



La salud
es de todos

Minsalud

SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS

ACTA No. 18 DE 2020

SESIÓN ORDINARIA 11 y 14 DE SEPTIEMBRE DE 2020

SESIÓN EXTRAORDINARIA 21, 25 y 28 DE SEPTIEMBRE DE 2020

1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM

2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR

3. TEMAS A TRATAR

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

- 3.3 CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS**
- 3.4 ACLARACIONES**

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

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

Dr. Jorge Eliecer Olarte Caro
Dr. Jesualdo Fuentes González

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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





La salud
es de todos

Minsalud

Dr. Manuel José Martínez Orozco
Dr. Mario Francisco Guerrero Pabón
Dr. Jose Gilberto Orozco Díaz
Dra. Diana Milena Calderon Noreña

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

Gicel Karina López González

2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR

Acta No. 14 de 2020 SEM
Acta No. 15 de 2020 SEM

3. TEMAS A TRATAR

3.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS

3.1.4. EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA DE NUEVA ASOCIACIÓN

3.1.4.1. ACETATO DE NORETINDRONA 1 mg + ETINILESTRADIOL 20 mcg

Expediente : 20151670
Radicado : 20181195046 / 20191041909 / 20201056486 / 20201056482
Fecha : 10/03/2020
Interesado : Procaps S.A.

Composición:

Cada cápsula contiene 1 mg de Acetato de Noretindrona + 20 mcg de Etinilestradiol + 75 mg de Fumarato Ferroso

Forma farmacéutica: Cápsula blanda

Indicaciones:

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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





Anticonceptivo oral

Contraindicaciones:

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

- Un alto riesgo de enfermedades tromboticas 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 tromboticos y otros problemas vasculares

Suspenda su uso:

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 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.

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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. Suspender 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

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Acta No. 18 de 2020 SEM

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 deprivación 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.

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



(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.

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- 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.

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 indíquele 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

Indíquele 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

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- inyección

Ella puede cambiar cualquier día de una píldora solo de progestina; díglele 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

Historial comercial:

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019001033 emitido mediante Acta No. 37 de 2018 numeral 3.1.4.2, en el sentido de allegar estudios clínicos adicionales que sustenten la relevancia clínica de la presencia de fumarato ferroso en la asociación propuesta, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica de la nueva asociación
- Evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica
- Evaluación farmacológica de la nueva concentración

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora ratifica el concepto del auto generado por el Acta No. 37 de 2018, numeral 3.1.4.2, por cuanto el interesado no dio respuesta satisfactoria a los requerimiento de la Sala, por tanto recomienda negar.

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

3.1.4.2. ETORICOXIB 120 mg + HIDROCODONA 5 MG TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20167659
Radicado : 20191151531 / 20201083514
Fecha : 07/05/2020
Interesado : Laboratorios Franco Colombiano Lafrancol S.A.S.

Composición:

- Cada tableta contiene 120 mg de Etoricoxib + 5 mg de Hidrocodona

Forma farmacéutica: Tabletas

Indicaciones:

Tratamiento del dolor moderado a moderadamente severo.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

- Úlcera péptica activa o hemorragia gastrointestinal (GI) activa.
- Pacientes que, después de tomar ácido acetilsalicílico o AINEs, incluyendo inhibidores de la COX-2 (ciclooxigenasa-2), experimenten broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales, edema angioneurótico, urticaria o reacciones de tipo alérgico.
- Embarazo y lactancia.
- Disfunción hepática grave (albúmina sérica <25 g/l o puntuación de Child-Pugh ≥10).
- Aclaramiento de creatinina renal estimado <30 ml/min.
- Niños y adolescentes menores de 16 años de edad.
- Enfermedad inflamatoria intestinal.
- Insuficiencia cardíaca congestiva (NYHA II-IV).
- Pacientes con hipertensión cuya presión arterial esté constantemente elevada por encima de 140/90 mm de Hg y no haya sido controlada adecuadamente.
- Cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica y/o enfermedad cerebrovascular establecidas.
- Hipersensibilidad previa a cualquiera de los componentes.

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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





- Los pacientes con hipersensibilidad previa a otros opioides pueden exhibir sensibilidad cruzada a la hidrocodona.
- Depresión respiratoria, estados asmáticos.
- Trauma craneoencefálico.
- Condiciones abdominales agudas.
- Tercer trimestre de embarazo y lactancia

Precauciones y advertencias:

Etoricoxib: Advertencias:

Efectos gastrointestinales

En pacientes tratados con etoricoxib, se han producido complicaciones del tracto gastrointestinal superior [perforaciones, úlceras o hemorragias (PUHs)]; algunas de ellas tuvieron resultados mortales.

Se recomienda precaución en el tratamiento de pacientes con elevado riesgo de desarrollar una complicación gastrointestinal con AINEs; personas de edad avanzada, pacientes que utilizan cualquier otro AINE o ácido acetilsalicílico concomitantemente, o pacientes con antecedentes previos de enfermedad gastrointestinal, como úlcera y hemorragia GI. Hay un aumento adicional del riesgo de efectos adversos gastrointestinales (úlceras gastroduodenales u otras complicaciones gastrointestinales) cuando etoricoxib se toma concomitantemente con ácido acetilsalicílico (incluso a dosis bajas).

En estudios clínicos a largo plazo, no se ha demostrado una diferencia significativa en la seguridad gastrointestinal entre los inhibidores selectivos de la COX-2 + ácido acetilsalicílico frente a AINEs + ácido acetilsalicílico

Efectos cardiovasculares.

Los ensayos clínicos sugieren que la clase de fármacos inhibidores selectivos de la COX-2 puede asociarse con un riesgo de acontecimientos trombóticos (principalmente infarto de miocardio (IM) y accidente cerebrovascular), en relación a placebo y a algunos AINEs. Dado que los riesgos cardiovasculares de etoricoxib pueden aumentar con la dosis y la duración del tratamiento, debe utilizarse la dosis diaria eficaz más baja durante el menor tiempo posible. Debe reevaluarse periódicamente la necesidad del paciente de obtener alivio sintomático y la respuesta al tratamiento, especialmente en pacientes con artrosis.

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los pacientes con factores de riesgo significativos para acontecimientos cardiovasculares (p. ej. hipertensión, hiperlipidemia, diabetes, tabaquismo), sólo deben ser tratados con etoricoxib después de una cuidadosa valoración. Los inhibidores selectivos de la COX-2 no son sustitutos del ácido acetilsalicílico en la profilaxis de enfermedades cardiovasculares tromboembólicas debido a su falta de efecto antiagregante plaquetario. Por tanto, no deben interrumpirse los tratamientos antiagregantes plaquetarios.

Efectos renales:

Las prostaglandinas renales pueden desempeñar una función compensatoria en el mantenimiento de la perfusión renal. Por eso, en condiciones de perfusión renal comprometida, la administración de etoricoxib puede producir una reducción de la formación de prostaglandinas y, secundariamente, una reducción del flujo sanguíneo renal, y en consecuencia una alteración de la función renal. Los pacientes con mayor riesgo de presentar esta respuesta son los que padecen de antemano alteraciones significativas de la función renal, insuficiencia cardíaca no compensada o cirrosis. En estos pacientes se debe considerar la monitorización de la función renal. Retención de líquidos, edema e hipertensión.

Como ocurre con otros medicamentos con capacidad conocida para inhibir la síntesis de prostaglandinas, se ha observado retención de líquidos, edema e hipertensión en pacientes tratados con etoricoxib.

Todos los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), incluido etoricoxib, pueden asociarse con insuficiencia cardíaca congestiva de nueva aparición o recurrente. Para información sobre la respuesta a etoricoxib asociada a la dosis.

Debe tenerse cuidado en los pacientes con historia de insuficiencia cardíaca, disfunción ventricular izquierda o hipertensión, y en los que presentan edema preexistente por cualquier otra causa. Si hay evidencia clínica de deterioro en el estado de estos pacientes, se deben tomar las medidas adecuadas, incluso suspender el tratamiento con etoricoxib.

Etoricoxib puede asociarse con hipertensión más frecuente y grave que la asociada a algunos otros AINEs e inhibidores selectivos de la COX-2, especialmente a dosis altas. Por tanto, antes de empezar el tratamiento con etoricoxib debe controlarse la hipertensión y se debe prestar especial atención al control de la presión arterial durante el tratamiento con etoricoxib. Se debe vigilar la presión arterial durante las dos semanas después de iniciar el tratamiento y después periódicamente. Si la presión arterial aumenta significativamente, deberá considerarse un tratamiento alternativo.

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Efectos hepáticos

Se han comunicado elevaciones de la alanino aminotransferasa (ALT) y/o la aspartato aminotransferasa (AST) (aproximadamente tres o más veces el límite superior de la normalidad) en aproximadamente el 1 % de los pacientes en ensayos clínicos tratados hasta durante un año con etoricoxib 30, 60 y 90 mg al día. Cualquier paciente con síntomas y/o signos que sugieran disfunción hepática, o del que se haya obtenido una prueba funcional hepática anómala, debe ser vigilado. Si aparecen signos de insuficiencia hepática, o si se detectan pruebas funcionales hepáticas anómalas persistentes (tres veces el límite superior de la normalidad), se debe interrumpir el tratamiento con etoricoxib.

General

Si durante el tratamiento, los pacientes empeoran en cualquiera de las funciones del organismo descritas anteriormente, se deberán tomar las medidas adecuadas y se deberá considerar la interrupción del tratamiento con etoricoxib. Debe mantenerse la adecuada supervisión médica cuando etoricoxib se utiliza en personas de edad avanzada y en pacientes con disfunción renal, hepática o cardíaca. Se debe tener precaución cuando se inicie el tratamiento con etoricoxib en pacientes con deshidratación. Es aconsejable rehidratar a los pacientes antes de empezar el tratamiento con etoricoxib. Se han comunicado muy raramente reacciones cutáneas graves, algunas de ellas mortales, incluyendo dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica en asociación con el uso de AINEs y algunos inhibidores selectivos de la COX-2, durante el seguimiento postcomercialización.

Parece ser que los pacientes tienen más riesgo de sufrir estos acontecimientos al inicio del tratamiento, con la aparición del acontecimiento produciéndose a lo largo del primer mes de tratamiento, en la mayoría de los casos. Se han comunicado reacciones de hipersensibilidad graves (como anafilaxia y angioedema) en pacientes recibiendo etoricoxib. Se ha asociado a algunos inhibidores selectivos de la COX-2 con un mayor riesgo de reacciones cutáneas en pacientes con antecedentes de alergia a cualquier fármaco. Etoricoxib debe dejar de administrarse a la primera aparición de erupción cutánea, lesiones en las mucosas o cualquier signo de hipersensibilidad.

Etoricoxib puede enmascarar la fiebre y otros signos de inflamación. Se debe tener precaución cuando se administra concomitantemente etoricoxib con warfarina u otros anticoagulantes orales. No se recomienda el uso de etoricoxib, como el de cualquier

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



especialidad farmacéutica con capacidad conocida para inhibir la ciclooxigenasa/síntesis de prostaglandina, en mujeres que intenten concebir.

Embarazo

No se dispone de datos clínicos sobre embarazos expuestos a etoricoxib. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción. Se desconocen los riesgos potenciales en humanos durante el embarazo.

Etoricoxib, al igual que otras especialidades farmacéuticas que inhiben la síntesis de prostaglandinas, puede causar inercia uterina y cierre prematuro del conducto arterioso durante el último trimestre. Etoricoxib está contraindicado en el embarazo. Si una mujer se queda embarazada durante el tratamiento, se debe interrumpir el tratamiento con etoricoxib.

Lactancia

Se desconoce si etoricoxib se excreta en la leche materna. Etoricoxib se excreta en la leche de ratas lactantes. No se recomienda el uso de etoricoxib durante la lactancia.

Fertilidad: No se recomienda el uso de etoricoxib, ni el de cualquier fármaco con capacidad conocida para inhibir la COX- 2, en mujeres que intenten concebir.

En caso se desarrollar signos o síntomas de alergia se deberá suspender el tratamiento y acudir de manera inmediata al médico.

Hidrocodona puede causar confusión e incremento de la sedación en los ancianos. Se recomienda iniciar con la dosis más baja posible y hacer monitorización continua de su estado general.

Debe utilizarse con precaución en pacientes con hipotiroidismo, enfermedad de Addison, hipertrofia prostática o constricción uretral.

En pacientes con enfermedad renal o hepática se recomienda hacer vigilancia y/o monitorización de los efectos de la terapia sobre estos órganos.

El riesgo de reacciones tóxicas puede ser mayor en pacientes con alteración de la función renal como consecuencia de la acumulación del compuesto original y/o sus metabolitos en plasma.

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Hidrocodona suprime el reflejo de la tos por lo que debe administrarse con precaución en postoperatorios de pacientes con enfermedad pulmonar.

Hidrocodona puede impedir la capacidad mental y/o física requerida para el desempeño de tareas potencialmente peligrosas tales como conducir un vehículo u operar máquinas.

No se recomienda realizar estas actividades mientras se encuentre bajo tratamiento con este medicamento. Los pacientes consumiendo narcóticos, antihistamínicos, antipsicóticos, agentes ansiolíticos u otros depresores del Sistema Nervioso Central (SNC) (incluyendo alcohol) de forma concomitante con Hidrocodona, pueden presentar mayor depresión del SNC. Cuando se contempla terapia combinada la dosis de uno o ambos agentes debe reducirse.

Aún no se dispone de datos o estudios concluyentes adecuados que permitan determinar si Hidrocodona tiene potencial carcinogénico, mutagénico o sobre la fertilidad. Bebés que nacieron de madres que habían consumido opioides regularmente antes del parto serían físicamente dependientes.

Los signos de abstinencia incluyen irritabilidad y llanto excesivo, temblores, reflejos hiperactivos, tasa respiratoria aumentada, heces incrementadas, estornudos, bostezos, vómito y fiebre. La administración de este producto a la gestante poco antes del parto puede conducir a depresión respiratoria en el neonato.

En pacientes sensibles o en aquellos que hayan ingerido dosis altas, Hidrocodona puede producir depresión respiratoria relacionada con la dosis por la acción directa sobre el tallo cerebral centro respiratorio del cuerpo.

Hidrocodona puede afectar el centro que controla el ritmo respiratorio produciendo respiración irregular. Los efectos depresores respiratorios de los narcóticos y su capacidad para elevar la presión del fluido cerebroespinal pueden aumentar en presencia de trauma craneoencefálico o incremento preexistente de la presión intracraneal. Su efecto puede enmascarar el curso clínico de pacientes con alteración o enfermedad cerebral y el diagnóstico o curso clínico de pacientes con condiciones abdominales agudas.

