondientes sistemas y órganos de acuerdo con la siguiente clasificación: Muy comunes ($\geq 1/10$); comunes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco comunes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$).

Las reacciones adversas a medicamentos más comúnmente esperadas tras el tratamiento con Lanreotida son los trastornos gastrointestinales (los que más suelen informarse son diarrea y dolor abdominal, usualmente leves o moderados y transitorios), colelitiasis (generalmente asintomática) y reacciones en el sitio de inyección (dolor, nódulos e induración).

El perfil de efectos indeseados es similar para todas las indicaciones.



Clasificación por sistemas	Muy Comunes (≥1/10)	Comunes (≥1/100 a <1/10)	poco comunes (≥1/1000 a <1/100)	Experiencia de seguridad post-comercialización (Frecuencia Desconocida)
Investigaciones complementarias		ALAT elevada*, ASAT anormal*, ALAT anormal*, bilirrubina sanguínea elevada*, glucemia elevada*, hemoglobina glicosilada elevada, peso disminuido, enzimas pancreáticas disminuidas**	ASAT elevada*, fofatasa alcalina sanguínea elevada*, bilirrubina sanguínea anormal*, sodio sanguíneo disminuido*	
Infestaciones e infecciones				Absceso en el sitio de inyección
Trastornos cardíacos		Bradicardia sinusal*		
Trastornos del sistema nervioso		Mareos, dolor de cabeza, letargia**		
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, heces blandas*, dolor abdominal	Náusea, vómito, estreñimiento, flatulencia, distensión abdominal, malestar abdominal, dispepsia, esteatorrea**	Heces decoloradas*	Pancreatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Alopecia, hipotricosis*		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Hipoglucemia, apetito disminuido**, hiperglucemia, diabetes mellitus		
Trastornos vasculares			Sofocos*	
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración		Astenia, fatiga, reacciones en el sitio de inyección (dolor, masa, induración, nódulo, prurito)		
Trastornos hepatobiliares	Colelitiasis	Dilatación biliar*		Colecistitis



Trastornos psiquiátricos			Insomnio*	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Dolor musculoesquelético**, mialgia**		
Trastornos del sistema inmunológico				Reacciones alérgicas (incluyendo angioedema, anafilaxis, hipersensibilidad)

* Con base en un conjunto de estudios realizados con pacientes acromegálicos

** Con base en un conjunto de estudios realizados con pacientes con GEP-NET"

Nuevas interacciones:

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción

Los efectos farmacológicos gastrointestinales de Somatuline Autogel pueden ocasionar la reducción de la absorción intestinal de medicamentos administrados de forma concomitante.

La administración concomitante de ciclosporina con Lanreotida puede disminuir la biodisponibilidad relativa de la ciclosporina y, por lo tanto, se puede necesitar del ajuste de la dosis de ciclosporina para mantener los niveles terapéuticos.

Las interacciones con compuestos altamente unidos al plasma son poco probables teniendo en cuenta la unión moderada de la Lanreotida a las proteínas séricas (unión sérica promedio de 78%).

Los datos publicados limitados indican que la administración concomitante de análogos de somatostatina y bromocriptina puede aumentar la disponibilidad de la bromocriptina.

La administración concomitante de fármacos que induzcan bradicardia (p.ej., betabloqueadores) puede tener un efecto aditivo sobre la reducción leve de la frecuencia cardíaca asociada a la Lanreotida. Puede ser necesario ajustar la dosis de tales medicamentos concomitantes.

Los datos publicados limitados indican que los análogos de la somatostatina podrían reducir la depuración metabólica de los compuestos conocidos que son metabolizados por las enzimas del citocromo P450, lo cual puede deberse a la supresión de la hormona del crecimiento. Puesto que no es posible descartar que la



Lanreotida pueda tener este efecto, otros fármacos principalmente metabolizados por CYP3A4 y que posean un bajo índice terapéutico (por ejemplo, quinidina, terfenadina) deben utilizarse entonces con precaución.

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, únicamente así:

Nueva dosificación:

Posología

Tratamiento de la acromegalia: La dosis recomendada inicial es de 60 a 120 mg, administrados cada 28 días.

En general, en los pacientes tratados anteriormente con Somatuline 30 mg con una dosis cada 14 días, la dosis inicial de Somatuline Autogel debe ser de 60 mg cada 28 días, y en los pacientes tratados anteriormente con Somatuline 30 mg con una dosis cada 10 días, la dosis inicial de Somatuline Autogel debe ser 90 mg cada 28 días. Alternativamente, los pacientes bien controlados con Somatuline 30 mg cada 14 días pueden ser tratados con Somatuline Autogel 120 mg cada 56 días y los pacientes bien controlados con Somatuline 30 mg cada 10 días pueden ser tratados con Somatuline Autogel 120 mg cada 42 días. A partir de ahí, la dosis debe ser calculada para cada individuo dependiendo de la respuesta del paciente (evaluada por la mejora de los síntomas y/o la reducción de los niveles de GH y/o IGF1).

Si no se alcanza la respuesta deseada, la dosis puede aumentarse a 120 mg cada 28 días. La dosis puede reducirse, si se obtiene el control total de los parámetros clínicos (niveles de GH por debajo de 1 ng/mL, niveles normales de IGFI y desaparición de los síntomas). El médico determinará la frecuencia con que deben controlarse los síntomas y los niveles de GH e IGFI, dependiendo de la condición clínica del paciente. Si el paciente está esperando por una cirugía, el régimen de administración es de una inyección subcutánea profunda de Somatuline Autogel 90 mg cada 28 días.

En pacientes bien controlados con Lanreotida, Somatuline Autogel 120 mg se puede administrar cada 42 ó 56 días. Por ejemplo, los pacientes bien controlados con Somatuline Autogel 60 mg inyectado cada 28 días, pueden ser tratados con Somatuline Autogel 120 mg cada 56 días y los pacientes bien controlados con Somatuline Autogel 90 mg inyectado cada 28 días, pueden ser tratados con Somatuline Autogel 120 mg cada 42 días.





Tratamiento de los síntomas clínicos asociados con tumores neuroendocrinos: La dosis inicial recomendada es de 60 a 120 mg administrados cada 28 días. La dosis se ajustará según la mejoría observada.

Tratamiento de tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos en pacientes adultos con enfermedad metastásica o localmente avanzada no resecable: La dosis recomendada de Somatuline Autogel es una inyección de 120 mg administrada cada 28 días. El tratamiento con Somatuline Autogel debe continuar tanto como se necesite para el control del tumor.

Pacientes con insuficiencia hepática/renal: En pacientes con insuficiencia renal o hepática no se necesita ningún ajuste de dosis, debido al amplio rango terapéutico de la Lanreotida.

Pacientes de edad avanzada: En ancianos, no es necesario ajustar la dosis debido al amplio rango terapéutico de la Lanreotida.

Niños y adolescentes. No se recomienda el uso de la Somatuline® Autogel en niños o adolescentes debido a la falta de datos de seguridad y eficacia.

Forma de Administración

Somatuline Autogel debe ser inyectada por vía subcutánea profunda en el cuadrante superior externo del glúteo o en la parte superior externa del muslo por profesionales de la salud.

Para los pacientes que reciben dosis estables de Somatuline Autogel y luego de una capacitación apropiada por parte de profesionales de la salud, el producto puede ser administrado ya sea por vía subcutánea profunda en la parte superior externa del muslo por el paciente o bien por vía subcutánea profunda en el cuadrante superior externo del glúteo por una persona capacitada.

La decisión respecto de la administración por parte del paciente o de una persona capacitada debe ser adoptada por el profesional de la salud. Independientemente del sitio de inyección, no debe pellizcarse la piel y la aguja debe insertarse rápida y totalmente, en forma perpendicular a la piel. El sitio de la inyección se debe alternar entre el lado derecho y el izquierdo.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a Lanreotida, somatostatina, péptidos relacionados o a cualquiera de los excipientes de Somatuline Autogel.



Precauciones y advertencias especiales para su uso

Colelitiasis y cálculos vesiculares

Lanreotida puede reducir la motilidad de la vesícula biliar y conllevar a la formación de cálculos biliares. La litiasis biliar, es generalmente asintomática, por lo tanto, se recomienda realizar una ecografía de la vesícula antes de iniciar el tratamiento y periódicamente cada seis meses, de ahí en adelante, en tratamientos prolongados. Los cálculos sintomáticos deben tratarse según lo indicado clínicamente.

Hiperglucemia e hipoglucemia

Los estudios de farmacología animal y humana demuestran que Lanreotida, como la somatostatina y sus análogos, inhibe la secreción de insulina y de glucagón. Por lo tanto, los pacientes tratados con Somatuline Autogel pueden experimentar hipoglucemia o hiperglucemia. Los niveles de glucosa en sangre deben monitorearse de manera estricta cuando se inicia el tratamiento con Lanreotida o cuando se modifica la dosis. En pacientes diabéticos no insulino-dependientes, debe realizarse un monitoreo estricto de la glucemia durante el tratamiento. En los pacientes diabéticos insulino-dependientes, los requerimientos de insulina se pueden reducir (inicialmente un 25%) y luego la dosis debe ser ajustada según corresponda, de acuerdo con los niveles de glucemia.

Hipotiroidismo

Se han observado disminuciones leves de la función tiroidea durante el tratamiento con Lanreotida en pacientes con acromegalia, si bien el hipotiroidismo clínico es poco común (<1%). Se deben realizar exámenes de la función tiroidea cuando se indique clínicamente.