Hidrocodona se clasifica como una sustancia controlada puesto que puede generar mal uso y/o abuso. Los pacientes deben consumir el medicamento solamente según la prescripción médica. Evitar su uso en pacientes con tendencia adictiva.

Reacciones adversas:

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Etoricoxib:

En estudios clínicos realizados en pacientes tratados con 30 mg, 60 mg o 90 mg de etoricoxib, hasta la dosis recomendada, durante un periodo de hasta 12 semanas; en los estudios del Programa MEDAL durante 9 de 19 un periodo de hasta tres años y medio; en estudios a corto plazo en dolor agudo durante un periodo de hasta 7 días; o en la experiencia tras la comercialización, se comunicaron las siguientes reacciones adversas, con una incidencia mayor que placebo en pacientes con artrosis, artritis reumatoide, lumbago crónico o espondilitis anquilosante (ver Tabla 1 a continuación)

Sistema de Clasificación de Órganos	Reacciones adversas	Categoría de la frecuencia*
Infecciones e infestaciones	osteitis alveolar	Frecuentes
	gastroenteritis, infección respiratoria alta, infección del tracto urinario	Poco frecuentes
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	anemia (principalmente asociada a sangrado gastrointestinal), leucopenia, trombocitopenia	Poco frecuentes
Trastornos del sistema inmunológico	hipersensibilidad $\ddagger$ β	Poco frecuentes
	angioedema/reacciones anafilácticas / anafilactoides incluyendo shock $\ddagger$	Raras
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	edema/retención de líquidos	Frecuentes
	apetito aumentado o disminuido, ganancia de peso	Poco frecuentes
Trastornos psiquiátricos	ansiedad, depresión, disminución de la agudeza mental, alucinaciones $\ddagger$	Poco frecuentes
	confusión $\ddagger$, inquietud $\ddagger$	Raras

Acta No. 18 de 2020 SEM

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos del sistema nervioso	mareo, cefalea	Frecuentes
	disgeusia, insomnio, parestesias/hipoestesia, somnolencia	Poco frecuentes
Trastornos oculares	visión borrosa, conjuntivitis	Poco frecuentes
Trastornos del oído y del laberinto	acúfenos, vértigo	Poco frecuentes
Trastornos cardiacos	palpitaciones, arritmia‡	Frecuentes
	fibrilación auricular, taquicardia‡, insuficiencia cardiaca congestiva, cambios inespecíficos en el ECG, angina de pecho‡, infarto de miocardio§	Poco frecuentes
Trastornos vasculares	hipertensión	Frecuentes
	rubefacción, accidente cerebrovascular§, accidente isquémico transitorio, crisis hipertensiva‡, vasculitis‡	Poco frecuentes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	broncoespasmo‡	Frecuentes
	tos, disnea, epistaxis	Poco frecuentes
Trastornos gastrointestinales	dolor abdominal	Muy frecuentes
	estreñimiento, flatulencia, gastritis, ardor de estómago/reflujo ácido, diarrea, dispepsia/malestar epigástrico, náuseas, vómitos, esofagitis, úlcera bucal	Frecuentes

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	distensión abdominal, cambio en el patrón del movimiento intestinal, boca seca, úlcera gastroduodenal, úlceras pépticas incluyendo perforación y sangrado gastrointestinal, síndrome del intestino irritable, pancreatitis†	Poco frecuentes
Trastornos hepatobiliares	ALT elevada, AST elevada	Frecuentes
	hepatitis†	Raras
	insuficiencia hepática†, ictericia†	Raras†
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	equimosis	Frecuentes
	edema facial, prurito, erupción, eritema†, urticaria†	Poco frecuentes
	síndrome de Stevens-Johnson†, necrolisis epidérmica tóxica†, erupción fija medicamentosa†	Raras†
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	calambre/espasmo muscular, dolor musculoesquelético/rigidez musculoesquelética	Poco frecuentes
Trastornos renales y urinarios	proteinuria, creatinina elevada en suero, fallo renal/insuficiencia renal†	Poco frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	astenia/ fatiga, enfermedad tipo gripal	Frecuentes
	dolor torácico	Poco frecuentes

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Exploraciones complementarias	nitrógeno uréico elevado en sangre, creatinfosfoquinasa aumentada, hiperpotasemia, ácido úrico aumentado	Poco frecuentes
*Categoría de la frecuencia: definida para cada experiencia adversa según la incidencia notificada en la base de datos de ensayos clínicos: 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 ($< 1/10.000$). ‡ Se identificó esta reacción adversa a través de la vigilancia tras la comercialización. Su frecuencia notificada se ha estimado en base a la frecuencia más alta observada entre los datos de los ensayos clínicos combinados por indicación y por dosis aprobada. †La categoría de la frecuencia "Raras" se definió según la guía sobre el Resumen de las Características del Producto (RCP) (rev. 2, Sept 2009) en base a un límite superior estimado del 95% de intervalo de confianza para 0 acontecimientos dado el número de pacientes tratados con Arcoxia en el análisis de los datos Fase III combinados por dosis e indicación (n=15.470). β Hipersensibilidad incluye los términos "alergia", "alergia a medicamentos", "hipersensibilidad a fármaco", "hipersensibilidad", "hipersensibilidad NEOM", "reacción de hipersensibilidad" y "alergia no especificada". § Mediante el análisis de los estudios clínicos a largo plazo, controlados con placebo y con tratamiento activo, se ha asociado a los inhibidores selectivos de la COX-2 con un mayor riesgo de acontecimientos arteriales trombóticos graves, incluyendo infarto de miocardio e ictus. Según datos existentes, el aumento absoluto del riesgo para estos acontecimientos es poco probable que supere el 1% al año (poco frecuentes).		

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los principales eventos adversos presentados por los opioides son sensación de mareo, sedación, náuseas y vómito.

Otros eventos adversos reportados asociados a la sobredosificación y administración prolongada son:

- SNC: somnolencia, confusión, letargia, impedimento del desempeño físico y mental, ansiedad, miedo, disforia, dependencia psíquica, cambios de humor.
- Gastrointestinal: estreñimiento.
- Genitourinario: espasmo uretral, espasmo de esfínteres vesicales y retención urinaria.
- Sistema respiratorio: Depresión respiratoria.
- Sentidos especiales: pérdida permanente de la audición.

Dermatológicas: sarpullido, prurito

Interacciones:

Interacciones farmacodinámicas

Anticoagulantes orales: en sujetos estabilizados con un tratamiento crónico con warfarina, la administración de 120 mg diarios de etoricoxib se asoció a un aumento aproximado del 13 % del índice de 6 de 19 tiempo de protrombina INR (International Normalised Ratio). Por consiguiente, en los pacientes tratados con anticoagulantes orales debe monitorizarse minuciosamente el tiempo de protrombina INR, especialmente en los primeros días tras el inicio de tratamiento con etoricoxib o tras el cambio de dosis de etoricoxib.

Diuréticos, inhibidores de la ECA y antagonistas de la angiotensina II: los AINEs pueden reducir el efecto de los diuréticos y de otros fármacos antihipertensivos. En algunos pacientes con función renal comprometida (p. ej., pacientes deshidratados o pacientes de edad avanzada con la función renal comprometida), la administración conjunta de un inhibidor de la ECA o un antagonista de los receptores de la angiotensina II y agentes que inhiben la ciclooxigenasa puede dar lugar a un mayor deterioro de la función renal, incluyendo una posible insuficiencia renal aguda, que es generalmente reversible. Estas interacciones se deben considerar en pacientes que toman etoricoxib concomitantemente con inhibidores de la ECA o antagonistas de los receptores de la angiotensina II. Por tanto, la combinación debe administrarse con precaución, especialmente en personas de edad avanzada. Los pacientes deben estar adecuadamente hidratados y debe considerarse la

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



vigilancia de la función renal después de iniciar el tratamiento concomitante, y, en lo sucesivo, periódicamente.

Ácido acetilsalicílico: en un estudio en sujetos sanos, en el estado estacionario, etoricoxib 120 mg una vez al día no tuvo efecto sobre la actividad antiplaquetaria del ácido acetilsalicílico (81 mg una vez al día). Etoricoxib puede utilizarse concomitantemente con ácido acetilsalicílico a las dosis utilizadas para la profilaxis cardiovascular (dosis baja de ácido acetilsalicílico). Sin embargo, la administración concomitante de dosis bajas de ácido acetilsalicílico con etoricoxib puede dar lugar a un mayor número de úlceras gastrointestinales u otras complicaciones en comparación con el uso de etoricoxib solo.

No se recomienda la administración concomitante de etoricoxib con dosis de ácido acetilsalicílico superiores a las de la profilaxis cardiovascular o con otros AINEs.

Ciclosporina y tacrolimus: aunque esta interacción no se ha estudiado con etoricoxib, la administración conjunta de ciclosporina o tacrolimus con cualquier AINE puede aumentar el efecto nefrotóxico de ciclosporina o tacrolimus. Debe monitorizarse la función renal cuando etoricoxib y cualquiera de estos fármacos se usan en combinación. Interacciones farmacocinéticas El efecto de etoricoxib sobre la farmacocinética de otros fármacos Litio: los AINEs disminuyen la excreción renal de litio y por tanto aumentan los niveles plasmáticos de litio.

Puede ser necesario vigilar estrechamente el litio sanguíneo y ajustar la dosis de litio mientras se esté tomando la combinación y cuando se interrumpa el AINE. Metotrexato: dos estudios investigaron los efectos de etoricoxib 60, 90 ó 120 mg, administrado una vez al día durante siete días en pacientes que recibían dosis de metotrexato de 7,5 a 20 mg una vez a la semana para la artritis reumatoide. Etoricoxib a 60 y 90 mg no tuvo efecto sobre las concentraciones plasmáticas de metotrexato o el aclaramiento renal. En un estudio, etoricoxib 120 mg no tuvo efecto, pero en el otro estudio, etoricoxib 120 mg aumentó las concentraciones plasmáticas de metotrexato en un 28% y redujo el aclaramiento renal de metotrexato en un 13%. Se recomienda monitorizar adecuadamente la toxicidad relacionada con metotrexato cuando se administra concomitantemente etoricoxib y metotrexato.

Anticonceptivos orales: Etoricoxib 60 mg administrado concomitantemente con un anticonceptivo oral que contenía 35 microgramos de etinilestradiol (EE) y 0,5 a 1 mg de noretisterona durante 21 días aumentó el AUC_{0-24h} del estado estacionario del EE en un 37%. Etoricoxib 120 mg administrado con el mismo anticonceptivo oral, concomitantemente o separados por un intervalo de 12 horas, aumentó el AUC_{0-24h} del estado estacionario

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



del EE del 50 al 60%. Debe considerarse este aumento en la concentración de EE cuando se elija un anticonceptivo oral para utilizar con etoricoxib. Un aumento en la exposición de EE puede incrementar la incidencia de acontecimientos adversos asociados a anticonceptivos orales (p. ej., acontecimientos tromboembólicos venosos en mujeres de riesgo). 7 de 19 Terapia hormonal sustitutiva (THS): la administración de etoricoxib 120 mg con terapia hormonal sustitutiva que contenía estrógenos conjugados (0,625 mg de Premarin) durante 28 días, aumentó el AUC_{0-24h} medio del estado estacionario de la estrona (41%), equilina (76%) y 17-β- estradiol (22%) no conjugados. No se ha estudiado el efecto de las dosis crónicas recomendadas de etoricoxib (30, 60 y 90 mg).

Los efectos de etoricoxib 120 mg sobre la exposición (AUC_{0-24h}) a estos componentes estrogénicos de Premarin fue menos de la mitad de la observada cuando Premarin se administró solo, y la dosis se aumentó de 0,625 a 1,25 mg. Se desconoce el significado clínico de estos aumentos y no se estudiaron dosis superiores de Premarin en combinación con etoricoxib. Se deben tener en consideración estos aumentos de la concentración estrogénica al elegir terapia hormonal postmenopáusica para usar con etoricoxib, porque el aumento en la exposición estrogénica podría aumentar el riesgo de acontecimientos adversos asociados a la terapia hormonal sustitutiva.

Prednisona/prednisolona: en estudios de interacción farmacológica, etoricoxib no tuvo efectos clínicamente importantes en la farmacocinética de prednisona/prednisolona.

Digoxina: etoricoxib 120 mg administrado una vez al día durante 10 días a voluntarios sanos no alteró el AUC_{0-24h} plasmático del estado estacionario o la eliminación renal de digoxina. Hubo un aumento en la C_{max} de digoxina (aproximadamente del 33%). Este aumento no es generalmente importante para la mayoría de los pacientes. Sin embargo, los pacientes con un alto riesgo de presentar toxicidad por digoxina deben ser monitorizados cuando se administren concomitantemente etoricoxib y digoxina. Efecto de etoricoxib sobre fármacos metabolizados por sulfotransferasas Etoricoxib es un inhibidor de la actividad de la sulfotransferasa humana, particularmente la SULT1E1, y se ha demostrado que aumenta las concentraciones séricas de etinilestradiol. Mientras que el conocimiento sobre los efectos de múltiples sulfotransferasas es actualmente limitado, y las consecuencias clínicas para muchos fármacos todavía están siendo investigadas, puede ser prudente tener precaución cuando se administre etoricoxib concomitantemente con otros fármacos que sean metabolizados principalmente por sulfotransferasas humanas (p. ej., salbutamol oral y minoxidil).

Efecto de etoricoxib sobre fármacos metabolizados por isoenzimas del CYP Según los estudios in vitro, no cabe esperar que etoricoxib inhiba los citocromos P450 (CYP) 1A2,

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



2C9, 2C19, 2D6, 2E1 o 3A4. En un estudio en sujetos sanos, la administración diaria de etoricoxib 120 mg no alteró la actividad del CYP3A4 hepático, determinada por la prueba del aliento con eritromicina. Efectos de otros fármacos sobre la farmacocinética de etoricoxib

La vía principal del metabolismo de etoricoxib es dependiente de las enzimas CYP. El CYP3A4 parece contribuir al metabolismo de etoricoxib in vivo. Los estudios in vitro indican que el CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2 y CYP2C19 también pueden catalizar la principal vía metabólica, pero, cuantitativamente, sus funciones no se han estudiado in vivo. Ketoconazol: ketoconazol, un inhibidor potente del CYP3A4, administrado a voluntarios sanos, a dosis de 400 mg una vez al día durante 11 días, no tuvo ningún efecto clínicamente importante en la farmacocinética de la dosis única de 60 mg de etoricoxib (aumento del AUC del 43%). Voriconazol y Miconazol: la administración conjunta de voriconazol oral o gel oral de miconazol para uso tópico, inhibidores potentes del CYP3A4, con etoricoxib causó un ligero aumento en la exposición a etoricoxib, pero no se considera clínicamente significativo según los datos publicados. Rifampicina: la administración conjunta de etoricoxib con rifampicina, un inductor potente de las enzimas del CYP, produjo una disminución del 65% en las concentraciones plasmáticas de etoricoxib. Esta interacción podría producir la reaparición de los síntomas cuando etoricoxib se administra conjuntamente con rifampicina. Mientras que esta información podría sugerir un aumento de la dosis, no se han estudiado dosis de etoricoxib superiores a las mencionadas para cada indicación en combinación con rifampicina, y por tanto no se recomiendan. Antiácidos: los antiácidos no afectan a la farmacocinética de etoricoxib de forma clínicamente relevante.