Bradicardia

En pacientes sin problemas cardíacos subyacentes, Lanreotida puede llevar a una disminución de la frecuencia cardíaca sin alcanzar necesariamente el umbral de bradicardia (<60 latidos por minuto). Los pacientes que sufren de trastornos cardíacos, antes de iniciar la administración de Lanreotida, pueden presentar bradicardia sinusal y por lo tanto debe controlarse la frecuencia cardíaca. Se debe tener precaución al iniciar el tratamiento en pacientes con bradicardia.

Si se aumenta la esteatorrea durante el tratamiento, es aconsejable complementarlo con extractos pancreáticos.

Nuevas reacciones adversas:



Los efectos indeseados informados por pacientes con acromegalia y GEP-NET tratados con Lanreotida en estudios clínicos se listan según los correspondientes sistemas y órganos de acuerdo con la siguiente clasificación: Muy comunes ($\geq 1/10$); comunes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco comunes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$).

Las reacciones adversas a medicamentos más comúnmente esperadas tras el tratamiento con Lanreotida son los trastornos gastrointestinales (los que más suelen informarse son diarrea y dolor abdominal, usualmente leves o moderados y transitorios), colelitiasis (generalmente asintomática) y reacciones en el sitio de inyección (dolor, nódulos e induración).

El perfil de efectos indeseados es similar para todas las indicaciones.

Clasificación por sistemas	Muy Comunes ($\geq 1/10$)	Comunes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	poco comunes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$)	Experiencia de seguridad post-comercialización (Frecuencia Desconocida)
Investigaciones complementarias		ALAT elevada*, ASAT anormal*, ALAT anormal*, bilirrubina sanguínea elevada*, glucemia elevada*, hemoglobina glicosilada elevada, peso disminuido, enzimas pancreáticas disminuidas**	ASAT elevada*, fofatasa alcalina sanguínea elevada*, bilirrubina sanguínea anormal*, sodio sanguíneo disminuido*	
Infestaciones e infecciones				Absceso en el sitio de inyección
Trastornos cardíacos		Bradicardia sinusal*		
Trastornos del sistema nervioso		Mareos, dolor de cabeza, letargia**		
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, heces blandas*, dolor abdominal	Náusea, vómito, estreñimiento, flatulencia, distensión abdominal, malestar abdominal, dispepsia, esteatorrea**	Heces decoloradas*	Pancreatitis



Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Alopecia, hipotricosis*		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Hipoglucemia, apetito disminuido**, hiperglucemia, diabetes mellitus		
Trastornos vasculares			Sofocos*	
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración		Astenia, fatiga, reacciones en el sitio de inyección (dolor, masa, induración, nódulo, prurito)		
Trastornos hepatobiliares	Colelitiasis	Dilatación biliar*		Colecistitis
Trastornos psiquiátricos			Insomnio*	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Dolor musculoesquelético**, mialgia**		
Trastornos del sistema inmunológico				Reacciones alérgicas (incluyendo angioedema, anafilaxis, hipersensibilidad)

* Con base en un conjunto de estudios realizados con pacientes acromegálicos

** Con base en un conjunto de estudios realizados con pacientes con GEP-NET"

Nuevas interacciones:

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción

Los efectos farmacológicos gastrointestinales de Somatuline Autogel pueden ocasionar la reducción de la absorción intestinal de medicamentos administrados de forma concomitante.

La administración concomitante de ciclosporina con Lanreotida puede disminuir la biodisponibilidad relativa de la ciclosporina y, por lo tanto, se



puede necesitar del ajuste de la dosis de ciclosporina para mantener los niveles terapéuticos.

Las interacciones con compuestos altamente unidos al plasma son poco probables teniendo en cuenta la unión moderada de la Lanreotida a las proteínas séricas (unión sérica promedio de 78%).

Los datos publicados limitados indican que la administración concomitante de análogos de somatostatina y bromocriptina puede aumentar la disponibilidad de la bromocriptina.

La administración concomitante de fármacos que induzcan bradicardia (p.ej., betabloqueadores) puede tener un efecto aditivo sobre la reducción leve de la frecuencia cardíaca asociada a la Lanreotida. Puede ser necesario ajustar la dosis de tales medicamentos concomitantes.

Los datos publicados limitados indican que los análogos de la somatostatina podrían reducir la depuración metabólica de los compuestos conocidos que son metabolizados por las enzimas del citocromo P450, lo cual puede deberse a la supresión de la hormona del crecimiento. Puesto que no es posible descartar que la Lanreotida pueda tener este efecto, otros fármacos principalmente metabolizados por CYP3A4 y que posean un bajo índice terapéutico (por ejemplo, quinidina, terfenadina) deben utilizarse entonces con precaución.

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe ajustar el inserto y la información para prescribir al presente concepto.

3.1.9.7 CHAMPIX 0,5 MG TABLETAS RECUBIERTAS CHAMPIX 1,0 MG TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 19980462 / 19980463
Radicado : 20181218125 / 20181218126
Fecha : 23/10/2018
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 0.5mg de Vareniclina Tartrato

Cada tableta recubierta contiene 1mg de Vareniclina Tartrato

Forma farmacéutica:

Tableta recubierta



Indicaciones:

Coadyuvante en la terapia para dejar de fumar.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad conocida al principio activo o a cualquiera de sus excipientes.

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, precauciones y advertencias
- Inserto versión 21.0
- Información para prescribir versión 21.0

Nueva dosificación:

Uso en pacientes pediátricos:

No se recomienda usar vareniclina en pacientes pediátricos, debido a que la eficacia en esta población no ha sido demostrada.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad conocida a la vareniclina o a cualquiera de los excipientes del producto.

Precauciones y advertencias:

Producto de uso delicado que solo debe ser administrado bajo vigilancia médica. No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia, ni durante la lactancia. No exceda la dosis prescrita. Depresión e ideación suicida.

Efectos por dejar de fumar: Los cambios fisiológicos que resultan por dejar de fumar, con o sin el tratamiento con vareniclina, pueden alterar la farmacocinética o la farmacodinamia de algunos medicamentos, para los cuales se podrían requerir ajustes de dosis (los ejemplos incluyen teofilina, warfarina e insulina).

Al finalizar el tratamiento, la discontinuación de la vareniclina se vio asociada con un aumento de la irritabilidad, impulso de fumar, depresión y/o insomnio en hasta un 3% de los pacientes.



Se han producido reportes post mercadeo de síntomas neuropsiquiátricos, algunos de ellos serios, incluidos cambios de comportamiento o pensamiento, ansiedad, psicosis, variaciones del estado de ánimo, comportamiento agresivo, agitación, estado de ánimo depresivo, ideación suicida y comportamiento suicida, en pacientes que intentan dejar de fumar con vareniclina.

Se realizó un estudio de gran tamaño aleatorizado, doble ciego, controlado con principio activo y placebo para comparar el riesgo de eventos neuropsiquiátricos serios en pacientes con o sin antecedentes de trastornos psiquiátricos tratados con vareniclina, bupropión, parche para terapia de reemplazo de nicotina (NRT) o placebo para dejar de fumar. El criterio de valoración de seguridad primario fue un compuesto de eventos adversos neuropsiquiátricos informados en la experiencia poscomercialización. La administración de vareniclina a pacientes con o sin antecedentes de trastornos psiquiátricos no estuvo asociada con un aumento en el riesgo de padecer eventos adversos neuropsiquiátricos serios en el criterio de valoración primario compuesto, en comparación con placebo.

No se ha establecido una relación causal entre eventos neuropsiquiátricos serios y vareniclina. Los médicos deben observar a los pacientes que intentan dejar de fumar con o sin vareniclina para detectar síntomas neuropsiquiátricos serios, y deben indicar a los pacientes que se pongan en contacto con a un profesional de la salud si presentan tales síntomas.

En los ensayos clínicos y en la experiencia post-comercialización, se han recibido informes de convulsiones en pacientes con o sin antecedentes de convulsiones, tratados con vareniclina. La vareniclina se debe utilizar con precaución en pacientes con antecedentes de convulsiones o de otros trastornos que potencialmente puedan reducir el umbral convulsivo. No se ha establecido la relación causal entre estos informes y el uso de vareniclina.

Se han producido reportes post mercadeo de reacciones de hipersensibilidad en pacientes que estaban en tratamiento con vareniclina, incluyendo angioedema. Los signos clínicos incluyen, edema facial, de boca (lengua, labios y encías), cuello (garganta y laringe) y extremidades. Existieron escasos reportes de casos, con amenaza de muerte por angioedema, los cuales requirieron atención médica urgente por compromiso respiratorio. Los pacientes que experimenten esta sintomatología deben discontinuar el tratamiento con vareniclina y contactar inmediatamente a un profesional de la salud.

También se han producido reportes post mercadeo de reacciones cutáneas infrecuentes pero severas, como el síndrome de Stevens - Johnson y el Eritema Multiforme en pacientes que estaban en tratamiento con vareniclina. Como estas



reacciones cutáneas pueden poner en peligro la vida, los pacientes deben discontinuar el tratamiento ante el primer signo de reacción cutánea o rash y deben contactar inmediatamente a un profesional de la salud.

En un estudio de cesación del tabaquismo en pacientes con enfermedad cardiovascular

(CV) estable y en un metanálisis de 15 ensayos clínicos, algunos eventos CV se informaron con mayor frecuencia en pacientes tratados con vareniclina, en comparación con los pacientes tratados con placebo. Estos eventos se presentaron principalmente en pacientes con alguna enfermedad CV conocida. No se ha establecido ninguna relación causal entre estos eventos y vareniclina. En un ensayo de gran tamaño de cesación del tabaquismo en el que se evaluó la seguridad CV en pacientes con o sin antecedentes de trastornos psiquiátricos, se informaron eventos CV importantes (muerte CV, IM no mortal, apoplejía no mortal) con menor frecuencia en pacientes tratados con vareniclina en comparación con los pacientes tratados con placebo. En estos estudios, los eventos CV importantes fueron en general infrecuentes, y la mortalidad por toda causa y CV fue más baja en los pacientes tratados con vareniclina en comparación con los pacientes tratados con placebo. El tabaquismo es un factor de riesgo importante e independiente para las enfermedades CV. Se debe indicar a los pacientes que comuniquen a su proveedor de servicios médicos cualquier síntoma nuevo o empeoramiento cardiovascular y que busquen de inmediato atención médica si presentan signos y síntomas de infarto de miocardio o accidente cerebrovascular.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que para la inclusión en la indicación del grupo etario de 12 a 18 años, el interesado debe allegar el estudio clínico mencionado en la información para prescribir sección población pediátrica.

3.1.9.8 EPAMIN PARENTERICO 50mg/mL x 5 mL

Expediente : 24335
Radicado : 2017026881 / 2017107804 / 20181192791
Fecha : 20/09/2018
Interesado : Pfizer S.A.

Composición: Cada 5 mL de la solución estéril, contienen 250 mg de fenitoína sódica

Forma farmacéutica: Solución inyectable





Indicaciones:

Anticonvulsivante.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la fenitoina o sus ingredientes inactivos u otras hidantoinas. Debido a su efecto en el automatismo ventricular, la fenitoina está contraindicada en la bradicardia sinusal, bloqueo sinusal-auricular, bloqueo auriculoventricular (av) de segundo y tercer grado y en los pacientes con el síndrome adams-stokes.

La administración concomitante de fenitoina está contraindicada con delavirdina debido a la potencialidad de pérdida de respuesta virológica y la posible resistencia a delavirdina o a la clase de inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa.

Embarazo.

Riesgo de trastornos de la densidad mineral ósea con el uso a largo plazo, que puede conducir al desarrollo de osteopenia, osteoporosis y fracturas. Durante el tratamiento a largo plazo se recomienda monitorear la densidad mineral ósea del paciente.

Solicitud: El interesado presenta ante la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recurso de reposición contra la resolución No. 2018034768 con el fin de revocarla en el sentido de:

- Eliminar el nuevo texto de contraindicaciones y posología actualizado por el INVIMA teniendo en cuenta que dentro del trámite 201706881 no solicito a su despacho la actualización de la información de contraindicaciones ni posología; que el interesado dentro de la respuesta al Auto No. 2017107804 presento justificación para la no inclusión de la nueva información relacionada a la dosis de inicio para la indicación de estado epiléptico.
- Eliminar la inclusión de la posología para pacientes con arritmia, por cuanto esta no procedente teniendo en cuenta que el producto de la referencia no se encuentra indicado para esta patología.

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.



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

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

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

Forma farmacéutica:
Solución inyectable

Indicaciones: Vimpat® está indicado como

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

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

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

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

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.



3.1.9.10. DACOGEN

Expediente : 19991325
Radicado : 2017160872
Interesado : Janssen Cilag S.A.

Composición: Decitabina 50mg

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: tratamiento de pacientes adultos con síndromes mielodisplásicos (SMD) de riesgo intermedio-1 y 2 y de alto riesgo, no candidatos a trasplante de médula ósea o a quimioterapia intensiva. Tratamiento de pacientes adultos de 65 y más años con leucemia mieloide aguda (LMA) de novo o secundaria quienes no son candidatos para quimioterapia de inducción estándar de reciente diagnóstico, de acuerdo con la clasificación de la OMS.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad conocida a la decitabina o alguno de los excipientes. Embarazo y Lactancia

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

- Modificación de Advertencias y precauciones.
- Modificación de Posología.
- Modificación de Interacciones.
- Modificación de Reacciones Adversas.
- Inserto para el usuario e información para prescribir versión: septiembre 24, 2014.

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.



3.1.13.11. ION-K SOLUCIÓN ORAL 31.2% ION-K SOLUCIÓN ORAL

Radicado : 20181198438
Fecha : 27/09/2018
Interesado : Grupo de Registros Sanitarios

Composición:

Gluconato de potasio (glucona delta lactona + hidróxido de potasio) 31,2 g. / 100 mL

Forma Farmacéutica:
Solución oral

Indicaciones:

Deficiencia de potasio. Tratamiento y profilaxis de la hipopotasemia.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al medicamento, adminístrese con precaución a pacientes con enfermedad péptica, insuficiencia renal o adrenal y deshidratación. Acidosis metabólica con oliguria. Enfermedad de Addison no tratada, insuficiencia renal crónicas, deshidratación aguda, diarrea prolongada o severa, parálisis periódica familiar, problemas médicos relacionados con traumatismo, miotomía congénica, oliguria, azotemia y otras funciones renales.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar sobre las indicaciones y contraindicaciones presentadas por el interesado.

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.

3.1.11 CONDICIÓN DE VENTA

3.1.11.1 REFLUYET

Expediente : 19939607
Radicado : 20181085554 / 20181191739
Fecha : 19/09/2018
Interesado : Procaps S.A.



Composición: Cada Cápsula de gelatina dura contiene 150mg de lansoprazol microgranulos (85mg/g) (equivalente a 15,0 mg lansoprazol)

Forma farmacéutica: Cápsula de gelatina dura

Indicaciones: Medicamento alternativo en el manejo de úlcera péptica, esofagitis por reflujo, síndrome de Zollinger-Ellison. Puede ser usado en niños desde 1 año de edad.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento, embarazo y lactancia, menores de un (1) año, úlcera gástrica de origen neoplásico sin diagnóstico

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta la Auto No. 2018009700 emitido mediante Acta No. 20 de 2018, numeral 3.1.11.2 con el fin de continuar con la aprobación del cambio en la condición de venta.

Como se tiene en el Registro Sanitario: "Venta con Fórmula Facultativa"

Como se solicita: "Venta Libre"

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no presentó respuesta satisfactoria al concepto del Acta No. 20 de 2018 SEM, numeral 3.1.11.2., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que la condición de venta del producto de la referencia debe ser con fórmula médica.

3.1.13. UNIFICACIONES

3.1.13.1 CLORFENIRAMINA

CONCEPTO: La presente unificación aplica para todos los productos con el principio activo clorfeniramina en las siguientes concentraciones y formas farmacéuticas:

Concentración: Cada 100 ml de jarabe contiene: 40 mg de Clorfeniramina.

Forma farmacéutica: Jarabe.

Indicaciones:
Antihistamínico.



Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a los antihistamínicos o a alguno de los excipientes.
- Pacientes que han sido tratados con IMAO (Inhibidores de la Monoaminooxidasa) en los últimos catorce días.

Advertencias y Precauciones:

La clorfeniramina, al igual que otros medicamentos que tienen efectos anticolinérgicos, debe usarse con precaución en epilepsia; presión intraocular elevada, incluido el glaucoma; hipertrofia prostática; hipertensión grave o enfermedad cardiovascular; bronquitis, bronquiectasias o asma; deterioro hepático; insuficiencia renal. Los niños y los ancianos son más propensos a experimentar los efectos anticolinérgicos neurológicos y la excitación paradójica (por ejemplo, inquietud, nerviosismo).

Las propiedades anticolinérgicas de la clorfeniramina pueden causar somnolencia, mareos, visión borrosa y deterioro psicomotor en algunos pacientes, lo que puede afectar seriamente la capacidad para conducir y usar maquinaria.

Los efectos del alcohol pueden ser incrementados y, por lo tanto, debe evitarse el uso simultáneo.

No debe usarse con productos que contengan otros antihistamínicos, incluyendo antihistamínicos que contienen medicamentos para la tos y el resfriado.

Este medicamento contiene etanol (alcohol). Nocivo para quienes sufren de alcoholismo. Debe tenerse en cuenta en mujeres embarazadas y en periodo de lactancia, niños y grupos de alto riesgo, como pacientes con enfermedad hepática o epilepsia.

Los pacientes con problemas hereditarios poco comunes de intolerancia a la fructosa, malabsorción de glucosa-galactosa o insuficiencia de sacarosa-isomaltasa no deben tomar este medicamento.

Este medicamento contiene sacarosa. Esto debe tenerse en cuenta en pacientes con diabetes mellitus.

El uso a largo plazo aumenta el riesgo de caries dental y es esencial que se mantenga una higiene dental adecuada.



Los hidroxibenzoatos de metilo y propilo (E218 y E216) pueden causar reacciones alérgicas (posiblemente retardadas).

Fertilidad, embarazo y lactancia.

El embarazo

No hay datos adecuados sobre el uso de clorfeniramina en mujeres embarazadas.

Se desconoce el riesgo potencial para los humanos. El uso durante el tercer trimestre puede provocar reacciones en los recién nacidos o en los neonatos prematuros. No debe utilizarse durante el embarazo a menos que los beneficios superen los riesgos para el feto.

Lactancia

El maleato de clorfeniramina y otros antihistamínicos pueden inhibir la lactancia y puede ser excretado en la leche materna. No debe utilizarse durante la lactancia a menos que los beneficios superen los riesgos para el lactante.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Las propiedades anticolinérgicas de la clorfeniramina pueden causar somnolencia, mareos, visión borrosa y deterioro psicomotor, que pueden alterar seriamente la capacidad para conducir y utilizar maquinaria.