No se recomienda la administración concomitante con otros depresores del sistema nervioso central: ansiolíticos, sedantes, hipnóticos, antidepresivos, algunos fármacos antipsicóticos, algunos anticonvulsivantes, otros agonistas opioides, relajantes musculares con efectos sedantes, antihistamínicos, entre otros.

Se debe tener precaución al administrar en compañía de fármacos inhibidores del citocromo P450 CYP3A4 ya que podría reducir el metabolismo de la Hidrocodona y en consecuencia incrementar sus concentraciones y eventos adversos. Se encuentran amiodarona, atazanavir, darunavir, ritonavir, efavirenz, saquinavir, tamoxifeno, quinolonas, macrólidos, fluconazol, fluoxetina, sertralina, itraconazol, ketoconazol, imatinib, indinavir, nifedipina, diltiazem, verapamilo, cloranfenicol, danazol, Jugo de Pomelo o Toronja, entre otros.

De manera inversa, fármacos inductores hepáticos (como p. ej. algunos anticonvulsivantes) podrían reducir las concentraciones y por consiguiente la efectividad de Hidrocodona.

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Mayores de 18 años.

1 tableta al 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. 2020003172 emitido mediante Acta No. 25 de 2019 numeral 3.1.4.2, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica de la nueva asociación

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda negar el producto de la referencia puesto que el interesado no da respuesta satisfactoria al auto emitido mediante Acta No. 25 de 2019 SEM, numeral 3.1.4.2, por cuanto no allega estudios clínicos con la asociación en la indicación solicitada. En la respuesta al auto el interesado se limita a disertar sobre la importancia del manejo del dolor, los mecanismos de acción y eficacia de los principios activos por separado y de otras asociaciones, así como allegar estudios y publicaciones de los principios activos por separado y de otras asociaciones.

Adicionalmente, la Sala reitera que es importante limitar la existencia de asociaciones a dosis fijas de principios activos que requieren con frecuencia individualización o ajuste posológico lo cual se dificulta con estas asociaciones, asunto de especial relevancia en el tratamiento del dolor.

Así mismo, el uso de asociaciones de principios activos a dosis fijas tiene especial interés para mejorar la adherencia en tratamientos crónicos y tiene poco sentido para el manejo a corto plazo, y el uso de opioides en el largo plazo debe limitarse al máximo por los riesgos asociados.

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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





Finalmente, ante la evidencia científica que una puerta de entrada al uso de sustancias ilícitas es la prescripción de opiodes, incluidas las asociaciones a dosis fijas, las cuales pueden dar una apariencia de menor riesgo que no tienen.

Por lo anterior, parece pertinente limitar la presencia de estos productos de asociaciones con analgésicos opiodes en el mercado, especialmente en los casos de analgésicos opiodes incluidos en la lista I de la JIFE (junta internacional de fiscalización de estupefacientes), listado de estupefacientes sometidos a fiscalización internacional como la hidrocodona incluida en el producto de la referencia.

Finalmente, la Sala llama a revisión de oficio a los productos que contengan asociaciones a dosis fijas de analgésicos no opiodes con analgésicos opiodes que estén incluidos en la lista I de la JIFE con miras a examinar la pertinencia en el mercado.

3.1.4.3. RIFANIL-INH® TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20170720
Radicado : 20191196089 / 20201111204
Fecha : 26/06/2020
Interesado : Vesalius Pharma S.A.S.

Composición:

- Cada tableta recubierta contiene 150 mg de Rifapentina + 150 mg de Isoniazida
- Cada tableta recubierta contiene 300 mg de Rifapentina + 300 mg de Isoniazida

Forma farmacéutica: Tabletas Recubiertas

Indicaciones

Rifapentina está indicado en combinación con Isoniazida, para la profilaxis en pacientes con tuberculosis latente.

Contraindicaciones

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Rifapentina e Isoniazida están contraindicados en pacientes con hipersensibilidad conocida a las rifamicinas, Isoniazida o a cualquiera de los componentes de la formulación. La Isoniazida está contraindicada en pacientes con antecedentes de desarrollar reacciones de hipersensibilidad graves a otros medicamentos, incluyendo la hepatitis inducida por fármacos, así como lesión hepática asociada, reacciones adversas graves a la Isoniazida como fiebre, escalofríos, artritis y en la enfermedad hepática aguda de cualquier etiología.

Precauciones o advertencias

Rifapentina debe ser administrada con especial precaución a pacientes diagnosticados con el virus de la inmunodeficiencia humana, debido a las potenciales interacciones con los inhibidores de proteasa. Evitar su uso en pacientes con porfiria. Se puede presentar un aumento en el riesgo a desarrollar resistencia a las rifamicinas con regímenes de dosificación muy intermitentes. Rifapentina es teratogénico en animales. Vigilar los signos y síntomas de daño hepático y de reacciones de hipersensibilidad, y de ser necesario suspender el medicamento. Los fluidos corporales pueden cambiar a una coloración rojo-naranja, pudiendo decolorar lentes de contacto y prótesis dentales. Puede reducir la eficacia de los anticonceptivos hormonales, por tanto, se recomienda cambiar o complementar con otro método de anticoncepción disponible.

La Isoniazida puede producir reacciones adversas, tales como:

- Gastrointestinales: Pancreatitis
- Hipersensibilidad: Necrólisis epidérmica tóxica y reacción por fármacos con síndrome de eosinofilia (DRESS).

Si se presenta alguna de estas reacciones adversas se debe considerar la posibilidad de interrumpir el tratamiento con Isoniazida.

Reacciones adversas

Las reacciones adversas más frecuentes con Rifapentina son:

Hiperuricemia, hepatotoxicidad, hipersensibilidad, decoloración de fluidos corporales, diarrea asociada a *Clostridium difficile*, porfiria, anemia, linfopenia, neutropenia, artralgia, conjuntivitis, cefalea, vómitos, náuseas, erupción cutánea, prurito, anorexia, linfadenopatía.

A los pacientes se les debe instruir a que reporten inmediatamente signos o síntomas consistentes con daño hepático u otros efectos adversos. En estos se incluyen cualquiera

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de los siguientes: anorexia sin explicación, náuseas, vómito, orina oscura, ictericia, erupciones, parestesias persistentes de manos y pies, fatiga persistente, debilidad con una duración mayor a 3 días y/o sensibilidad abdominal, especialmente en el cuadrante superior derecho. Si se presentan estos síntomas o si se detectan signos que sugieran daño hepático, se debe discontinuar la Isoniazida con prontitud, dado que se ha reportado que el uso continuo del medicamento en estos casos causa una forma de daño hepático más grave.

Los grupos de pacientes especialmente en riesgo de desarrollar hepatitis incluyen:

- Edad > 35 años.
- Consumidores diarios de alcohol (a los pacientes se les debe recomendar de manera enfática restringir el consumo de bebidas alcohólicas).
- Pacientes con enfermedad hepática crónica activa.
- Usuarios de drogas inyectables.

Los incrementos en las evaluaciones de la función hepática son comunes durante la terapia con tabletas de Isoniazida. Estos efectos en las evaluaciones de la función hepática, por lo usual, son de leves a moderados y es bastante común que se normalicen espontáneamente dentro de un lapso de 3 meses, incluso en la presencia de la terapia continuada. Si las anomalías de la función hepática superan de 3 a 5 veces el límite superior de lo normal, se debería ponderar seriamente la discontinuación de las tabletas de Isoniazida.

La neuropatía periférica es el efecto tóxico más común de la Isoniazida. La frecuencia depende de la dosis y de las condiciones que predisponen como desnutrición, deterioro de la función renal, alcoholismo o diabetes. La administración concomitante de piridoxina, en gran parte, reduce el riesgo de desarrollar neuropatía. Por lo tanto, la Piridoxina debería ser coadministrada en dosis de rutina de 10 mg por día.

Interacciones

La Rifapentina es un inductor del citocromo P450 y por tanto puede aumentar el metabolismo de ciertos fármacos administrados concomitantemente (tales como inhibidores de proteasa o ciertos inhibidores de transcriptasa inversa) los cuales se metabolizan por esta enzima. Puede reducir la eficacia de los anticonceptivos hormonales.

Cuando se administra concomitantemente con dosis fijas de antirretrovirales en pacientes infectados con VIH, no se observan cambios clínicamente significativos en los recuentos de

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



células CD4 o carga viral. Con el uso de Rifapentina, se puede requerir un aumento en la dosis de metadona.

La administración de Isoniazida junto a fenitoína puede dar lugar a aumento de los niveles plasmáticos de este último fármaco por inhibición de su metabolismo.

Se reajustará, en caso necesario, la dosis de fenitoína, para evitar que se alcancen niveles tóxicos.

- Medicamentos utilizados para tratar las convulsiones como Carbamazepina.
- Medicamentos para el tratamiento del alcoholismo crónico como Disulfiram.
- Ciertos medicamentos llamados antiácidos, tales como sales de aluminio e hidróxido.
- Medicamentos usados en anestesia, especialmente anestésicos volátiles halogenados.
- Medicamentos utilizados en el tratamiento de la tuberculosis como Pirazinamida y Rifampicina.
- Medicamentos que impiden la coagulación de la sangre, especialmente los derivados de la Cumarina o de la Indandiona.
- Medicamentos glucocorticoides (Prednisolona) y Ketoconazol.

Poblaciones especiales

Pacientes diagnosticados con VIH.

Vía de administración: Oral

Dosificación y grupo etario

RIFANIL-INH® Tabletas Recubiertas se administra en una sola dosis semanal durante 12 semanas con base al peso corporal del paciente. La dosis máxima de Rifapentina e Isoniazida es de 900 mg.

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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





Activo	Dosis por Kilogramo de peso corporal	Dosis Máxima
Isoniazida	Mayores de 12 años: 15 mg/Kg redondeado a los 50/100 mg. De 2 a 11 años: 25 mg/Kg redondeado a los 50/100 mg.	900 mg
Rifapentina	10.0 - 14.0 Kg..... 300 mg 14.1 - 25.0 Kg..... 450 mg 25.1 - 32.0 Kg..... 600 mg 32.1 - 49.9 Kg..... 750 mg ≥ 50 Kg..... 900 mg	900 mg

No se recomienda para las mujeres embarazadas o que planean quedar embarazadas dentro de las 12 semanas del esquema posológico.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Historial comercial No aplica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020006118 emitido mediante Acta No. 27 de 2019 numeral 3.1.4.2, en el sentido de justificar la posología propuesta, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacología de la nueva asociación

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos recomienda aprobar la asociación de rifapentina y isoniazida (150mg+150 mg, 300mg + 300 mg) únicamente con la siguiente indicación para su uso de acuerdo a las guías del ministerio de salud para tuberculosis:

Composición:

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Cada tableta recubierta contiene 150 mg de Rifapentina + 150 mg de Isoniazida
- Cada tableta recubierta contiene 300 mg de Rifapentina + 300 mg de Isoniazida

Forma farmacéutica: Tabletas Recubiertas

Indicaciones

Rifapentina está indicado en combinación con Isoniazida como alternativo, para la profilaxis en pacientes con tuberculosis latente con factores de riesgo para el desarrollo de la enfermedad acorde con las recomendaciones de las guías del ministerio de salud para tuberculosis.

Contraindicaciones

Rifapentina e Isoniazida están contraindicados en pacientes con hipersensibilidad conocida a las rifamicinas, Isoniazida o a cualquiera de los componentes de la formulación. La Isoniazida está contraindicada en pacientes con antecedentes de desarrollar reacciones de hipersensibilidad graves a otros medicamentos, incluyendo la hepatitis inducida por fármacos, así como lesión hepática asociada, reacciones adversas graves a la Isoniazida como fiebre, escalofríos, artritis y en la enfermedad hepática aguda de cualquier etiología.

Precauciones o advertencias

Rifapentina debe ser administrada con especial precaución a pacientes diagnosticados con el virus de la inmunodeficiencia humana, debido a las potenciales interacciones con los inhibidores de proteasa. Evitar su uso en pacientes con porfiria. Se puede presentar un aumento en el riesgo a desarrollar resistencia a las rifamicinas con regímenes de dosificación muy intermitentes. Rifapentina es teratogénico en animales. Vigilar los signos y síntomas de daño hepático y de reacciones de hipersensibilidad, y de ser necesario suspender el medicamento. Los fluidos corporales pueden cambiar a una coloración rojo-naranja, pudiendo decolorar lentes de contacto y prótesis dentales. Puede reducir la eficacia de los anticonceptivos hormonales, por tanto, se recomienda cambiar o complementar con otro método de anticoncepción disponible.

La Isoniazida puede producir reacciones adversas, tales como:

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- **Gastrointestinales: Pancreatitis**
- **Hipersensibilidad: Necrólisis epidérmica tóxica y reacción por fármacos con síndrome de eosinofilia (DRESS).**

Si se presenta alguna de estas reacciones adversas se debe considerar la posibilidad de interrumpir el tratamiento con Isoniazida.

Reacciones adversas

Las reacciones adversas más frecuentes con Rifapentina son:

Hiperuricemia, hepatotoxicidad, hipersensibilidad, decoloración de fluidos corporales, diarrea asociada a *Clostridium difficile*, porfiria, anemia, linfopenia, neutropenia, artralgia, conjuntivitis, cefalea, vómitos, náuseas, erupción cutánea, prurito, anorexia, linfadenopatía.

A los pacientes se les debe instruir a que reporten inmediatamente signos o síntomas consistentes con daño hepático u otros efectos adversos. En estos se incluyen cualquiera de los siguientes: anorexia sin explicación, náuseas, vómito, orina oscura, ictericia, erupciones, parestesias persistentes de manos y pies, fatiga persistente, debilidad con una duración mayor a 3 días y/o sensibilidad abdominal, especialmente en el cuadrante superior derecho. Si se presentan estos síntomas o si se detectan signos que sugieran daño hepático, se debe discontinuar la Isoniazida con prontitud, dado que se ha reportado que el uso continuo del medicamento en estos casos causa una forma de daño hepático más grave.