Dosificación y Grupo Etario:

Sólo para administración oral.

No exceder la dosis indicada ni la frecuencia de dosificación.

Adultos y niños de 12 años y más:

10 ml (4 mg) cada 4 a 6 horas. Dosis máxima diaria: 60ml (24 mg) en 24 horas.

Ancianos:

Los ancianos son más propensos a experimentar efectos neurológicos anticolinérgicos. Se debe considerar el uso de una dosis diaria más baja (por ejemplo, un máximo de 12 mg en 24 horas).

Niños de 6 a 12 años:

5 ml (2 mg) cada 4 a 6 horas. Dosis máxima diaria: 30 ml (12 mg) en 24 horas.

Niños de 2 a 6 años:

2,5 ml (1 mg) cada 4 a 6 horas. Máximo diario dosis: 15 ml (6 mg) en 24 horas.



Niños de 1 a 2 años:

2,5 ml (1 mg) dos veces al día. El intervalo mínimo entre las dosis debe ser de 4 horas. Dosis máxima diaria: 5 ml (2 mg) en 24 horas.

No se recomienda para menores de 1 año.

Vía de Administración:

Oral.

Interacciones:

El uso concomitante de clorfeniramina con hipnóticos, ansiolíticos u otros depresores del sistema nervioso central puede potenciar los efectos sedantes de la clorfeniramina, por lo que se debe evitar la administración simultánea de estas sustancias.

La clorfeniramina inhibe el metabolismo de la fenitoína y puede conducir a toxicidad por fenitoína.

Los IMAO prolongan e intensifican los efectos anticolinérgicos de la clorfeniramina y su administración conjunta puede producir hipotensión severa, por lo que su uso simultáneo está contraindicado o hasta que hayan transcurrido dos semanas desde la finalización del tratamiento con IMAOs.

Reacciones adversas

Las reacciones adversas que se han observado en los ensayos clínicos y que se consideran frecuentes (que ocurren en $\geq 1\%$ a $< 10\%$ de los sujetos) o muy frecuentes (que ocurren en $\geq 10\%$ de los sujetos) se enumeran a continuación según la Clasificación de órganos del sistema MedDRA. Se desconoce la frecuencia de otros eventos adversos identificados durante el uso posterior a la comercialización.

Trastornos sanguíneos y del sistema linfático:

Desconocido: anemia hemolítica, discrasias sanguíneas.

Trastornos del sistema inmunológico:

Desconocido: reacción alérgica, angioedema, reacciones anafilácticas.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

Desconocido: anorexia.



Trastornos psiquiátricos:

Desconocido: confusión *, excitación *, irritabilidad *, pesadillas *, depresión.

Trastornos del sistema nervioso *:

Muy frecuentes: sedación, somnolencia.

Frecuentes: alteración de la atención, coordinación anormal, mareos, dolor de cabeza.

Trastornos oculares:

Comunes: visión borrosa.

Trastornos del oído y del laberinto:

Desconocido: tinnitus.

Trastornos cardíacos:

Desconocido: palpitaciones, taquicardia, arritmias.

Trastornos vasculares:

Desconocido: hipotensión

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Desconocido: espesamiento de las secreciones bronquiales.

Trastornos gastrointestinales:

Frecuentes: náuseas, boca seca.

Desconocido: vómitos, dolor abdominal, diarrea, dispepsia.

Trastornos hepatobiliares:

Desconocido: hepatitis incluyendo ictericia.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Desconocido: dermatitis exfoliativa, erupción cutánea, urticaria, fotosensibilidad.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

Desconocido: contracciones musculares, debilidad muscular.

Trastornos renales y urinarios:

Desconocido: Retención urinaria.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Comunes: fatiga



Desconocido: opresión en el pecho.

*** Los niños y los ancianos son más susceptibles a los efectos neurológicos anticolinérgicos y la excitación paradójica (por ejemplo, inquietud, nerviosismo).**

Condición de Venta: Con formula facultativa.

3.1.13.2 VITAMINA C

CONCEPTO: La presente unificación aplica para todos los productos con el principio activo Vitamina c en las siguientes concentraciones y formas farmacéuticas:

Concentración:

Cada tableta masticable contiene: Ácido Ascórbico 218 mg + Ascorbato de Sodio 317 mg equivalente a Ácido Ascórbico 500 mg.

Cada tableta efervescente contiene: Ácido Ascórbico 1000 mg.

Forma farmacéutica:

Tableta Masticable.

Tableta Efervescente.

Indicaciones: Deficiencia de vitamina C.

Contraindicaciones:

- **Hipersensibilidad al (a los) principio (s) activo (s) o a alguno de los excipientes.**
- **Hiperoxaluria.**
- **Por contener aspartame está contraindicado en pacientes con fenilcetonuria.**

Advertencias y Precauciones:

El ácido ascórbico no debe administrarse en dosis más altas o durante una mayor duración que la recomendada; el uso durante largo tiempo de grandes dosis puede producir un aumento de su metabolismo.

Página 248 de 272

Acta No. 37 de 2018 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El aumento de la ingesta de ácido ascórbico durante un período prolongado puede resultar en un aumento del aclaramiento renal del ácido ascórbico, y puede producirse una deficiencia si su ingesta se reduce o se retira rápidamente.

La sobredosis aguda y crónica de la vitamina C (> 2 g / día) aumenta el riesgo de efectos adversos, incluyendo la formación de depósitos de oxalato de calcio, necrosis tubular aguda, y / o insuficiencia renal.

Pacientes con insuficiencia renal: los suplementos de ácido ascórbico en estos pacientes pueden producir niveles plasmáticos elevados y consecuente formación y precipitación de oxalato, por tanto no deben recibir grandes dosis de ácido ascórbico.

Pacientes con predisposición a padecer cálculos renales: grandes dosis de ácido ascórbico pueden causar cristaluria de oxalato cálcico; se puede producir acidificación de la orina. Se deben extremar las precauciones, evitando el uso prolongado de suplementos de ácido ascórbico.

Pacientes con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa: la administración de grandes dosis de ácido ascórbico puede dar lugar a anemia hemolítica (hemólisis) en estos pacientes.

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.

En pacientes con anemia falciforme, en raras ocasiones la reducción del pH ha producido una crisis de células falciformes.

Pacientes con antecedente de gota: el ácido ascórbico (a grandes dosis) podría producir artritis gotosa en individuos susceptibles y formación de cálculos de ácido úrico.

Pacientes con trastornos en las reservas de hierro (con elevadas reservas de hierro): el consumo de suplementos de vitamina C por estos individuos puede contribuir a daño oxidativo in vivo.

Advertencias sobre excipientes

Este medicamento contiene sorbitol. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben tomar este medicamento.



Solo aplica para ácido ascórbico 1000 mg tabletas efervescentes: Este medicamento contiene 850 mg sodio por tableta efervescente, lo que debe considerarse en pacientes con dieta controlada de sodio.

Interferencias con pruebas analíticas

El ácido ascórbico es un potente agente reductor, por lo que puede interferir con numerosas pruebas analíticas basadas en reacciones de óxido-reducción:

Determinación de glucosa en orina: falso aumento de glucosa en orina, aunque no tiene efecto real en los niveles de glucosa en sangre, por el método de sulfato cúprico y falsa disminución de glucosa en orina por el método de la glucosa oxidasa. Consulte el prospecto del medidor o del kit de prueba para determinar si interfiere y para obtener indicación para obtener lecturas exactas de glucemia.

Determinación de creatinina, ácido úrico y fosfatos inorgánicos en orina, suero y sangre oculta en las heces. El uso de pruebas específicas que no dependan de las propiedades reductoras o la interrupción del suplemento diario de ácido ascórbico, evitará cualquier interferencia indeseable.

Medida del paracetamol en orina: falsos negativos; se ha informado que el ácido ascórbico interfiere con los test de cribado basados en hidrólisis y formación de azul de indofenol cromógeno.

Test de sangre oculta en heces: falso guayaco negativo; evitar la administración de vitamina C exógena 48-72 horas antes de la prueba.

Determinación de carbamazepina: falsos incrementos en niveles de carbamazepina, con grandes dosis de ácido ascórbico (mayores de 500 mg al día) y fluoruros (dosis indeterminada), cuando se utiliza el método de Ames ARIS (R).

Fertilidad, embarazo y lactancia.

Embarazo

No hay estudios controlados relativos al uso del ácido ascórbico en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no indican efectos directos o perjudiciales con respecto al embarazo, el desarrollo embrionario / fetal, el parto o el desarrollo postnatal.



Dosis elevadas de vitamina C en mujeres embarazadas pueden producir escorbuto en el recién nacido. Se debe evitar el uso de ácido ascórbico 500 mg o 1000 mg durante el embarazo debido a la dosis de ácido ascórbico que contiene, bastante por encima de los requerimientos diarios de vitamina C.

Lactancia

El ácido ascórbico se excreta en leche materna. No hay datos suficientes sobre los efectos de los suplementos del ácido ascórbico en recién nacidos. Este medicamento no debe utilizarse durante la lactancia.

El producto sólo debe administrarse durante el embarazo o la lactancia cuando se considere esencial por el médico. No debe superarse la dosis recomendada, ya que la sobredosis crónica puede ser perjudicial para el feto y el recién nacido.