Los grupos de pacientes especialmente en riesgo de desarrollar hepatitis incluyen:

- **Edad > 35 años.**
- **Consumidores diarios de alcohol (a los pacientes se les debe recomendar de manera enfática restringir el consumo de bebidas alcohólicas).**
- **Pacientes con enfermedad hepática crónica activa.**
- **Usuarios de drogas inyectables.**

Los incrementos en las evaluaciones de la función hepática son comunes durante la terapia con tabletas de Isoniazida. Estos efectos en las evaluaciones de la función hepática, por lo usual, son de leves a moderados y es bastante común que se normalicen espontáneamente dentro de un lapso de 3 meses, incluso en la presencia de la terapia continuada. Si las anomalías de la función hepática superan de 3 a 5

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



veces el límite superior de lo normal, se debería ponderar seriamente la discontinuación de las tabletas de Isoniazida.

La neuropatía periférica es el efecto tóxico más común de la Isoniazida. La frecuencia depende de la dosis y de las condiciones que predisponen como desnutrición, deterioro de la función renal, alcoholismo o diabetes. La administración concomitante de piridoxina, en gran parte, reduce el riesgo de desarrollar neuropatía. Por lo tanto, la Piridoxina debería ser coadministrada en dosis de rutina de 10 mg por día.

Interacciones

La Rifapentina es un inductor del citocromo P450 y por tanto puede aumentar el metabolismo de ciertos fármacos administrados concomitantemente (tales como inhibidores de proteasa o ciertos inhibidores de transcriptasa inversa) los cuales se metabolizan por esta enzima. Puede reducir la eficacia de los anticonceptivos hormonales.

Cuando se administra concomitantemente con dosis fijas de antirretrovirales en pacientes infectados con VIH, no se observan cambios clínicamente significativos en los recuentos de células CD4 o carga viral. Con el uso de Rifapentina, se puede requerir un aumento en la dosis de metadona.

La administración de Isoniazida junto a fenitoína puede dar lugar a aumento de los niveles plasmáticos de este último fármaco por inhibición de su metabolismo.

Se reajustará, en caso necesario, la dosis de fenitoína, para evitar que se alcancen niveles tóxicos.

- Medicamentos utilizados para tratar las convulsiones como Carbamazepina.
- Medicamentos para el tratamiento del alcoholismo crónico como Disulfiram.
- Ciertos medicamentos llamados antiácidos, tales como sales de aluminio e hidróxido.
- Medicamentos usados en anestesia, especialmente anestésicos volátiles halogenados.
- Medicamentos utilizados en el tratamiento de la tuberculosis como Pirazinamida y Rifampicina.
- Medicamentos que impiden la coagulación de la sangre, especialmente los derivados de la Cumarina o de la Indandiona.

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Medicamentos glucocorticoides (Prednisolona) y Ketoconazol.

Poblaciones especiales
Pacientes diagnosticados con VIH.

Vía de administración: Oral

Dosificación y grupo etario

La posología recomendada para cada principio activo para administración una vez por semana por 12 semanas es la siguiente:

Activo	Dosis por Kilogramo de peso corporal	Dosis Máxima
Isoniazida	Mayores de 12 años: 15 mg/Kg redondeado a los 50/100 mg. De 2 a 11 años: 25 mg/Kg redondeado a los 50/100 mg.	900 mg
Rifapentina	10.0 - 14.0 Kg..... 300 mg 14.1 - 25.0 Kg..... 450 mg 25.1 - 32.0 Kg..... 600 mg 32.1 - 49.9 Kg..... 750 mg ≥ 50 Kg..... 900 mg	900 mg

Dada la dificultad para administrar y establecer la dosis en niños menores de 12 años de acuerdo con la forma farmacéutica, la presentación en comprimido de la asociación a dosis fija propuesta se recomienda solo para niños mayores de 12 años que pesen mas de 50 kg.

La dosis máxima de Rifapentina e Isoniazida es de 900 mg una vez por semana.

No se recomienda para las mujeres embarazadas o que planean quedar embarazadas dentro de las 12 semanas del esquema posológico.

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Norma farmacológica: 4.1.1.4.N20

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 EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA DE NUEVA CONCENTRACIÓN

3.1.6.1. ECLAMP

Expediente : 20163980
Radicado : 20191102558 / 20191223451 / 20191241749
Fecha : 12/5/2019
Interesado : Procaps S.A.

Composición: Cada Tableta contiene Ácido Acetilsalicílico 150 mg

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones:

Prevención primaria de preeclampsia, dado a pacientes de alto riesgo identificadas en el primer trimestre por pruebas de screening, entre las semanas 11 – 16 del embarazo, y prevención secundaria esencialmente en pacientes con historia personal de preeclampsia.

Contraindicaciones:

No administrar en caso de:

- Úlcera gastroduodenal activa, crónica o recurrente; molestias gástricas de repetición.
- Antecedentes de hemorragia o perforación gástrica tras el tratamiento con ácido acetilsalicílico u otros antiinflamatorios no esteroideos.
- Asma.

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Hipersensibilidad al ácido acetilsalicílico o a cualquiera de los componentes de esta especialidad, a otros salicilatos, a antiinflamatorios no esteroideos o a la tartrazina (reacción cruzada).
- Enfermedades que cursen con trastornos de la coagulación, principalmente hemofilia o hipoprotrombinemia.
- Insuficiencia renal o hepática grave.
- Pacientes con pólipos nasales asociados a asma que sean inducidos o exacerbados por el ácido acetilsalicílico.
- Niños menores de 16 años con procesos febriles, gripe o varicela, ya que en estos casos la ingesta de ácido acetilsalicílico se ha asociado con la aparición del Síndrome de Reye.
- Tercer trimestre del embarazo
- Insuficiencia cardíaca grave no controlada
- Tratamiento concomitante con metotrexato con dosis > 15 mg/semana.

Precauciones y advertencias:

Debe evitarse la administración de ácido acetilsalicílico antes o después de una extracción dental o intervención quirúrgica, siendo conveniente suspender su administración una semana antes de dichas intervenciones.

El tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos se asocia con la aparición de hemorragia, ulceración y perforación del tramo digestivo alto. Estos episodios pueden aparecer en cualquier momento a lo largo del tratamiento, sin síntomas previos y en pacientes sin antecedentes de trastornos gástricos. El riesgo aumenta con la dosis, en pacientes ancianos y en pacientes con antecedentes de úlcera gástrica, especialmente si se complicó con hemorragia o perforación. Se debe de advertir de estos riesgos a los pacientes, instruyéndoles de que acudan a su médico en caso de aparición de melenas, hematemesis, astenia acusada o cualquier otro signo o síntoma sugerente de hemorragia gástrica. Si aparece cualquiera de estos episodios, el tratamiento debe de interrumpirse inmediatamente.

Siempre que sea posible deberá evitarse el tratamiento concomitante con medicamentos que puedan aumentar el riesgo de hemorragias, especialmente digestivas altas, tales como corticoides, antiinflamatorios no esteroideos, antidepresivos del tipo inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, antiagregantes plaquetarios, anticoagulantes. En el caso de que se juzgue necesario el tratamiento concomitante, éste deberá realizarse con precaución, advirtiendo al paciente de posibles signos y síntomas (melenas, hematemesis,

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



hipotensión, sudoración fría, dolor abdominal, mareos) así como la necesidad de interrumpir el tratamiento y acudir inmediatamente al médico.

Se han notificado muy raramente reacciones cutáneas graves en asociación con el uso de AINES, algunas de ellas mortales, incluyendo dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. Los pacientes parecen tener un mayor riesgo de estas reacciones al principio del tratamiento, el inicio de la reacción se produce en la mayoría de los casos en el primer mes de tratamiento. Debe de interrumpirse la administración de ácido acetilsalicílico si se produce erupción cutánea, lesiones mucosas o cualquier otro signo de hipersensibilidad.

Pacientes con insuficiencia renal o perfusión cardiovascular reducida: el ácido acetilsalicílico puede aumentar aún más el riesgo de función renal deteriorada o de insuficiencia renal aguda.

Pacientes con insuficiencia hepática.

El ácido acetilsalicílico reduce la excreción de ácido úrico; que puede desencadenar ataques de gota en pacientes que tienden a tener una baja excreción de ácido úrico. En dosis antirreumáticas el ácido acetilsalicílico tiene un efecto uricosúrico.

Además, este medicamento deberá administrarse bajo estrecha supervisión médica en caso de:

- Hipersensibilidad a otros antiinflamatorios / antirreumáticos, en estos pacientes el ácido acetil salicílico puede inducir broncoespasmos y ataques asmáticos u otras reacciones de hipersensibilidad
- Deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa
- Urticaria
- Rinitis
- Hipertensión arterial

Abrupcio placentario

Una dosis diaria de ASA de más de 100 mg, iniciada a menos de 16 semanas de gestación puede disminuir el riesgo de desprendimiento de la placenta o hemorragia anteparto, sin embargo, el inicio de ASA después de 16 semanas no solo no tendrá ningún impacto en la preeclampsia, sino que también puede aumentar el riesgo de desprendimiento o hemorragia anteparto.

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones adversas:

Los efectos adversos del ácido acetilsalicílico son, en general, infrecuentes, aunque importantes en algunos casos. En la mayor parte de los casos, los efectos adversos son una prolongación de la acción farmacológica y afectan principalmente al aparato digestivo. El 5-7% de los pacientes experimenta algún tipo de efecto adverso.

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia:

Frecuentes (>1/100 a <1/10)

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: - hipoprotrombinemia (con dosis altas).

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: - espasmo bronquial paroxístico, disnea grave, rinitis.

Trastornos gastrointestinales: - úlcera gástrica, úlcera duodenal, hemorragia gastrointestinal (melenas, hematemesis), dolor abdominal, dispepsia, náuseas, vómitos.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: - urticaria, erupciones cutáneas, angioedema.

Poco frecuentes (>1/1.000 a <1/100)

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: síndrome de Reye (en menores de 16 años con procesos febriles, gripe o varicela). Trastornos hepato biliares: - hepatitis (particularmente en pacientes con artritis juvenil).

Frecuencia no conocida

Hemorragia incluyendo hemorragias graves (ej. Hemorragia cerebral)

Con dosis superiores a las de este preparado en tratamientos prolongados pueden aparecer:

- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: cefalea
- Trastornos del sistema nervioso: mareos
- Trastornos psiquiátricos: confusión
- Trastornos del oído y del laberinto: tinnitus, sordera
- Trastornos de la piel y tejido subcutáneo: sudoración
- Trastornos renales y urinarios: insuficiencia renal y nefritis intersticial aguda.

El tratamiento debe ser suspendido inmediatamente en el caso de que el paciente experimente algún tipo de sordera, tinnitus o mareos.

Acta No. 18 de 2020 SEM

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos del sistema inmunológico: En pacientes con historia de hipersensibilidad al ácido acetilsalicílico y a otros antiinflamatorios no esteroideos pueden producirse reacciones anafilácticas o anafilactoides (incluyendo asma por ASA o enfermedad respiratoria exacerbada por ASA, angioedema). Esto también podría suceder en pacientes que no han demostrado previamente hipersensibilidad a estos fármacos.

Trastornos del sistema nervioso: Hemorragia cerebral e intracraneal. Mareos, dolor de cabeza.

Trastornos cardíacos: Edema, hipertensión y fallo cardíaco.

Trastornos vasculares: Sangrado, incluyendo hemorragia grave (hemorragia cerebral y hemorragia gastrointestinal) y tendencia hemorrágica (epistaxis, sangrado de las encías, púrpura, etc.) con hemorragia prolongada, hemorragia posterior al procedimiento.

Trastornos gastrointestinales: Diarrea, flatulencia, exacerbación de la colitis y enfermedad de Crohn y gastritis.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica.

Interacciones:

Otros antiinflamatorios no esteroideos (AINEs): la administración simultánea de varios AINEs puede incrementar el riesgo de úlceras y de hemorragias gastrointestinales, debido a un efecto sinérgico. No se debe administrar concomitantemente ácido acetilsalicílico con otros AINEs. Datos experimentales sugieren que ibuprofeno puede inhibir el efecto de dosis bajas de ácido acetilsalicílico sobre la agregación plaquetaria cuando se administran de forma concomitante. Sin embargo, las limitaciones de estos datos y las incertidumbres relacionadas con la extrapolación de los datos ex vivo con la situación clínica implica que no puede llegarse a conclusiones firmes sobre el uso habitual de ibuprofeno y se considera que es probable que no haya un efecto clínicamente relevante con el uso ocasional de ibuprofeno.

Corticoides: la administración simultánea de ácido acetilsalicílico con corticoides puede incrementar el riesgo de úlceras y de hemorragias gastrointestinales, debido a un efecto sinérgico, por lo que no se recomienda su administración concomitante.

Diuréticos: los AINEs pueden ocasionar un fallo renal agudo, especialmente en pacientes deshidratados. En caso de que se administren de forma simultánea ácido acetilsalicílico y

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



un diurético, es preciso asegurar una hidratación correcta del paciente y monitorizar la función renal al iniciar el tratamiento.

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina: su administración simultánea aumenta el riesgo de hemorragia en general y digestiva alta en particular, por lo que deben evitarse en lo posible su uso concomitante.

Anticoagulantes orales: su administración simultánea aumenta el riesgo de hemorragia, por lo que no se recomienda. Si resulta imposible evitar una asociación de este tipo, se requiere una monitorización cuidadosa del INR (International Normalized Ratio).

Trombolíticos y antiagregantes plaquetarios: su administración simultánea aumenta el riesgo de hemorragia, por lo que no se recomienda.

Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) y antagonistas de los receptores de la angiotensina II: los AINEs y antagonistas de la angiotensina II ejercen un efecto sinérgico en la reducción de la filtración glomerular, que puede ser exacerbado en caso de alteración de la función renal. La administración de esta combinación a pacientes ancianos o deshidratados puede llevar a un fallo renal agudo por acción directa sobre la filtración glomerular. Se recomienda una monitorización de la función renal al iniciar el tratamiento, así como una hidratación regular del paciente. Además, esta combinación puede reducir el efecto antihipertensivo de los inhibidores de la ECA y de los antagonistas de los receptores de la angiotensina II, debido a la inhibición de prostaglandinas con efecto vasodilatador.

Otros antihipertensivos (β -bloqueantes): el tratamiento con AINEs puede disminuir el efecto antihipertensivo de los β -bloqueantes debido a una inhibición de las prostaglandinas con efecto vasodilatador.

Insulina y sulfonilureas: la administración concomitante del ácido acetilsalicílico con insulina y sulfonilureas aumenta el efecto hipoglucemiantes de estas últimas.

Ciclosporina: los AINEs pueden aumentar la nefrotoxicidad de la ciclosporina debido a efectos mediados por las prostaglandinas renales. Se recomienda una monitorización cuidadosa de la función renal, especialmente en pacientes ancianos.

Vancomicina: el ácido acetilsalicílico aumenta el riesgo de ototoxicidad de la vancomicina.

Interferón α : el ácido acetilsalicílico disminuye la actividad del interferón α .

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Alcohol: la administración conjunta de alcohol con ácido acetilsalicílico aumenta el riesgo de hemorragia digestiva.

Litio: se ha demostrado que los AINEs disminuyen la excreción de litio, aumentando los niveles de litio en sangre, que pueden alcanzar valores tóxicos. No se recomienda el uso concomitante de litio y AINEs. Las concentraciones de litio en sangre deben ser cuidadosamente monitorizadas durante el inicio, ajuste y suspensión del tratamiento con ácido acetilsalicílico, en caso de que esta combinación sea necesaria.

Metotrexato: los AINEs disminuyen la secreción tubular de metotrexato incrementando las concentraciones plasmáticas del mismo y por tanto su toxicidad. Por esta razón no se recomienda el uso concomitante con AINEs en pacientes tratados con altas dosis de metotrexato. También deberá tenerse en cuenta el riesgo de interacción entre el metotrexato y los AINEs en pacientes sometidos a bajas dosis de metotrexato, especialmente aquellos con la función renal alterada. En casos en que sea necesario el tratamiento combinado debería monitorizarse el hemograma y la función renal, especialmente los primeros días de tratamiento.

Uricosúricos: la administración conjunta de ácido acetilsalicílico y uricosúricos además de una disminución del efecto de estos últimos produce una disminución de la excreción del ácido acetilsalicílico alcanzándose niveles plasmáticos más altos.

Antiácidos: los antiácidos pueden aumentar la excreción renal de los salicilatos por alcalinización de la orina.

Digoxina: los AINEs incrementan los niveles plasmáticos de digoxina que pueden alcanzar valores tóxicos. No se recomienda el uso concomitante de digoxina y AINEs. En caso de que su administración simultánea sea necesaria, deben de monitorizarse los niveles plasmáticos de digoxina durante el inicio, ajuste y suspensión del tratamiento con ácido acetilsalicílico.

Barbitúricos: el ácido acetilsalicílico aumenta las concentraciones plasmáticas de los barbitúricos.

Zidovudina: el ácido acetilsalicílico puede aumentar las concentraciones plasmáticas de zidovudina al inhibir de forma competitiva la glucuronidación o directamente inhibiendo el metabolismo microsomal hepático. Se debe prestar especial atención a las posibles

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



interacciones medicamentosas antes de utilizar ácido acetilsalicílico, particularmente en tratamiento crónico, combinado con zidovudina.

Ácido valproico: la administración conjunta de ácido acetilsalicílico y ácido valproico produce una disminución de la unión a proteínas plasmáticas y una inhibición del metabolismo de ácido valproico.

Fenitoína: el ácido acetilsalicílico puede incrementar los niveles plasmáticos de fenitoína.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:
75 a 150 mg/día, según criterio médico.

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. 2019014477 emitido mediante Acta No. 23 de 2019, numeral 3.1.6.2, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica de la nueva Concentración

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, dado que el interesado da respuesta satisfactoria al auto emitido mediante Acta No. 23 de 2019, numeral 3.1.6.2., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar únicamente así:

Composición: Cada Tableta contiene Ácido Acetilsalicílico 150 mg

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones:

Prevención primaria de preeclampsia, dado a pacientes de alto riesgo identificadas en el primer trimestre por pruebas de screening, y prevención secundaria en pacientes con historia personal de preeclampsia; el tratamiento debe iniciarse entre las semanas 11 – 16 del embarazo.

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Antiagregante plaquetario. Útil en la prevención secundaria de la cardiopatía isquémica.

Contraindicaciones:

No administrar en caso de:

- **Úlcera gastroduodenal activa, crónica o recurrente; molestias gástricas de repetición.**
- **Antecedentes de hemorragia o perforación gástrica tras el tratamiento con ácido acetilsalicílico u otros antiinflamatorios no esteroideos.**
- **Asma.**
- **Hipersensibilidad al ácido acetilsalicílico o a cualquiera de los componentes de esta especialidad, a otros salicilatos, a antiinflamatorios no esteroideos o a la tartrazina (reacción cruzada).**
- **Enfermedades que cursen con trastornos de la coagulación, principalmente hemofilia o hipoprotrombinemia.**
- **Insuficiencia renal o hepática grave.**
- **Pacientes con pólipos nasales asociados a asma que sean inducidos o exacerbados por el ácido acetilsalicílico.**
- **Niños menores de 16 años con procesos febriles, gripe o varicela, ya que en estos casos la ingesta de ácido acetilsalicílico se ha asociado con la aparición del Síndrome de Reye.**
- **Tercer trimestre del embarazo**
- **Insuficiencia cardíaca grave no controlada**
- **Tratamiento concomitante con metotrexato con dosis > 15 mg/semana.**

Precauciones y advertencias:

Debe evitarse la administración de ácido acetilsalicílico antes o después de una extracción dental o intervención quirúrgica, siendo conveniente suspender su administración una semana antes de dichas intervenciones.

El tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos se asocia con la aparición de hemorragia, ulceración y perforación del tramo digestivo alto. Estos episodios pueden aparecer en cualquier momento a lo largo del tratamiento, sin síntomas previos y en pacientes sin antecedentes de trastornos gástricos. El riesgo aumenta con la dosis, en pacientes ancianos y en pacientes con antecedentes de úlcera gástrica, especialmente si se complicó con hemorragia o perforación. Se debe de

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



advertir de estos riesgos a los pacientes, instruyéndoles de que acudan a su médico en caso de aparición de melenas, hematemesis, astenia acusada o cualquier otro signo o síntoma sugerente de hemorragia gástrica. Si aparece cualquiera de estos episodios, el tratamiento debe de interrumpirse inmediatamente.

Siempre que sea posible deberá evitarse el tratamiento concomitante con medicamentos que puedan aumentar el riesgo de hemorragias, especialmente digestivas altas, tales como corticoides, antiinflamatorios no esteroideos, antidepresivos del tipo inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, antiagregantes plaquetarios, anticoagulantes. En el caso de que se juzgue necesario el tratamiento concomitante, éste deberá realizarse con precaución, advirtiendo al paciente de posibles signos y síntomas (melenas, hematemesis, hipotensión, sudoración fría, dolor abdominal, mareos) así como la necesidad de interrumpir el tratamiento y acudir inmediatamente al médico.

Se han notificado muy raramente reacciones cutáneas graves en asociación con el uso de AINEs, algunas de ellas mortales, incluyendo dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. Los pacientes parecen tener un mayor riesgo de estas reacciones al principio del tratamiento, el inicio de la reacción se produce en la mayoría de los casos en el primer mes de tratamiento. Debe de interrumpirse la administración de ácido acetilsalicílico si se produce erupción cutánea, lesiones mucosas o cualquier otro signo de hipersensibilidad.

Pacientes con insuficiencia renal o perfusión cardiovascular reducida: el ácido acetilsalicílico puede aumentar aún más el riesgo de función renal deteriorada o de insuficiencia renal aguda.

Pacientes con insuficiencia hepática.

El ácido acetilsalicílico reduce la excreción de ácido úrico; que puede desencadenar ataques de gota en pacientes que tienden a tener una baja excreción de ácido úrico. En dosis antirreumáticas el ácido acetilsalicílico tiene un efecto uricosúrico.

Además, este medicamento deberá administrarse bajo estrecha supervisión médica en caso de:

- Hipersensibilidad a otros antiinflamatorios / antirreumáticos, en estos pacientes el ácido acetyl salicílico puede inducir broncoespasmos y ataques asmáticos u otras reacciones de hipersensibilidad**

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa
- Urticaria
- Rinitis
- Hipertensión arterial

Abrupcio placentario

Una dosis diaria de ASA de más de 100 mg, iniciada a menos de 16 semanas de gestación puede disminuir el riesgo de desprendimiento de la placenta o hemorragia anteparto, sin embargo, el inicio de ASA después de 16 semanas no solo no tendrá ningún impacto en la preeclampsia, sino que también puede aumentar el riesgo de desprendimiento o hemorragia anteparto.

Reacciones adversas:

Los efectos adversos del ácido acetilsalicílico son, en general, infrecuentes, aunque importantes en algunos casos. En la mayor parte de los casos, los efectos adversos son una prolongación de la acción farmacológica y afectan principalmente al aparato digestivo. El 5-7% de los pacientes experimenta algún tipo de efecto adverso.

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia:

Frecuentes (>1/100 a <1/10)

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: - hipoprotrombinemia (con dosis altas).

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: - espasmo bronquial paroxístico, disnea grave, rinitis.

Trastornos gastrointestinales: - úlcera gástrica, úlcera duodenal, hemorragia gastrointestinal (melenas, hematemesis), dolor abdominal, dispepsia, náuseas, vómitos.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: - urticaria, erupciones cutáneas, angioedema.

Poco frecuentes (>1/1.000 a <1/100)

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: síndrome de Reye (en menores de 16 años con procesos febriles, gripe o varicela). Trastornos hepato biliares: - hepatitis (particularmente en pacientes con artritis juvenil).

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Frecuencia no conocida

Hemorragia incluyendo hemorragias graves (ej. Hemorragia cerebral)

Con dosis superiores a las de este preparado en tratamientos prolongados pueden aparecer:

- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: cefalea
- Trastornos del sistema nervioso: mareos
- Trastornos psiquiátricos: confusión
- Trastornos del oído y del laberinto: tinnitus, sordera
- Trastornos de la piel y tejido subcutáneo: sudoración
- Trastornos renales y urinarios: insuficiencia renal y nefritis intersticial aguda.

El tratamiento debe ser suspendido inmediatamente en el caso de que el paciente experimente algún tipo de sordera, tinnitus o mareos.

Trastornos del sistema inmunológico: En pacientes con historia de hipersensibilidad al ácido acetilsalicílico y a otros antiinflamatorios no esteroideos pueden producirse reacciones anafilácticas o anafilactoides (incluyendo asma por ASA o enfermedad respiratoria exacerbada por ASA, angioedema). Esto también podría suceder en pacientes que no han demostrado previamente hipersensibilidad a estos fármacos.

Trastornos del sistema nervioso: Hemorragia cerebral e intracraneal. Mareos, dolor de cabeza.

Trastornos cardíacos: Edema, hipertensión y fallo cardíaco.

Trastornos vasculares: Sangrado, incluyendo hemorragia grave (hemorragia cerebral y hemorragia gastrointestinal) y tendencia hemorrágica (epistaxis, sangrado de las encías, púrpura, etc.) con hemorragia prolongada, hemorragia posterior al procedimiento.

Trastornos gastrointestinales: Diarrea, flatulencia, exacerbación de la colitis y enfermedad de Crohn y gastritis.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica.

Interacciones:

Otros antiinflamatorios no esteroideos (AINEs): la administración simultánea de varios AINEs puede incrementar el riesgo de úlceras y de hemorragias

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



gastrointestinales, debido a un efecto sinérgico. No se debe administrar concomitantemente ácido acetilsalicílico con otros AINEs. Datos experimentales sugieren que ibuprofeno puede inhibir el efecto de dosis bajas de ácido acetilsalicílico sobre la agregación plaquetaria cuando se administran de forma concomitante. Sin embargo, las limitaciones de estos datos y las incertidumbres relacionadas con la extrapolación de los datos ex vivo con la situación clínica implica que no puede llegarse a conclusiones firmes sobre el uso habitual de ibuprofeno y se considera que es probable que no haya un efecto clínicamente relevante con el uso ocasional de ibuprofeno.

Corticoides: la administración simultánea de ácido acetilsalicílico con corticoides puede incrementar el riesgo de úlceras y de hemorragias gastrointestinales, debido a un efecto sinérgico, por lo que no se recomienda su administración concomitante.

Diuréticos: los AINEs pueden ocasionar un fallo renal agudo, especialmente en pacientes deshidratados. En caso de que se administren de forma simultánea ácido acetilsalicílico y un diurético, es preciso asegurar una hidratación correcta del paciente y monitorizar la función renal al iniciar el tratamiento.

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina: su administración simultánea aumenta el riesgo de hemorragia en general y digestiva alta en particular, por lo que deben evitarse en lo posible su uso concomitante.

Anticoagulantes orales: su administración simultánea aumenta el riesgo de hemorragia, por lo que no se recomienda. Si resulta imposible evitar una asociación de este tipo, se requiere una monitorización cuidadosa del INR (International Normalized Ratio).

Trombolíticos y antiagregantes plaquetarios: su administración simultánea aumenta el riesgo de hemorragia, por lo que no se recomienda.

Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) y antagonistas de los receptores de la angiotensina II: los AINEs y antagonistas de la angiotensina II ejercen un efecto sinérgico en la reducción de la filtración glomerular, que puede ser exacerbado en caso de alteración de la función renal. La administración de esta combinación a pacientes ancianos o deshidratados puede llevar a un fallo renal agudo por acción directa sobre la filtración glomerular. Se recomienda una monitorización de la función renal al iniciar el tratamiento, así como una hidratación regular del paciente. Además, esta combinación puede reducir el efecto

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



antihipertensivo de los inhibidores de la ECA y de los antagonistas de los receptores de la angiotensina II, debido a la inhibición de prostaglandinas con efecto vasodilatador.

Otros antihipertensivos (β -bloqueantes): el tratamiento con AINEs puede disminuir el efecto antihipertensivo de los β -bloqueantes debido a una inhibición de las prostaglandinas con efecto vasodilatador.

Insulina y sulfonilureas: la administración concomitante del ácido acetilsalicílico con insulina y sulfonilureas aumenta el efecto hipoglucemiantes de estas últimas.

Ciclosporina: los AINEs pueden aumentar la nefrotoxicidad de la ciclosporina debido a efectos mediados por las prostaglandinas renales. Se recomienda una monitorización cuidadosa de la función renal, especialmente en pacientes ancianos.

Vancomicina: el ácido acetilsalicílico aumenta el riesgo de ototoxicidad de la vancomicina.

Interferón $-\alpha$: el ácido acetilsalicílico disminuye la actividad del interferón $-\alpha$.

Alcohol: la administración conjunta de alcohol con ácido acetilsalicílico aumenta el riesgo de hemorragia digestiva.

Litio: se ha demostrado que los AINEs disminuyen la excreción de litio, aumentando los niveles de litio en sangre, que pueden alcanzar valores tóxicos. No se recomienda el uso concomitante de litio y AINEs. Las concentraciones de litio en sangre deben ser cuidadosamente monitorizadas durante el inicio, ajuste y suspensión del tratamiento con ácido acetilsalicílico, en caso de que esta combinación sea necesaria.