Fertilidad

No hay pruebas que sugieran que los niveles endógenos normales de ácido ascórbico causen efectos adversos en la reproducción en humanos.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

El producto tiene efecto nulo o insignificante sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Dosificación y Grupo Etario:

- Ácido Ascórbico 218 mg + Ascorbato de Sodio 317 mg equivalente a Ácido Ascórbico 500 mg tableta masticable:
- Mayores de 15 años y adultos: 1 a 2 tabletas al día, máximo 2 tabletas al día.
- Ancianos: igual que los adultos.

Máximo por 10 días

No se recomienda esta presentación en menores de 15 años.

Forma de administración: Los comprimidos se deben masticar antes de tragarlos.



- **Ácido ascórbico 1000 mg tableta efervescente:**
Niños mayores de 15 años y adultos: 1 comprimido una vez al día.

Máximo por 10 días

No se recomienda esta presentación en menores de 15 años.

Forma de administración: Disolver el comprimido efervescente en medio vaso de agua. Nunca se tomará el comprimido directamente, sin disolverlo.

Vía de Administración:

Oral.

Interacciones:

- La acidificación de la orina que produce la administración de ácido ascórbico podría favorecer la eliminación de algunos fármacos y retrasar la de otros.
- El uso de ciertos medicamentos ocasiona depleción sérica de vitamina C (estrógenos, nicotina, ácido acetilsalicílico).
- El ácido ascórbico aumenta la excreción renal de anfetamina.
- Antiácidos que contienen aluminio: no se recomienda su administración conjunta con ácido ascórbico, especialmente en pacientes con insuficiencia renal, porque podría aumentar la absorción de aluminio y producirse toxicidad.
- Hierro: la vitamina C puede aumentar la absorción de sales de hierro desde el tracto gastrointestinal.
- Anticoagulantes orales como warfarina y acenocumarol: podría verse modificada su acción por el ácido ascórbico a grandes dosis.
- Deferoxamina: el uso concurrente con dosis altas de ácido ascórbico puede potenciar la toxicidad tisular por hierro, con deterioro en la función cardíaca, causando descompensación cardíaca; no debería administrarse ácido ascórbico durante el primer mes de un tratamiento con deferoxamina. El ácido ascórbico debe utilizarse con precaución en estos pacientes y debe controlarse la función cardíaca.
- Cianocobalamina (vitamina B12): el ácido ascórbico en grandes dosis podría reducir las cantidades de cianocobalamina disponibles en suero y reservas. Se recomienda administrar el ácido ascórbico al menos 2 horas después de la comida o de tomar suplementos de vitamina B12.

- **Indinavir (inhibidores de la proteasa):** altas dosis de ácido ascórbico disminuyen significativamente la concentración plasmática de indinavir, con probable reducción de su eficacia.
- **Ciclosporina:** datos limitados sugieren que los suplementos antioxidantes como el ácido ascórbico puede reducir los niveles sanguíneos de ciclosporina.
- **Disulfiram:** Dosis crónicas o altas de ácido ascórbico pueden interferir con la eficacia del disulfiram.
- **Hierro:** El ácido ascórbico puede aumentar la absorción de hierro, especialmente en personas con deficiencia de hierro. Pequeños aumentos incrementales de hierro podrían ser importantes en sujetos con condiciones tales como hemocromatosis hereditaria o en sujetos heterocigotos para esta condición, ya que puede exacerbar la sobrecarga de hierro.

Reacciones adversas

Las reacciones adversas enumeradas han sido identificadas durante el uso posterior a la aprobación de medicamentos conteniendo ácido ascórbico. La lista de reacciones adversas están basados en informes espontáneos, por tanto no es posible una clasificación según frecuencias de MedDRA.

Trastornos gastrointestinales:

El síntoma más común es la aparición de diarrea, que podría ser debida a los efectos osmóticos del ácido ascórbico en la luz intestinal. También se han registrado náuseas, vómitos, dolor abdominal y gastrointestinal, ardor de estómago, espasmo abdominal y flatulencia; raramente, esofagitis y obstrucción intestinal.

Trastornos del sistema inmunológico:

Reacción alérgica, reacción anafiláctica, shock anafiláctico. Se han informado de reacciones de hipersensibilidad con manifestaciones de laboratorio y clínicas, incluyendo síndrome de asma alérgico, reacciones de leve a moderadas que pueden potencialmente afectar la piel, tracto respiratorio, tracto gastrointestinal y sistema cardiovascular, incluyendo síntomas como erupción, urticaria, edema alérgico y angioedema, prurito, dificultad cardio-respiratoria, y reacciones graves, incluyendo shock anafiláctico.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

En pacientes predispuestos especialmente, se podría producir artritis gotosa y formarse cálculos de ácido úrico.

Trastornos renales y urinarios:

Página 253 de 272

Acta No. 37 de 2018 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

La administración de ácido ascórbico en individuos predispuestos a incremento de formación de cálculos, se ha asociado a la producción de cálculos de oxalato, urato o cistina, o precipitación de medicamentos en el tracto urinario. Los sujetos con mayores riesgos son los que tienen alteración renal.

Condición de Venta:

- **Ácido Ascórbico 218 mg + Ascorbato de Sodio 317 mg equivalente a Ácido Ascórbico 500 mg tableta masticable:**

Condición de venta: Sin fórmula facultativa.

- **Ácido ascórbico 1000 mg tableta efervescente:**

Condición de venta: Con fórmula facultativa.

La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora informa que en la Norma farmacológica 21.4.2.1.N10 se encuentran los productos Ácido Ascórbico 218 mg + Ascorbato de Sodio 317 mg equivalente a Ácido Ascórbico 500 mg tableta masticable y Ácido Ascórbico 1000 mg tableta efervescente.

3.1.13.3. HIDROCLOROTIAZIDA

CONCEPTO: La presente unificación aplica para todos los productos con el principio activo Hidroclorotiazida en la siguiente concentración y forma farmacéutica:

Concentración:

Cada tableta contiene hidroclorotiazida 25mg excipientes c.s

Cada tableta contiene hidroclorotiazida 50mg excipientes c.s

Forma farmacéutica:

Tabletas

Indicaciones:

Diuretico, antihipertensor.

Contraindicaciones:



- Hipersensibilidad a hidroclorotiazida, sulfonamidas o a alguno de los excipientes.
- Anuria

Advertencias y precauciones:

Insuficiencia hepática

La hidroclorotiazida induce fluctuaciones de las concentraciones séricas de electrolitos que pueden ocasionar una pérdida del equilibrio electrolítico y un coma hepático en los pacientes susceptibles. Por lo tanto se recomienda precaución cuando se administre a pacientes con enfermedades hepáticas.

Efectos metabólicos y endocrinos

El tratamiento con tiazidas puede alterar la tolerancia a la glucosa. En pacientes diabéticos puede ser necesario ajustar la dosis de insulina o de hipoglucémicos orales. Durante la administración de tiazidas puede manifestarse una diabetes mellitus latente.

Se han asociado aumentos de los niveles de colesterol y triglicéridos con el tratamiento con diuréticos tiazídicos. Las tiazidas disminuyen la excreción de calcio en orina y pueden producir un leve aumento de la concentración de calcio en ausencia de trastornos del metabolismo del calcio conocidos. Ya que hidroclorotiazida puede aumentar los niveles de calcio en sangre, debe utilizarse con precaución en pacientes con hipercalcemia. Una hipercalcemia marcada sin respuesta a la retirada de tiazidas o ≥ 12 mg/dl puede ser evidencia de un proceso subyacente de hipercalcemia independiente de tiazidas. Cambios patológicos en la glándula paratiroidea de los pacientes con hipercalcemia e hipofosfatemia se han observado en algunos pacientes en tratamiento con tiazidas prolongada. Si se produce hipercalcemia, es necesaria una clarificación adicional del diagnóstico.

Insuficiencia renal

En la insuficiencia renal progresiva, el tratamiento con hidroclorotiazida debe detenerse o suspenderse. La hidroclorotiazida puede comenzar o precipitar la azotemia. Debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal grave para evitar efectos tóxicos o acumulativos. Si se produce un aumento de la azotaemia y la oliguria durante el tratamiento de la enfermedad renal progresiva grave, debe suspenderse el diurético.

Desequilibrio electrolítico



Los diuréticos tiazídicos pueden producir un nuevo inicio de hipopotasemia o exacerbar la hipopotasemia pre-existente.

Los diuréticos tiazídicos se deben administrar con precaución en pacientes en condiciones que implican un aumento de la pérdida de potasio, por ejemplo nefropatías con pérdida de sal e insuficiencia prerrenal (cardiogénica) de la función renal. Se recomienda corregir la hipopotasemia y la hipomagnesemia coexistente antes de comenzar con las tiazidas. Las concentraciones en sangre de potasio y magnesio se deben controlar periódicamente. En todos los pacientes que reciben diuréticos tiazídicos se debe controlar el desequilibrio electrolítico, particularmente el de potasio.

Como con todos los diuréticos tiazídicos, la kaliuresis inducida por hidroclorotiazida es dosis dependiente. Para el tratamiento crónico, las concentraciones de potasio en sangre se deben comprobar inicialmente y luego tras 3 a 4 semanas. Por tanto, si el equilibrio de potasio no está alterado por factores adicionales (por ejemplo vómitos, diarrea, cambio en la función renal, etc.), las pruebas se deben realizar periódicamente.

Se debe valorar la co-administración de una sal potásica oral (por ejemplo KCl) puede considerarse en pacientes que reciben digital, en pacientes que muestran síntomas de enfermedad coronaria cardíaca, excepto si están recibiendo algún inhibidor ECA, en pacientes con altas dosis de un agonista β -adrenérgico, y en todos los casos en los que las concentraciones de potasio plasmático son $< 3,0$ mmol/L. Si las preparaciones orales de potasio no se toleran, hidroclorotiazida se puede combinar con un diurético ahorrador de potasio.