Metotrexato: los AINEs disminuyen la secreción tubular de metotrexato incrementando las concentraciones plasmáticas del mismo y por tanto su toxicidad. Por esta razón no se recomienda el uso concomitante con AINEs en pacientes tratados con altas dosis de metotrexato. También deberá tenerse en cuenta el riesgo de interacción entre el metotrexato y los AINEs en pacientes sometidos a bajas dosis de metotrexato, especialmente aquellos con la función renal alterada. En casos en que sea necesario el tratamiento combinado debería monitorizarse el hemograma y la función renal, especialmente los primeros días de tratamiento.

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Uricosúricos: la administración conjunta de ácido acetilsalicílico y uricosúricos además de una disminución del efecto de estos últimos produce una disminución de la excreción del ácido acetilsalicílico alcanzándose niveles plasmáticos más altos.

Antiácidos: los antiácidos pueden aumentar la excreción renal de los salicilatos por alcalinización de la orina.

Digoxina: los AINEs incrementan los niveles plasmáticos de digoxina que pueden alcanzar valores tóxicos. No se recomienda el uso concomitante de digoxina y AINEs. En caso de que su administración simultánea sea necesaria, deben de monitorizarse los niveles plasmáticos de digoxina durante el inicio, ajuste y suspensión del tratamiento con ácido acetilsalicílico.

Barbitúricos: el ácido acetilsalicílico aumenta las concentraciones plasmáticas de los barbitúricos.

Zidovudina: el ácido acetilsalicílico puede aumentar las concentraciones plasmáticas de zidovudina al inhibir de forma competitiva la glucuronidación o directamente inhibiendo el metabolismo microsomal hepático. Se debe prestar especial atención a las posibles interacciones medicamentosas antes de utilizar ácido acetilsalicílico, particularmente en tratamiento crónico, combinado con zidovudina.

Ácido valproico: la administración conjunta de ácido acetilsalicílico y ácido valproico produce una disminución de la unión a proteínas plasmáticas y una inhibición del metabolismo de ácido valproico.

Fenitoína: el ácido acetilsalicílico puede incrementar los niveles plasmáticos de fenitoína.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Prevención de Preeclampsia:

75 a 150 mg/día, según criterio médico.

Los estudios en prevención de preeclampsia no han mostrado diferencia en seguridad y eficacia con la administración de ácido acetil salicílico en el rango de 75

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

a 150 mg/día, por lo que se recomienda administrar la dosis más baja, la cual ha demostrado un balance riesgo beneficio riesgo favorable.

Prevención secundaria de cardiopatía isquémica:

Con base en los estudios realizados se recomienda una dosis de ácido acetil salicílico en el rango de 75 a 325 mg/día, según criterio médico

Adicionalmente, la Sala considera inapropiado el nombre comercial sugerido por cuanto contraviene el parágrafo C del Artículo 78 del Decreto 677 de 1995, en cuanto que sugiere la utilización del medicamento para una condición de especial interés en salud pública, que requiere diagnóstico y manejo médico estrictos.

Norma farmacológica: 17.1.0.0.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.

3.1.6.2. TAKIPRIL

Expediente : 20172604
Radicado : 20191223978
No. intención : 2019003400
Fecha : 14/11/2019
Interesado : B. Braun Medical S.A.

Composición: Cada mililitro contiene 20 mg de Prilocaina

Forma farmacéutica: Solución estéril

Indicaciones:

Está indicado en adultos para la anestesia raquídea en intervenciones quirúrgicas de corta duración.

Contraindicaciones:

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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





El uso de Takipril en niños menores de 6 meses está contraindicado debido al riesgo alto de desarrollar metahemoglobinemia. La inyección intravascular de Takipril 20 mg/mL está contraindicada. Takipril no se debe inyectar en zonas infectadas.

Precauciones y advertencias:

Advertencias:

Pacientes con porfiria aguda. Sólo se debe administrar Takipril cuando la indicación sea apremiante dado que este medicamento les puede precipitar la porfiria y se deben tomar todas las precauciones pertinentes

Precauciones:

Esclerosis múltiple, hemiplejia, paraplejia o trastornos neuromusculares; no obstante debe utilizarse con precaución. Se recomienda hacer una evaluación cuidadosa de la relación beneficio/riesgo antes del tratamiento. Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, la dosis máxima equivalente es 4 mL de Takipril; por tanto se considera esencialmente "exento de sodio".

Reacciones adversas:

Reacciones adversas serias:

Tipo RAM: depresión respiratoria

Frecuencia: Rara

Descripción: Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos.

Reacciones adversas no serias:

Tipo RAM: vómitos

Frecuencia: Frecuente

Descripción: Trastornos gastrointestinales.

Interacciones:

La combinación de diversos anestésicos locales induce efectos adicionales que alteran el sistema cardiovascular y el SNC.

Vía de administración: Intratecal

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Dosificación y Grupo etario:

Grupo etario: Adultos (20-59 Años)

Cantidad: 40

Unidad de medida: mg

Cada: 1

Unidad de tiempo: Única

Condición de venta:

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.

4. Evaluación farmacológica de la nueva concentración
5. Inserto allegado mediante radicado No. 20191223978

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

Composición: Cada mililitro contiene 20 mg de Prilocaina

Forma farmacéutica: Solución estéril

Indicaciones:

Está indicado en adultos para la anestesia raquídea en intervenciones quirúrgicas de corta duración.

Contraindicaciones:

El uso de Takipril en niños menores de 6 meses está contraindicado debido al riesgo alto de desarrollar metahemoglobinemia. La inyección intravascular de Takipril 20 mg/mL está contraindicada. Takipril no se debe inyectar en zonas infectadas.

Precauciones y advertencias:

Advertencias:

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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





Pacientes con porfiria aguda. Sólo se debe administrar Takipril cuando la indicación sea apremiante dado que este medicamento les puede precipitar la porfiria y se deben tomar todas las precauciones pertinentes

Precauciones:

Esclerosis múltiple, hemiplejia, paraplejia o trastornos neuromusculares; no obstante debe utilizarse con precaución. Se recomienda hacer una evaluación cuidadosa de la relación beneficio/riesgo antes del tratamiento. Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, la dosis máxima equivalente es 4 mL de Takipril; por tanto se considera esencialmente "exento de sodio".

Reacciones adversas:

Reacciones adversas serias:

Tipo RAM: depresión respiratoria

Frecuencia: Rara

Descripción: Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos.

Reacciones adversas no serias:

Tipo RAM: vómitos

Frecuencia: Frecuente

Descripción: Trastornos gastrointestinales.

Interacciones:

La combinación de diversos anestésicos locales induce efectos adicionales que alteran el sistema cardiovascular y el SNC.

Vía de administración: Intratecal

Dosificación y Grupo etario:

Grupo etario: Adultos (20-59 Años)

Cantidad: 40

Unidad de medida: mg

Cada: 1

Unidad de tiempo: Única

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Condición de venta: Con fórmula médica

Norma farmacológica: 19.6.0.0.N10

Así mismo, la Sala recomienda aprobar el inserto allegado mediante radicado No. 20191223978.

Adicionalmente, la Sala considera inapropiado el nombre comercial sugerido por cuanto contraviene el parágrafo b del Artículo 78 del Decreto 677 de 1995, en cuanto a que se presta a confusión con los nombres de los IECAS.

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.

3.1.7 ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD Y BIOEQUIVALENCIA

3.1.7.1. LOTINERCAN 150 MG TABLETA RECUBIERTA

Expediente : 20132367
Radicado : 20191190293
Fecha : 09/27/2019
Interesado : Willow Pharma S.A.S.
Fabricante : Corealis Pharma

Composición: Cada tableta recubierta contiene 150 mg de Erlotinib

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

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

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

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



1. Aclarar el sitio de fabricación del Biolote (L026-01012) de la planta de fabricación anterior, dado que en el expediente que reposa en Invima aparece *Corealis Pharma, Canada for Pharmascience Inc., Montreal, Quebec, Canada 6111 Royalmount Avenue, #100* y en el reporte de estudio de disolución comparativo allegado (folio 95) aparece *Corealis Pharma (200 Boulevard Armand-Frappier, Laval, Québec, H7V 4A6)*.
2. Allegar soportes cromatográficos (20%) de los perfiles de disolución in vitro realizados para LOTINERCAN 150 MG TABLETA RECUBIERTA.
3. Allegar perfiles de disolución comparativos del producto fabricado en la nueva planta de producción para dos lotes adicionales a escala de producción propuesta. Si no se cuenta con estos perfiles de disolución debe allegar carta de compromiso de generar estos perfiles de disolución; teniendo en cuenta lo establecido en la guía de la OMS respecto a variaciones de productos “*WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Forty-seventh report. Geneva, World Health Organization, 2013 (WHO Technical Report Series, No. 981), Annex 3*”.
4. Allegar la transferencia de tecnología de la planta de fabricación propuesta para que sea evaluada por el Grupo de registros sanitarios de síntesis de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos. Así mismo, la validación del proceso de manufactura y estudios de estabilidad allegados también serán evaluados por este Grupo.

3.1.7.2. MARTESIA® 75 mg

Expediente : 20015001
Radicado : 20191129769
Fecha : 7/9/2019
Interesado : Scandinavia Pharma LTDA
Fabricante : Roemmers S.A. / Mega Labs S.A.

Composición: Cada cápsula dura contiene 75 mg de pregabalina.

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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





Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aprobación de los estudios de bioexención del producto de la referencia

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

- De acuerdo al artículo 10.2 de la Resolución 1124 de 2016, el cual resa: *“Comparación de perfiles de disolución: La aprobación de formulaciones multifuente utilizando estudios de disolución comparativos in vitro debe basarse en la generación de perfiles de disolución comparativos, en lugar de un ensayo de disolución de un solo punto”*. Adjuntar las tres tablas y los tres perfiles comparativos del estudio in vitro (pH: 1,2; 4,5 y 6,8), donde se indiquen los respectivos porcentajes de cada una de las 12 muestras utilizadas en el ensayo de cada pH en al menos tres puntos de muestreo (excluyendo cero), tanto para medicamento test como para medicamento de referencia.
- Allegar 20% de los cromatogramas de las corridas analíticas de valoración de los puntos de disolución solicitados en el requerimiento anterior.
- Indique mediante que acta se aprobaron los estudios de bioequivalencia para el fabricante actual Roemmers S.A. Uruguay aprobado en el registro sanitario

3.1.7.3. ABIRATERONA 250 MG TABLETAS

Expediente : 20149212
Radicado : 20181160450 / 20191152397
Fecha : 09/08/2019
Interesado : Cipla Limited
Fabricante : Aizant Drug Research Solutions PVT LTD

Composición: Cada tableta contiene 250 mg de Abiraterona

Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019005158 emitido mediante Acta No. 33 de 2018 numeral

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.1.7.3, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia in vivo para la obtención del Registro Sanitario nuevo para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado no dio respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos mediante Acta No. 33 de 2018, numeral 3.1.7.3, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda no aprobar el estudio de bioequivalencia.

Lo anterior por cuanto, una vez revisados los valores de los parámetros farmacocinéticos expresados en intervalos de confianza allegados en la respuesta auto, se evidencia que el parámetro farmacocinético $C_{\max}$ está por fuera de los rangos de aceptación (80-125%), tanto para el estudio en ayuno, como para estudio con comidas. Adicionalmente, no se justificó que el principio activo sea altamente variable más aún cuando en guías internacionales para el producto específico (por ejemplo la guía de la EMA), establecen el rango de aceptación de 80-125%. No se da cumplimiento a lo establecido en el numeral 7.9.3., del anexo técnico 2 de la Resolución 1124 de 2016 en relación a que la media geométrica (GMR) para $C_{\max}$ está dentro del rango de aceptación convencional 80,00 a 125,00%.

3.1.7.4. TAMSULOSINA 0.4 MG CAPSULAS RETARD

Expediente : 19984678
Radicado : 20201007496
Fecha : 16/01/2020
Interesado : Sanofi - Aventis de Colombia S.A.
Fabricante : Sanofi - Aventis de Colombia S.A.

Composición: Cada cápsula retard contiene 0.4 mg de Tamsulosina Clorhidrato al 100%

Forma farmacéutica: Cápsula de liberación prolongada

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

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

1. Debido a que fueron realizadas valoraciones del analito por diferentes metodologías y diferentes laboratorios (CAEP y Synchrophar Analítica), allegar los resultados de la validación cruzada, incluyendo los parámetros de validación, el criterio de aceptación y 20% de sus soportes cromatograficos o en su defecto, allegar estudio completo incluyendo protocolo, validación e informes estadísticos de la evaluación del medicamento test de Genfar S.A., contra el producto de referencia en las dos condiciones: ayuno y sujetos alimentados.
2. Para el método analítico MET021V02, utilizado en la validación de los estudios analíticos SPA05709 Y SPA05609, allegar los resultados de la evaluación de los parámetros: Limite de cuantificación, Limite de detección, Estabilidad del analito y estándar interno en solución stock, Carry over, Integridad de ladilución y Efecto matriz. Adjuntar 20% de los cromatogramas, los cálculos realizados y criterios de aceptación de los mismos.
3. Allegar copia de la póliza de seguros que cubrió la evaluación clínica de la realización de los estudios SPA05709 Y SPA05609, tanto en la fase de determinación de analitos en ayuno, así como la determinación en fase de sujetos alimentados.
4. Allegar copia de oficio actualizado del fabricante de la materia prima Tansulosina donde se indique que esa materia prima es la misma que se comercializa para los fabricantes Geolab Industria Farmacéutica y GENFAR S.A.
5. Adjuntar copia de las tablas de secuencias cromatograficas del análisis de las muestras de los sujetos para los dos estudios (SPA05709 Y SPA05609) y el 20% de los cromatogramas de esas secuencias

3.1.7.5. PREVIDINA

Expediente : 20150918

Radicado : 20181184203 / 20181213322 / 20191121818

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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





La salud
es de todos

Minsalud

Fecha : 27/06/2019
Interesado : Vantage Global Health Group Colombia S.A.S
Fabricante : Laboratorios Demac Ltda

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 600 mg de Abacavir Sulfato equivalente a Abacavir + 300 mg de Lamivudina

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019003025 emitido mediante Acta No. 36 de 2018, numeral 3.1.7.3, con el fin de continuar con la aprobación del Registro Sanitario nuevo para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado no dió respuesta satisfactoria al requerimiento emitido mediante Acta No. 36 de 2018 SEM numeral 3.1.7.3, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda no aprobar el estudio de bioequivalencia para el producto PREVIDINA® (Avacabir 600mg + Lamivudina 300mg) tabletas recubiertas de Vantage Global Health Group Colombia S.A.S., ya que no se presentó el estudio In vivo frente al medicamento comparador.

3.1.7.6. PRELUDYO 300 mg

Expediente : 20028469
Radicado : 20191065280 / 20191247828
Fecha : 12/12/2019
Interesado : Tecnoquimicas S.A.
Fabricante : Tecnoquimicas S.A. Planta jamundi

Composición: Cada cápsula contiene 300 mg de Pregabalina

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020005840 emitido mediante Acta No. 23 del 2019

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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





numeral 3.1.7.10, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia in vitro para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento emitido mediante Acta No. 23 de 2019 SEM, numeral 3.1.7.10., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el estudio de bioexención para el producto Preludio® Pregabalina 300mg cápsula dura, fabricado por Tecnoquímicas S.A., de Colombia, evaluado frente a Liyrica® Pregabalina 300mg cápsula dura, fabricado por Orion Pharma de Finlandia.

**3.1.7.7. REMBRE 70 MG
REMBRE 50 MG**

Expediente : 20115461
Radicado : 20191063717 / 20201073089
Fecha : 15/04/2020
Interesado : Biotoscana Farma S.A
Fabricante : Laboratorio LKM S.A.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 70 mg de Dasatinib

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020002284 emitido mediante Acta No. 25 de 2019 numeral 3.1.7.9, en el sentido de la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia in vitro para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos mediante Acta No. 25 de 2019, numeral 3.1.7.9., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el estudio de bioexención para los productos Rembre® 50 y Rembre® 70 (Dasatinib 50 mg y Dasatinib 70 mg, respectivamente) comprimidos recubiertos fabricados por LABORATORIO LKM S.A (Argentina) en comparación con el producto de referencia Rembre ® 100 (Dasatinib 100mg) fabricado por LABORATORIO LKM S.A (Argentina).

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

3.1.7.8. JUNET® 150 TABLETAS RECUBIERTAS
JUNET® 100 mg
JUNET® 25 mg

Expediente : 20151436
Radicado : 20181191903 / 20181215839 / 20191034967 / 20191224453
Fecha : 14/11/2019
Interesado : Laboratorios Legrand S.A.
Fabricante : Synthon Chile Ltda

Composición:

- Cada tableta recubierta contiene 150 mg de Erlotinib
- Cada tableta recubierta contiene 100 mg de Erlotinib
- Cada tableta recubierta contiene 25 mg de Erlotinib

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019011533 emitido mediante Acta No. 33 de 2018, numeral 3.1.7.15, con el fin de continuar con la obtención del Registro Sanitario nuevo para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento emitido mediante Acta No. 33 de 2018, numeral 3.1.7.15, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el estudio de bioequivalencia para el producto Junet Erlotinib 150 mg tabletas recubiertas fabricado por Zentiva (Sython Chile) frente al producto de la referencia Tarceva 150 mg de Roche.

En cuanto a las concentraciones de Junet Erlotinib 100 mg y Junet Erlotinib 25 mg se recomienda aprobar el estudio por proporcionalidad de dosis.

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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





La salud
es de todos

Minsalud

3.1.7.9. ASTIGMIN® 27 MG PARCHES TRANSDERMICOS

Expediente : 20139130
Radicado : 2017190680 / 20191027893
Fecha : 15/02/2019
Interesado : Humax Pharmaceutical S.A
Fabricante : SK Chemicals Co., LTD

Composición: Cada parche transdermico contiene 27 mg de Rivastigmina Base

Forma farmacéutica: Sistema transdérmico de liberación prolongada (parche)

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018015928 emitido mediante Acta No. 21 de 2018 numeral 3.1.7.8, en el sentido de allegar los soportes del centro de etapa clínica en el cual se desarrolló el estudio, con el fin de continuar con la obtención del Registro Sanitario Nuevo para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento emitido mediante Acta No. 21 de 2018, numeral 3.1.7.8., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el estudio de bioequivalencia para el producto Astigmin 27 mg parches transdermicos fabricado por SK Chemicals Co. Ltd. Korea frente al producto de la referencia Exelon de Novartis Europharm Limited.

3.1.7.10. TENORMIN ® TABLETAS X 50 MG

Expediente : 46414
Radicado : 20201013085
Fecha : 23/01/2020
Interesado : AstraZeneca Colombia S.A.
Fabricante : AstraZeneca S.A. de C. V.

Composición: Cada tableta contiene 50 mg de Atenolol

Forma farmacéutica: Tableta

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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





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

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

1. **Allegar los datos primarios y soportes cromatográficos y/o espectrofotométricos (mínimo el 20%) de los ensayos de disolución realizados.**
2. **Dado que en el Folio 231, el interesado afirma que los cambios solicitados han sido aprobados en países como Francia, Alemania, Belgica, Irlanda, Canadá, Austria, Reino Unido, Suiza entre otros, se solicita adjuntar CVL o CPP incluyendo formula cualicuantitativa, del producto TERNOMIN ® Tabletetas Recubiertas de Liberación Inmediata fabricado por AstraZeneca, Wuxi, China proveniente de alguno de estos países, cuya autoridad regulatoria sanitaria se encuentre contemplada en el artículo 5 de la Resolución 1124 de 2016.**
3. **Indicar el centro en el cual se desarrolló la etapa analítica (donde fueron realizados los ensayos de disolución) e incluir dicha información en el “FORMATO DE PRESENTACIÓN Y EVALUACIÓN DE ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD (BD) Y BIOEQUIVALENCIA (BE)”. Allegar el soporte que demuestre que el centro en el cual se desarrolló el estudio se encuentra certificado o reconocido por una autoridad sanitaria de referencia de acuerdo con lo establecido en el artículo 5 de la Resolución 1124 de 2016.**
4. **Allegar el certificado de análisis incluyendo la prueba de potencia para el producto de la referencia TENORMIN ® 50mg Tabletetas fabricado por Aztrazeneca, Lomas Verdes, Mexico Lotes 71761, 71853, 72083. Recuerde que la diferencia máxima permitida entre el producto test y referencia es de 5%.**
5. **La validación de la metodología analítica debe presentarse completa y con los respectivos soportes cromatográficos y/o espectrofotométricos (mínimo 20%), tanto para el método como para el sistema. Allegar el protocolo o informe de Validación donde se encuentre explícita la metodología a validar, las condiciones cromatográficas y/o espectrofotométricas, los lotes de los estándares de trabajo y de referencia utilizados, los equipos empleados con**

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



su respectiva referencia y los criterios de aceptación de cada uno de los ensayos realizados, en la validación presentada en los folios 168-189 estos aspectos no están claros.

6. Indicar cuál es el límite de cuantificación y detección de la metodología analítica y como fue determinado.
7. Allegar los certificados de análisis de los estándares primarios y secundarios utilizados en la validación de la metodología analítica.
8. Allegar la transferencia de tecnología donde se resalten los cambios en el proceso de fabricación del producto TENORMIN® 50mg Tabletado fabricado por AstraZeneca, Lomas Verdes, Mexico a TERNOMIN® Tabletado Recubierto de Liberación Inmediata fabricado por AstraZeneca, Wuxi, China. de acuerdo a la Guía de la OMS sobre variaciones de los productos farmacéuticos, siguiendo lo establecido en el numeral 10.5 de la resolución 1124 de 2016.
9. Allegue el “FORMATO DE PRESENTACIÓN Y EVALUACIÓN DE ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD (BD) Y BIOEQUIVALENCIA (BE)” diligenciado de manera adecuada ya que hay espacios que indican “no aplica” aunque la información se encuentre en el dossier allegado, o indican “Folio XX”. Adicionalmente sobre información sobre los parámetros evaluados en la validación, los folios referidos no coinciden con el dossier.
10. Se recomienda al grupo de Registros Sanitarios continuar con la evaluación de la modificación solicitada en los aspectos correspondientes: transferencia tecnológica, validación de procesos, descripción del proceso, controles críticos en proceso y estabilidad, de acuerdo a la Guía de la OMS sobre variaciones de los productos farmacéuticos.

**3.1.7.11. LAPAROL® 8 MG PERAMPANEL TABLETA RECUBIERTA
LAPAROL® 6 MG PERAMPANEL TABLETA RECUBIERTA**

Expediente : 20176185
Radicado : 20201017904
Fecha : 30/01/2020
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S
Fabricante : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Composición:

- Cada tableta recubierta contiene 8 mg de Perampanel
- Cada tableta recubierta contiene 6 mg de Perampanel

Forma farmacéutica: Tableta

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

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

1. **Aclarar el tamaño del lote industrial y el tamaño de lote sobre el cual se realizó el estudio, teniendo en cuenta que en el folio 30 indican que el tamaño de lote es de 8000 tabletas y en los certificados de análisis de 190 unidades, tenga en cuenta el numeral 7.3.1, anexo técnico 1, Resolución 1124 de 2016.**
2. **Allegar el soporte que demuestre que el centro en el cual se desarrolló el estudio se encuentra certificado o reconocido por una autoridad sanitaria de referencia de acuerdo con lo establecido en el artículo 5 de la Resolución 1124 de 2016.**

3.1.7.12. LEDOBOOK (LENALIDOMIDA) 25 MG CÁPSULAS

Expediente : 20176428
Radicado : 20201021452
Fecha : 05/02/2020
Interesado : Aurobindo Phama Colombia S.A
Fabricante : Eugia Pharma Specialities Limited

Composición: Cada cápsula contiene 25 mg de Lenalidomida

Forma farmacéutica: Cápsula

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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





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

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

1. **Allegue el “FORMATO DE PRESENTACIÓN Y EVALUACIÓN DE ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD (BD) Y BIOEQUIVALENCIA (BE)” en formato Word editable.**
2. **Debido a que el equipo donde fue validada la metodología bioanalítica (ID: BRD-CE-UHPLC, BRD-CEMSMS-22) es diferente a los equipos que fueron empleados durante la fase analítica del estudio (ID: BRD-CE-UHPLC-02, BRD-CE-MSMS-21 y BRD-CE-UHPLC-14, BRD-CE-MSMS-40), allegar el ensayo de robustez de la validación de metodología analítica que garantice que puede ser utilizada en diferentes equipos del mismo modelo (UHPLC: LC 30AD, LC/MS/MS: LCMS 8040) y misma marca (Shimadzu). Allegar los soportes cromatograficos donde sea explicita el ID de los equipos utilizados en dicho ensayo.**
3. **Aclarar porque se realizaron tres (3) enmiendas a la validación para determinar la estabilidad a largo plazo.**
4. **Allegar el certificado del estándar primario con el que fue caracterizado el estándar de trabajo Lenalidomida Lote LEN-WS-001 empleado en la validación y Lenalidomida Lote: SP-028-038 empleado en a fase bioanalitica del estudio.**
5. **Adjuntar copia de la poliza de cobertura para los voluntarios que cubrió posibles eventualidades durante el desarrollo del estudio in vivo.**
Sobre los ensayos de disolución comparativos en medios 0.1N HCl, pH 4.5 (Buffer Acetato), pH 6.8 (Buffer Fosfato) /900ML/APARATO 2 PALETAS/50RPM/37°C allegados en los folios 6523-6534. El producto Lenalidomida capsulas 25mg fabricado por Eugia, India no cumple criterios de disolución de para bioexenciones basado en el Sistema de Clasificación Biofamaceutica ya que:
 - **No cumple con lo establecido en la Resolución 1124 de 2016 Numeral 10.2 “Para optar a una bioexención los productos que contienen un IFA**

Acta No. 18 de 2020 SEM

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



clase 3 todos los excipientes en la formulación del producto propuesto deben ser cualitativamente iguales y cuantitativamente similares a los del producto de comparación, según la definición de los límites de calidad de la OMS sobre los cambios cuantitativos permitidos en excipientes para una variación (23)."

- Los valores de F2 de los perfiles allegados son en todos los casos inferiores a 50 por lo que no se cumple lo establecido en la Resolución 1124 de 2016 Numeral 10.2.1 "La forma de dosificación se disuelve rápidamente (tal como se define en la sección 10.1.2.2) y el perfil de disolución del producto multifuente es similar al del producto de comparación en tampones acuosos a pH 1,2, pH 4,5 y pH 6,8 usando el método de paletas a 75 rpm o el método de la canastilla a 100 rpm y cumple con los criterios de disolución perfil similitud, $f_2 \geq 50$ (o criterio estadístico equivalente);"
- No se aportan los ensayos de solubilidad y datos de permeabilidad del IFA en los términos establecidos por la Resolución 1124 de 2016.
- La validación allegada en el folio 590 no cubre todas las condiciones de pH en la que son realizadas los ensayos de disolución en medios biorrelevantes.

3.1.7.13. METOPROPOL TARTRATO 100 MG TABLETAS

Expediente : 20071992
Radicado : 20201031878
Fecha : 18/03/2020
Interesado : Ropsohn Laboratorios S.A.S
Fabricante : Ropsohn Laboratorios S.A.S

Composición: Cada tableta contiene 100 mg de Metoprolol Tartrato

Forma farmacéutica: Tableta

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

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

- Allegar evidencia de la caracterización del estándar utilizado Metoprolol Tartrato Lote AMD0060, la información allegada no da cumplimiento para ser un estándar sino es un certificado de materia prima, tenga en cuenta que el estándar debe ser proporcionado por una institución independiente de la empresa contratante.
- Allegar el procedimiento de cálculo de la concentración y % disuelto de Metoprolol tartrato en los ensayos de disolución comparativos a pH 1.2, 4.5 y 6.8. Aclarar si se utilizaron curvas de calibración y allegar los respectivos soportes espectrofotométricos de las curvas.
- Por favor allegar la documentación relacionada a la importación del producto de referencia Seloken 100mg fabricante AstraZeneca Lote: 49867. Adicionalmente indicar país de comercialización, número de registro sanitario y datos del fabricante completos con Dirección, Ciudad, País. Allegar la etiqueta del producto de referencia Seloken de 100mg tabletas de Astrazeneca con el cual se realizaron los perfiles de disolución.
- Indicar los datos de permeabilidad que demuestren que el producto puede optar a bioexención por el sistema de Clasificación Biofarmacéutica (Literatura).
- Allegar los ensayos robustez de la metodología analítica en la validación de disolución realizada para los tres pH's.

**3.1.7.14. DIVALSYN® 300 MG TABLETAS RECUBIERTAS
DIVALSYN® 100 MG TABLETAS RECUBIERTAS**

Expediente : 20177607 / 20177611
Radicado : 20201041510
Fecha : 28/02/2020
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S
Fabricante : Laboratorios Synthesis S.A.S.