En todos los casos de tratamiento combinado, el mantenimiento o normalización del balance de potasio se debe controlar estrechamente. Si la hipopotasemia se ve acompañada por signos clínicos (por ejemplo debilidad muscular, paresia o alteración del ECG), se debe interrumpir el tratamiento con hidroclorotiazida.

El tratamiento combinado consistente en hidroclorotiazida y una sal de potasio o un diurético ahorrador de potasio debe evitarse en pacientes que estén recibiendo inhibidores ECA, ARBs o DRIs.

Los diuréticos tiazídicos pueden producir una nueva aparición de hiponatremia o exacerbar la hiponatremia pre-existente. En pacientes con depleción grave de sodio y/o pacientes con depleción de volumen, tales como aquellos que reciben altas dosis de diuréticos, se puede producir hipotensión sintomática en casos raros tras el inicio del tratamiento con hidroclorotiazida. Se ha observado en

Página 256 de 272

Acta No. 37 de 2018 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



casos aislados hiponatremia, acompañada por síntomas neurológicos (náuseas, desorientación progresiva, apatía). Los diuréticos tiazídicos solo se deben utilizar tras la corrección de cualquier depleción pre-existente del volumen o de sodio. De otra manera, el tratamiento debe empezar bajo estricta supervisión médica. Se recomienda un control regular de las concentraciones de sodio en sangre.

La monitorización de los electrolitos en sangre está indicada particularmente en pacientes de edad avanzada, en pacientes con ascitis debido a cirrosis hepática, y en pacientes con edema debido a síndrome nefrótico. En esta última condición, solo se debe utilizar hidroclorotiazida bajo estrecha supervisión en pacientes normocaliémicos sin síntomas de depleción de volumen o hipoalbuminemia grave.

Como otros diuréticos, hidroclorotiazida puede aumentar los niveles de ácido úrico en sangre debido a una disminución del aclaramiento de ácido úrico y puede producir un aumento de hiperuricemia y producir gota en pacientes susceptibles.

Miopía aguda y glaucoma secundario de ángulo cerrado

Hidroclorotiazida, una sulfonamida, se ha asociado a una reacción idiosincrática resultando en miopía transitoria aguda y glaucoma agudo de ángulo cerrado. Los síntomas incluyen la aparición aguda de una agudeza visual disminuida o dolor ocular y ocurre normalmente entre unas horas hasta unas semanas después del comienzo del tratamiento. El glaucoma agudo de ángulo cerrado no tratado puede conducir a una pérdida de visión permanente.

El tratamiento inicial es interrumpir el uso de hidroclorotiazida lo antes posible. Se debe considerar el tratamiento médico o quirúrgico inmediato si la presión intraocular permanece descontrolada. Entre los factores de riesgo para desarrollar glaucoma agudo de ángulo cerrado se incluyen antecedentes de alergias a sulfonamidas o penicilina.

Otros

El efecto antihipertensivo de los inhibidores ECA, ARBs o DRIs está potenciado por agentes que aumentan la actividad de la renina plasmática (diuréticos). Debe tener precaución cuando un inhibidor ECA (ARB o DRI) se añade a hidroclorotiazida particularmente en pacientes con depleción grave de sodio o depleción de volumen.

Durante el tratamiento con tiazidas, se puede activar el lupus eritematoso.

Las reacciones de hipersensibilidad son más frecuentes en pacientes con alergias y asma.



El litio generalmente no debe administrarse con diuréticos.

Prueba antidopaje: hidroclorotiazida contenida en este medicamento podría dar un resultado positivo en una prueba antidopaje.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Las tiazidas atraviesan la barrera placentaria y aparecen en la sangre del cordón umbilical. Cuando se usa hidroclorotiazida en el embarazo o en mujeres en edad fértil, los beneficios potenciales del medicamento deben compararse con los posibles peligros para el feto. Estos peligros incluyen ictericia fetal o neonatal, trombocitopenia y posiblemente otras reacciones adversas que hayan ocurrido en el adulto.

El uso rutinario de diuréticos en mujeres embarazadas sanas con o sin edema leve no está indicado.

Lactancia

Las tiazidas se excretan en la leche materna. Debido a la posibilidad de reacciones adversas graves en los lactantes, se debe decidir si interrumpir la lactancia o suspender la hidroclorotiazida.

Fertilidad

No existen datos sobre fertilidad en humanos para hidroclorotiazida. En estudios realizados en animales, hidroclorotiazida no tuvo efectos sobre la fertilidad.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Hidroclorotiazida sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

Dosificación y Grupo Etario:

La terapia debe ser individualizada de acuerdo con la respuesta del paciente. Use la dosis más pequeña necesaria para lograr la respuesta requerida.

Edema: la dosis habitual en adultos es de 25 mg a 100 mg al día como una dosis única o dividida. Muchos pacientes con edema responden a la terapia intermitente, es decir, la administración en días alternos o de 3 a 5 días a la semana. Con un programa intermitente, es menos probable que ocurra una respuesta excesiva y el desequilibrio de electrolitos no deseado resultante.

Página 258 de 272

Acta No. 37 de 2018 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





Hipertensión: la dosis inicial en adultos es de 12.5 mg diarios administrados como una dosis única. La dosis puede aumentarse a 50 mg al día, administrada en una o dos dosis divididas. Las dosis superiores a 50 mg a menudo se asocian con reducciones marcadas del potasio sérico. La dosis diaria máxima recomendada es de 100 mg.

Por lo general, los pacientes no requieren dosis superiores a 50 mg de hidroclorotiazida al día cuando se usan concomitantemente con otros agentes antihipertensivos.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

No es necesario un ajuste de la dosis inicial en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada. Utilizar con precaución en pacientes con enfermedad renal grave (IFG < 30 ml/min). Hidroclorotiazida y otros diuréticos tiazídicos pueden perder su efecto diurético cuando el IFG es < 30 ml/min pero puede ser útil en estos pacientes, cuando se utilizan con precaución en combinación con diuréticos del asa. Hidroclorotiazida está contraindicada en pacientes con anuria.

Insuficiencia hepática

No es necesario un ajuste de la dosis inicial en pacientes con insuficiencia hepática de media a moderada. Las tiazidas, como otros diuréticos, pueden producir un desequilibrio electrolítico, encefalopatía hepática y síndrome hepato-renal, cuando se utiliza para tratar ascitis cirrótica. Hidroclorotiazida se debe utilizar con precaución particular en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Vía de administración:

Oral

Interacciones:

Los siguientes medicamentos pueden interactuar con los diuréticos tiazídicos cuando se emplean al mismo tiempo que éstos:

Medicamentos antidiabéticos (agentes orales o insulina)

Los diuréticos tiazídicos reducen la sensibilidad a la insulina aumentando la intolerancia a la glucosa y la hiperglucemia. Por este motivo, la hidroclorotiazida presenta interacciones con todos los antidiabéticos, ya sean

Página 259 de 272

Acta No. 37 de 2018 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





orales o insulínicos, con la correspondiente pérdida del control de la diabetes. Por tanto, los pacientes diabéticos que inicien un tratamiento con hidroclorotiazida deberán monitorizar cuidadosamente sus niveles de glucosa en sangre y ajustar de manera adecuada las dosis de antidiabéticos.

Otros Antihipertensivos (por ej.: guanetidina, metildopa, beta-bloqueantes, vasodilatadores, bloqueantes de los canales de calcio, inhibidores ECA, ARBs y DRIs).

El uso concomitante con la hidroclorotiazida produce un efecto aditivo, aumentando el efecto hipotensor.

Resinas de colestiramina y de colestipol

La absorción de la hidroclorotiazida disminuye o se retrasa en presencia de resinas de intercambio iónico. Dosis únicas de colestiramina o colestipol fijan la hidroclorotiazida y reducen su absorción gastrointestinal hasta 85% y 43%, respectivamente. Se recomienda administrar las tiazidas al menos 4 horas antes de la colestiramina. Lo mismo ocurre con el colestipol, aunque en menor grado, por lo que se recomienda administrar las tiazidas al menos 2 horas antes.

Medicamentos que afectan los niveles de potasio

El efecto hipocalémico de los diuréticos puede aumentar por la administración concomitante de diuréticos caluréticos, corticosteroides, ACTH, anfotericina, carbenoxolona, penicilina G, derivados del ácido salicílico o antiarrítmicos.

Aminas presoras (por ejemplo, adrenalina)

La hidroclorotiazida puede disminuir la respuesta a las aminas presoras, pero no lo suficiente como para impedir su uso.

Relajantes musculares no despolarizantes (p.ej., tubocurarina)

La hidroclorotiazida puede potenciar la acción de los derivados de curare.

Litio

Los diuréticos tiazídicos reducen la excreción renal de litio, por lo que puede aumentar la toxicidad de este antidepresivo. Aunque a veces se utilizan los diuréticos para contrarrestar la poliuria que ocasiona el litio, se deben monitorizar los niveles plasmáticos del mismo y reajustar las dosis cuando se combina con el diurético.

AINes y agentes selectivos de la Cox-2

La administración concomitante de AINES (por ejemplo derivados del ácido salicílico, indometacina) pueden debilitar la actividad antihipertensiva y



diurética de hidroclorotiazida. La hipovolemia concurrente puede inducir a un fallo renal agudo.

Sales de calcio

Pueden producir un aumento en los niveles séricos de calcio debido a una disminución en la excreción urinaria, cuando se administran concomitantemente con diuréticos tiazídicos, lo que puede provocar una hipercalcemia.

Glucósidos digitálicos

La hipopotasemia o hipomagnesemia inducida por tiazidas posiblemente se producen como efecto no deseado y pueden favorecer la aparición de arritmias cardíacas inducidas por digital.

Medicamentos que afectan a los niveles de sodio

El efecto hiponatémico de los diuréticos se puede ver intensificado por la administración concomitante de medicamentos tales como antidepresivos, antipsicóticos, antiepilépticos, etc. Se recomienda precaución en administración a largo plazo de estos medicamentos.

Ciclosporina: el tratamiento concomitante con ciclosporina puede elevar el riesgo de hiperuricemia y de complicaciones de tipo gotoso.

Tetraciclinas: la administración concomitante de tetraciclinas y diuréticos tiazídicos aumenta el riesgo de incremento de la urea inducido por tetraciclinas. Probablemente esta interacción no sea aplicable a la doxiciclina.

Agentes anticolinérgicos (p. ej. atropina, biperideno)

La biodisponibilidad de los diuréticos tiazídicos puede aumentar con los agentes anticolinérgicos, debido a una disminución de la motilidad gastrointestinal y de la velocidad de vaciado del estómago. A la inversa, los medicamentos procinéticos tales como cisaprida pueden disminuir la biodisponibilidad de diuréticos tiazídicos.

Medicamentos usados para el tratamiento de la gota (probenecid, sulfinpirazona y alopurinol)

Puede ser necesario un ajuste posológico de la medicación uricosúrica ya que la hidroclorotiazida puede elevar el nivel del ácido úrico sérico. Puede ser necesario aumentar la dosis de probenecid o sulfinpirazona. La administración concomitante de diuréticos tiazídicos, incluyendo hidroclorotiazida, puede aumentar la incidencia de reacciones de hipersensibilidad a alopurinol.

Betabloqueantes y diazóxido

El uso concomitante de diuréticos tiazídicos, incluyendo hidroclorotiazida, con betabloqueantes puede aumentar el riesgo de hiperglucemia. Los diuréticos tiazídicos, incluyendo hidroclorotiazida, pueden incrementar el efecto hiperglucémico del diazóxido.

Metildopa

Se han notificado casos aislados de anemia hemolítica en pacientes que recibieron un tratamiento concomitante con hidroclorotiazida y metildopa.

Amantadina

Las tiazidas, incluyendo hidroclorotiazida, pueden elevar el riesgo de efectos adversos debidos a la amantadina por la disminución de su secreción tubular.

Agentes antineoplásicos (p. ej. ciclofosfamida, metotrexato)

Las tiazidas, incluyendo hidroclorotiazida, pueden reducir la excreción renal de medicamentos citotóxicos y potenciar sus efectos mielosupresores.

Alcohol, barbitúricos, narcóticos o antidepresivos: pueden potenciar la hipotensión ortostática.

Otras interacciones

Los diuréticos tiazídicos, incluyendo la hidroclorotiazida pueden incrementar los efectos fotosensibilizantes de algunos fármacos como la griseofulvina, las fenotiazinas, las sulfonamidas y sulfonilureas, las tetraciclinas, los retinoides y los agentes utilizados en la terapia fotodinámica.

Pruebas de laboratorio

La hidroclorotiazida puede producir interferencia analítica en el diagnóstico de la prueba de bentiromida.

Las tiazidas pueden producir una disminución de las concentraciones de PBI (yodo unido a proteínas) sin que se observen signos de trastorno tiroideo.

Debido a sus efectos sobre el metabolismo del calcio, las tiazidas pueden interferir con las pruebas de la función paratiroidea.

Medio de contraste de yodo: en caso de deshidratación inducida por diuréticos, hay un mayor riesgo de insuficiencia renal aguda, especialmente con dosis altas de productos con yodo. Se debe rehidratar a los pacientes antes de la administración.



Vitamina D

El uso concomitante de diuréticos tiazídicos puede disminuir la excreción urinaria de calcio, y la coadministración de vitamina D puede potenciar el aumento de calcio en sangre.

Reacciones adversas:

Los efectos adversos de este medicamento son poco frecuentes (<10%) y generalmente están relacionados con la dosis, pudiendo minimizarlos estableciéndose la dosis mínima eficaz, particularmente en la hipertensión arterial.

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Las diferentes frecuencias se definen como: muy frecuentes (1/10), frecuentes (1/100 y <1/10), poco frecuentes (1/1.000 y <1/100), raras (1/10.000 y <1/1.000), muy raras ($\leq$ 1/10.000), y de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Raras: trombocitopenia a veces con púrpura.

Muy raras: leucopenia, agranulocitosis, insuficiencia de la médula ósea y anemia hemolítica.

Trastornos del sistema inmunológico

Muy raras: reacciones de hipersensibilidad, distrés respiratorio incluyendo neumonitis y edema pulmonar.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Muy frecuentes: principalmente a dosis mayores, hipopotasemia, aumento de los lípidos en sangre.

Frecuentes: hiponatremia, hipomagnesemia e hiperuricemia.

Raras: hipercalcemia, hiperglucemia, glucosuria, empeoramiento del estado diabético metabólico.

Muy raras: alcalosis hipoclorémica.

Trastornos del sistema nervioso

Raras: cefalea, mareo, trastornos del sueño, depresión, parestesia.

Trastornos oculares

Raras: insuficiencia visual especialmente en las primeras semanas de tratamiento.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: urticaria y otras formas de erupción.

Raras: reacción de fotosensibilidad.

Muy raras: vasculitis necrotizante y necrólisis epidérmica tóxica, reacciones del tipo lupus eritematoso cutáneo, reactivación de lupus eritematoso cutáneo.

Frecuencia no conocida: Cáncer de piel no-melanoma (carcinoma basocelular y carcinoma de células escamosas).

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: disminución del apetito, náuseas leves y vómitos.

Raras: malestar abdominal, estreñimiento y diarrea.

Muy raras: pancreatitis.

Trastornos hepatobiliares

Raras: colestasis o ictericia.

Trastornos vasculares

Frecuentes: hipotensión ortostática, que puede agravarse por alcohol, anestésicos o sedantes.

Trastornos cardíacos

Raras: arritmias.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Frecuentes: impotencia.

Experiencias de reacciones adversas tras la comercialización

Frecuencia desconocida: fallo renal agudo, trastorno renal, anemia aplásica, eritema multiforme, pirexia, espasmos musculares, astenia, glaucoma de ángulo cerrado.

Cáncer de piel no-melanoma: con base en los datos disponibles de estudios epidemiológicos, se ha observado una asociación dependiente de la dosis acumulada entre HCTZ y el CPNM.

Condición de Venta: Con formula facultativa



3.1.13.4. CITRATO DE SODIO

CONCEPTO: La presente unificación aplica para todos los productos con el principio activo Citrato de Sodio en la siguiente concentración y forma farmacéutica:

Concentración: 90mg/mL

Forma farmacéutica: Solución para enema

Indicaciones:

El Citrato de sodio micro enema está indicado para aliviar el estreñimiento: dificultad para la defecación (disquecia), especialmente en pacientes en cama; en geriatría, pediatría y Obstetricia; y en preparación para el examen de rayos x, proctoscopia y sigmoidoscopia.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de sus componentes, síntomas de apendicitis y demás estados dolorosos e inflamatorios del aparato digestivo:
- Crisis hemorroidal aguda.
- Colitis hemorrágica.
- Obstrucción intestinal y dolor abdominal de etiología desconocida.

Advertencias y precauciones:

- Evitar el uso prolongado: no debe utilizarse durante más de 6 días seguidos.
- El tratamiento farmacológico del estreñimiento es solo un complemento del tratamiento dietético y de hábitos saludables
- En caso de aparición de sangre en heces, irritación, dolor o que no se haya mejoría del hábito intestinal, se debe interrumpir el tratamiento y re valorar la situación del paciente.

Embarazo y Lactancia, Efectos sobre la capacidad para conducir y operar máquinas:

- No se dispone de datos sobre fertilidad.
- No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Este producto tiene una limitada absorción sistémica cuando se usa de acuerdo a las recomendaciones, por lo tanto, no se esperan efectos inapropiados en el feto o recién nacido cuando se utiliza durante el embarazo o lactancia.



- Se desconoce si el citrato de sodio o el lauril sulfoacetato de sodio se excretan en la leche materna.

-

Reacciones Adversas:

Las reacciones adversas identificadas durante la experiencia post-comercialización de esta asociación de principios activos, se presentan en la siguiente tabla.

Reacciones adversas	
Trastornos del sistema inmunológico	
En Muy raras ocasiones	Reacciones de hipersensibilidad (urticaria)
Trastornos gastrointestinales	
En Muy raras ocasiones	Dolor abdominal ^a Malestar ano rectal Deposiciones diarreicas

- ^a: incluye molestias abdominales, dolor abdominal y dolor abdominal superior.

Interacciones:

El uso concomitante de Citrato de sodio, que contiene sorbitol, con sulfonato sódico de polistireno, puede producir necrosis intestinal.

Dosificación y Grupo Etario:

Administrar según criterio médico, como norma general:

Adultos y niños de 3 años en adelante:

- Aplicar un tubo al día por vía rectal
- La administración debe realizarse entre 5 y 15 minutos antes del momento elegido para la deposición.

Forma de administración:

- Romper la boquilla.
- Introduzca la cánula en el recto y vacíe todo el contenido del tubo presionando, retire la cánula sin liberar la presión sobre el tubo. Reprimir la evacuación el mayor tiempo posible para que el medicamento ejerza su acción de forma completa.

Si los síntomas persisten o empeoran se debe suspender el tratamiento.



Vía de Administración: Rectal.

Condición de Venta: Con formula facultativa.

3.3 CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS

3.3.1. REDOXON® COMPRIMIDOS EFERVESCENTES

Radicado : 20183011157

Fecha : 08/11/2018

Interesado : Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

El Grupo de Publicidad de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar acerca de la expresión “Redoxon ayuda a fortalecer tus defensas y protege a toda tu familia”.

Registro Sanitario Invima 2008M-001477 R3 con número de expediente 32027 y cuya indicación es “deficiencia de vitamina C”

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera inapropiada la expresión “Redoxon ayuda a fortalecer tus defensas y protege a toda tu familia” por cuanto, si bien es cierto que la vitamina C cumple un papel fisiológico importante, no está demostrado que la suplencia en personas que no tengan déficits de vitamina C proporcione algún beneficio, ni mucho menos puede ser extensivo a un grupo familiar.

3.3.2. DENTAFLUOR GEL

Radicado : 20183006854 / 20181099368

Fecha : 26/07/2018

Interesado : Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

El interesado solicita a la Sala Especializadas de Medicamentos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la clasificación del producto de la referencia con registro sanitario INVIMA 2008DM-0001886-R1 y Hemostático cuyo registro sanitario es INVIMA 2008DM-0001831-R1 , en el sentido de confirmar si ambos productos son considerados dispositivos médicos.



CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que la norma farmacológica 13.2.1.0.N10, establece que las pastas dentífricas y los enjuagues bucales se registrarán como medicamentos, cuando contengan sales de flúor que superen las 1500 ppm o triclosán por encima de 1210 ppm.

Para el hemostático cuyo registro sanitario es INVIMA 2008DM-0001831-R1, la Sala considera que dadas las características y los usos del producto no es considerado un medicamento.

3.3.3. DIOSMINA 500 mg

Expediente : 19962154
Radicado : 2016022023
Fecha : 23/02/2016
Interesado : Tecnoquimicas S.A.

Composición:

Cada tableta contiene 450mg de mg de Diosmina Micronizada y Purificada + 50mg de Flavonoides Expresados como Hesperidina Micronizada y Purificada

Forma farmacéutica: Tableta cubierta con película

Indicaciones: terapia sintomática de la insuficiencia venosa crónica: sensación de pesantez en las piernas, prurito en las zonas maleolares, dolor al lado medio centro de las piernas (trayecto de la safena interna).

Contraindicaciones: hipersensibilidad a las sustancias activas o alguno de los excipientes.

Precauciones y advertencias: la administración de este producto no imposibilita el tratamiento específico de otras enfermedades anales. Si los síntomas no disminuyen rápidamente, debe practicarse un examen proctológico y el tratamiento debe ser revisado.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:

No se han realizado estudios de interacciones. No obstante, no se ha notificado ningún caso de interacción con otros fármacos desde la comercialización del producto. Fertilidad, embarazo y lactancia: embarazo: los varios estudios experimentales en animales no han mostrado efectos teratógenos. Además, en la especie humana, no se ha descrito ningún efecto nocivo, hasta el momento.





Lactancia: debido a la ausencia de datos sobre el paso a la leche materna, se desaconseja la lactancia durante la duración del tratamiento. A falta de datos sobre el paso a la leche materna, se desaconseja el tratamiento durante la lactancia. Fertilidad: los estudios de toxicidad reproductiva no mostraron ningún efecto sobre la fertilidad en ratas macho y hembra efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria: no se han realizado estudios específicos sobre los efectos de la fracción flavonoide sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, en una influencia insignificante sobre estas capacidades. Reacciones adversas: las siguientes reacciones adversas han sido notificadas y se clasifican utilizando la siguiente frecuencia. Muy frecuentes (1/10); frecuentes (1/100, <1/10); poco frecuentes (1/1000, <1/100); raras (1/10000, <1/1000); muy raras (<1/10000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Trastornos del sistema nervioso: raras: mareos, dolor de cabeza, malestar. Trastornos gastrointestinales: frecuentes: diarrea, dispepsia, náuseas, vómitos. Poco frecuentes: colitis. Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: raras: erupción cutánea, prurito, urticaria frecuencia no conocida: edema aislado de la cara, labios y párpados. Excepcionalmente, edema de quincke. Sobredosis: no se han descrito casos de sobredosis con el producto y suplementos dietarios.

Solicitud: El Grupo de Registros sanitarios de síntesis química solicita a lo Comisión revisora en Sala Especializada de Medicamentos, incluir en normas farmacológicas y aprobar la información farmacológica sobre Indicaciones, Contraindicaciones, precauciones y Advertencias para el producto de la referencia teniendo en cuenta lo siguiente:

Indicaciones: terapia sintomática de la insuficiencia venosa crónica: sensación de pesantez en las piernas, prurito en las zonas maleolares, dolor al lado medio centro de las piernas (trayecto de la safena interna).

Contraindicaciones: hipersensibilidad a las sustancias activas o alguno de los excipientes.

Precauciones y advertencias: advertencias y precauciones especiales de empleo: la administración de este producto no imposibilita el tratamiento específico de otras enfermedades anales. Si los síntomas no disminuyen rápidamente, debe practicarse un examen proctológico y el tratamiento debe ser revisado. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción: no se han realizado estudios de interacciones. No obstante, no se ha notificado ningún caso de interacción con otros fármacos desde la comercialización del producto. Fertilidad, embarazo y lactancia: embarazo: los varios estudios experimentales en animales no han mostrado efectos teratógenos, además, en la especie humana, no se ha descrito ningún efecto nocivo, hasta el momento. Lactancia: debido a la ausencia de datos sobre el paso a la leche





materna, se desaconseja la lactancia durante la duración del tratamiento. a falta de datos sobre el paso a la leche materna, se desaconseja el tratamiento durante la lactancia. Fertilidad: los estudios de toxicidad reproductiva no mostraron ningún efecto sobre la fertilidad en ratas macho y hembra.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria: no se han realizado estudios específicos sobre los efectos de la fracción flavonoide sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas, sin embargo, en base al perfil de seguridad global de la fracción flavonoide, daflon no tiene o tiene una influencia insignificante sobre estas capacidades. Reacciones adversas: las siguientes reacciones adversas han sido notificadas y se clasifican utilizando la siguiente frecuencia. Muy frecuentes (1/10); frecuentes (1/100, <1/10); poco frecuentes (1/1000, <1/100); raras (> o igual 1/10000: muy raras (<1/10000), frecuentes no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos del sistema nervioso: raras: mareos, dolor de cabeza, malestar. Trastornos gastrointestinales: frecuentes: diarrea, dispepsia, náuseas, vómitos. Poco frecuentes: colitis. Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: raras: erupción cutánea, prurito, urticaria frecuencia no conocida: edema aislado de la cara, labios y párpados. Excepcionalmente, edema de quincke. Sobredosis: no se han descrito casos de sobredosis con el producto.

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.

3.3.4. ESPONJA CON CLORHEXIDINA

Radicado : 20181216510
Fecha : 22/10/2018

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora indicar la clasificación del producto de la referencia, teniendo en cuenta que en el país hay paños con el mismo principio activo con Registro Sanitario.

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.





3.3.5. QUETIAPINA 100 Y 200MG

Radicado : 20181223871
Fecha : 30/10/2018
Interesado : Colmed Ltda

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclarar si la indicación conceptuada mediante Acta No. 06 de 2015, numeral 3.3.3, donde se aprueba unificación farmacológica para los productos con principio activo Quetiapina 25mg tabletas recubiertas, aplica para las concentraciones de 100 y 200mg de Quetiapina.

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. ACLARACIONES

3.4.1. LEVOCETIRIZINA DICLORHIDRATO

El Grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido en el Acta No. 26 de 2018 numeral 3.1.13.1. SEM, con el fin de conceptuar la información farmacológica para el producto LEVOCETIRIZINA 5 mg / 5 mL SOLUCION ORAL (Radicado 20181051206, expediente 19986156)

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, aclara el concepto emitido en el Acta No. 26 de 2018 numeral 3.1.13.1., en el sentido de indicar que la unificación para el principio activo Levocetirizina Diclorhidrato emitida en dicha Acta, se hace extensiva para para todos los productos en la concentración 0,1 g por cada 100 mL y forma farmacéutica jarabe.

3.4.2. FLUCONAZOL

Radicado : 20181238254
Fecha : 20/11/2018
Interesado : Procaps S.A.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclarar la información farmacológica del producto Fluconazol 200mg/100mL, solución inyectable, considerando que según resolución No. 2014000503, se concede

Página 271 de 272

Acta No. 37 de 2018 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





Registro Sanitario bajo la norma farmacológica No. 4.1.2.0.N10, sin embargo la indicación no está conceptuada en actas de comisión Revisora.

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.

Siendo las 16:00 del día 17 de Diciembre de 2018, se da por terminada la sesión ordinaria.

JORGE OLARTE CARO
Miembro SEM

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
Miembro SEM

MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO
Miembro SEM

MARIO FRANCISCO GUERRERO
Miembro SEM

JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ
Miembro SEM

GICEL KARINA LÓPEZ GONZÁLEZ
Secretaria SEM

FRANCISCO JAVIER SIERRA ESTEBAN
Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos
Presidente SEM