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Composición:

- Cada tableta recubierta contiene 300 mg de Vandetanib
- Cada tableta recubierta contiene 100 mg de Vandetanib

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

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

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

Respecto al “Estudio de bioequivalencia, de dosis oral única, aleatorizado, balanceado, abierto, dos tratamientos, dos secuencias, dos periodos, truncado, cruzado de Vandetanib en tabletas de 300 mg de Abbott Laboratories de Colombia, en relación con CAPRELSA® (Vandetanib) en tabletas de 300 mg de Genzyme Corp., en sujetos adultos sanos de género masculino y femenino sin potencial de reproducción bajo condiciones de ayuno”:

1. **Aclarar el Fabricante y Titular del producto test pues en el formato de Bioequivalencia sección 2. Solicitud y en el título del estudio mencionan a Abbott Laboratories de Colombia, sin embargo, en la sección 4.1. Producto en estudio (producto test) indican que el fabricante es LABORATORIOS SYNTHESIS S.A.S. y titular Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S. Aclarar la relación entre Abbott Laboratories de Colombia, LABORATORIOS SYNTHESIS S.A.S. y Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S.**
2. **Aclarar porque se usó un tamaño de lote inferior al recomendado. Aclarar si el lote evaluado 8A1519 corresponden a un lote piloto o escala industrial e indicar el tamaño de lote industrial propuesto, pues según certificado de análisis el tamaño de lote evaluado 8A1519 es 1200 Tabletas y corresponde a un lote piloto. El tamaño del lote industrial según el DOSSIER FOLIO 757 Radicado 20201041444 corresponde a 12000 Tabletas por lo cual no se da cumplimiento a lo establecido en el Numeral 7.3.1 de la Resolución 1124 de 2016 “Las muestras idealmente deben ser tomadas de lotes de escala industrial. Cuando esto no es posible, se pueden utilizar lotes piloto o lotes de producción de pequeña escala, siempre que su tamaño no sea menor al 10%**

Acta No. 18 de 2020 SEM

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



del tamaño de los lotes de producción esperado, o 100.000 unidades, lo que sea mayor... Un lote de menos de 100.000 unidades puede ser aceptado si corresponde al tamaño del lote de producción propuesto, entendiendo que a futuro no será aceptada la ampliación del tamaño de lotes industriales sin el estudio in vitro y/o datos in vivo, según corresponda.”

3. Las concentraciones plasmáticas de fármaco en el tiempo inicial del segundo período del estudio In vivo no están en cero (FOLIO 1580). Por favor aclarar el impacto que puede tener en el análisis de Bioequivalencia.
4. Allegar una copia de la Poliza de Seguros Promenal 326290.
5. Allegar el certificado de análisis del estándar de referencia con el cual fue caracterizado el estándar Vandetanib lote 2-AGE-184-1 utilizado en la validación del método bioanalítico.

En cuanto al Estudio IN VITRO para bioequivalencia por proporcionalidad de dosis:

6. Allegar el certificado de análisis incluyendo la prueba de potencia para el producto test VANDETANIB 100 MG Tablet Recubiertas fabricado LABORATORIO SYNTHESIS S.A.S. LOTE: 9A2657 Recuerde que la diferencia máxima permitida entre los dos productos es de 5%.(Resolución 1124 de 2016 Numeral. 7.3.2.)
7. Aclarar el tamaño de lote del producto test VANDETANIB 100 MG Lote 9A2657. Indicar si corresponde a un lote piloto o Industrial. Aclarar el Tamaño del lote Industrial. (Resolución 1124 de 2016 Numeral. 7.3.1.)
8. Indicar cuál es el límite inferior de cuantificación de la metodología analítica, allegar el respectivo ensayo de validación con sus soportes cromatográficas.
9. Allegar el certificado de análisis del estándar de referencia con el cual fue caracterizado el estándar de trabajo Vandetanib lote 2018041 utilizado en la validación del método analítico utilizado en el estudio In vitro.

Tenga en cuenta que el principio activo vandetanib no está incluido a la fecha en normas farmacológicas por lo cual este trámite está vinculado al pronunciamiento final de los radicados: 20201041510 y 20201041444 y a la respectiva aprobación de su inclusión en normas farmacológicas.

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.1.7.15. LUTIC TABLETAS 150 MG

Expediente : 19904593
Radicado : 20201058246
Fecha : 12/03/2020
Interesado : Laboratorios Legrand S.A
Fabricante : Laboratorios Legrand S.A

Composición: Cada tableta contiene 150 mg de Lamivudina

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

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

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

1. Allegar la validación de la metodología bioanalítica completa, incluyendo los respectivos soportes cromatográficos con fecha de corrida legible (mínimo 20%), tanto para el método como para el sistema. Las imágenes de los cromatogramas referenciados en el folio 60 no son legibles, carecen de fecha y corresponden a menos del 20% requerido.
2. Allegar el protocolo de la validación de la metodología analítica donde se evidencien los equipos utilizados (incluyendo marca y modelo), condiciones espectrofotométricas, procedimiento de preparación de las muestras y soluciones stock y criterios de aceptación.
3. Allegar los certificados de análisis de los estándares Lamivudina y Fluoxetina (Estandar interno) utilizados en la validación de la metodología bioanalítica.
4. Allegar una muestra representativa de los cromatogramas de los sujetos (mínimo el 20%), lo allegado en el folio 135 corresponde a las curvas C vs Tiempo para cada sujeto pero a no los cromatogramas.

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



5. Considerando que el estudio fue realizado en 2012, el interesado debe certificar que no se han producido cambios en la formulación o en el proceso de fabricación que puedan alterar la absorción del fármaco.
6. Allegar el reporte del análisis estadístico arrojado por el software Win Non Lin como soporte a los datos presentados en los folios 83-86. Indicar los valores de Coeficiente de Variación intrasujeto obtenidos en el análisis estadístico del estudio in-vivo allegado para Cmax y AUC.
7. Allegar una carta donde el patrocinador del estudio SAVI Distribuciones, S.A. de C.V. autorice al fabricante Laboratorios Legrand, S.A. a hacer uso del estudio.
8. Allegar el informe de auditoría del estudio In-Vivo.

3.1.7.16. TAXOFEN 10 MG TAB

Expediente : 20134523
Radicado : 2017142095 / 20181228322 / 20191009325
Fecha : 21/01/2019
Interesado : Blau Farmacéutica Colombia S.A.S
Fabricante : Blau Farmacéutica S.A.

Composición: Cada tableta contiene 10 mg de Tamoxifeno

Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018010688 emitido mediante Acta No. 04 de 2018 SEM Numeral 3.1.7.2, con el fin de continuar con la obtención del Registro Sanitario nuevo para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no presenta respuesta satisfactoria al requerimiento del Acta No. 04 de 2018 SEM Numeral 3.1.7.2, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda negar el estudio de Bioequivalencia para el producto TAXOFEN TAB 10 mg Fabricante: BLAU FARMACÉUTICA S.A., Sao Paulo Brasil por cuanto:

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- La documentación allegada en el alcance 20191009325 expediente 20134523 corresponde a los requerimientos del ACTA 04 de 2018 SEM 3.1.7.3. TAXOFEN TAB 20 mg y no al requerimiento del ACTA 04 de 2018 SEM Numeral 3.1.7.2. TAXOFEM 10 mg TAB.
- El interesado no allegó el “FORMATO DE PRESENTACIÓN Y EVALUACIÓN DE ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD (BD) Y BIOEQUIVALENCIA (BE)” diligenciado de manera adecuada e indicando los folios en donde se encuentra la información correspondiente a la concentración de 10mg.
- El interesado no allegó el estudio in-vitro (bioexención por proporcionalidad de dosis) para la concentración de 10mg a los tres pH 1,2 – 4,5 – 6,8 con su respectiva validación en las condiciones establecidas por la Resolución 1124 de 2016.

3.1.7.17. TAXOFEN TAB 20MG

Expediente : 20134522
Radicado : 2017142085 / 20181228327 / 20191009324
Fecha : 21/01/2019
Interesado : Blau Farmacéutica Colombia S.A.S
Fabricante : Blau Farmacéutica S.A.

Composición: Cada tableta contiene 20 mg de Tamoxifeno

Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018010687 emitido mediante Acta No. 04 de 2018 SEM Numeral 3.1.7.3 con el fin de continuar con la obtención del Registro Sanitario nuevo para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no presenta respuesta satisfactoria al requerimiento del Acta No. 04 de 2018 SEM Numeral 3.1.7.3., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda negar el estudio de Bioequivalencia para el producto TAXOFEN TAB 20

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

mg Fabricante: BLAU FARMACEUTICA S.A., Sao Paulo Brasil versus el producto Nolvadex D® de AstraZeneca UK Limited, por cuanto:

- Los cromatogramas allegados corresponden a las curvas de los sujetos y no a los respectivos soportes cromatográficos de la validación bioanalítica solicitados.
- No es claro si el lote evaluado corresponde a un lote industrial o piloto, tampoco es claro el tamaño del lote industrial. En el folio 2 del alcance 20191009324 indican que corresponde a un lote industrial, sin embargo, en el estudio de bioequivalencia y las instrucciones de producción de lote piloto allegadas el lote 0809030 corresponde a un lote PILOTO de 46.304 kg y 122622 Tabletas. Adicionalmente en dossier no es claro cual es el tamaño de lote industrial, el folio 163 rad. 2017142085 indica que el lote industrial maximo es de 1229.27 kg y 3249.94 tabletas pero la cantidad no corresponde al peso reportado, por lo cual la información es insuficiente para saber si el tamaño de lote evaluado cumple lo establecido en el numeral 7.3.1. de la Resolución 1124 de 2016 “Las muestras idealmente deben ser tomadas de lotes de escala industrial. Cuando esto no es posible, se pueden utilizar lotes piloto o lotes de producción de pequeña escala, siempre que su tamaño no sea menor al 10% del tamaño de los lotes de producción esperado, o 100.000 unidades, lo que sea mayor”.

3.1.7.18. LENALIDOMIDA 25 MG CAPSULAS

Expediente : 20152740
Radicado : 20181212314 / 20191238183
Fecha : 02/12/2019
Interesado : Novartis de Colombia S.A
Fabricante : Synthon Chile Ltda

Composición: Cada cápsula dura contiene 25 mg de Lenalidomida

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019012119 emitido mediante Acta No. 36 de 2018 numeral 3.1.7.9, con el fin de continuar con la aprobación del Registro Sanitario nuevo para el producto de la referencia.

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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





CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento emitido mediante Acta No. 36 de 2018 numeral 3.1.7.9, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el estudio de bioequivalencia para el producto Lenalidomida 25mg cápsula fabricado por Synthon Chile Ltda, frente al producto de referencia Revlimid 25mg cápsula fabricado por Celgene Europe Limited, United Kingdom.

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

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

Por otro lado, no se recomienda aprobar los perfiles de disolución comparativos para el producto Lenalidomida 5mg, 10mg y 15mg, por cuanto no se allegó la validación completa a los 3 pHs (1.2, 4.5 y 6.8). Lo allegado corresponde a la validación de la metodología para la prueba de disolución de control de calidad.

3.1.7.19. RYTMONORM® 300 MG TABLETAS

Expediente : 45821
Radicado : 20201056888
Fecha : 11/03/2020
Interesado : Laboratorio Fanco Colombiano Lafrancol S.A
Fabricante : Abbvie Deutschland GMBH & CO. KG

Composición: Cada tableta recubierta contiene 300 mg de Propafenona Clorhidrato

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

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

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

1. Indique si adicional al cambio de planta, han realizado cambios que puedan afectar la farmacocinética del producto.
2. Allegar los perfiles de disolución para dos lotes adicionales.
3. Aclarar en la validación: el centro que la realizó, la metodología utilizada, indicar si se realizó conforme a la USP 42 y allegar el protocolo de validación.
4. Se recuerda que la validación del proceso de manufactura y la transferencia de tecnología entre la planta de Alemania y la Planta de México, serán evaluados por el grupo de registros sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos.

3.1.7.20. NEXTERONA® 250 mg TABLETA

Expediente : 20137931
Radicado : 2017179389 / 20191050885
Fecha : 23/03/2019
Interesado : Next Pharma Sourcing S.A.S
Fabricante : Aizant Drug Research Solutions PVT LTD

Composición: Cada tableta recubierta contiene 250 mg de Abiraterone Acetato

Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019000445 emitido mediante Acta No. 30 de 2018 numeral 3.1.7.23, con el fin de continuar con la aprobación del Registro Sanitario nuevo para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado no dio respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos mediante Acta No. 30 de 2018, numeral 3.1.7.23, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda no aprobar el estudio de bioequivalencia.

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Lo anterior por cuanto, una vez revisados los valores de los parámetros farmacocinéticos expresados en intervalos de confianza allegados en la respuesta auto, se evidencia que el parámetro farmacocinético $C_{\max}$ está por fuera de los rangos de aceptación (80-125%), tanto para el estudio en ayuno, como en los resultados del estudio con comidas (allegado en la respuesta auto). Adicionalmente, no se justificó que el principio activo sea altamente variable más aún cuando en guías internacionales para el producto específico (por ejemplo, la guía de la EMA), establecen el rango de aceptación de 80-125%. No se da cumplimiento a lo establecido en el numeral 7.9.3. del anexo técnico 2 de la Resolución 1124 de 2016 en relación a que la media geométrica (GMR) para $C_{\max}$ está dentro del rango de aceptación convencional 80,00 a 125,00%.

3.1.7.21. FEMARA 2.5 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Expediente : 223139
Radicado : 20191013188 / 20191221995
Fecha : 12/11/2019
Interesado : Novartis de Colombia S.A.
Fabricante : Novartis Pharma Stein A.G.

Composición: Cada comprimido contiene 2.5 mg de Letrozol

Forma farmacéutica: Tableta

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

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

1. De acuerdo a lo indicado por el interesado en el formato de presentación, el producto test se comercializa en Estados Unidos, se deben allegar los soportes (CVL O CPP), en los cuales se identifique que la modificación solicitada en el presente radicado, ya se encuentra autorizada por FDA.

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



2. **Aclarar porque se realizan los perfiles solo en 6 unidades, en atención a que lo recomendado es en mínimo 12 unidades.**
3. **Cómo garantizan la validez de los resultados de los perfiles a pH 4.5 y pH 6.8, dado que no se allega validación en dichos medios de disolución.**

3.1.7.22. TIROXIN ® 125 TABLETAS

Expediente : 19943015
Radicado : 20191255398
Fecha : 19/12/2019
Interesado : Laboratorios Siegfried S.A.S
Fabricante : Laboratorios Siegfried S.A.S

Composición: Cada tableta contiene 125 mcg de Levotiroxina Sódica

Forma farmacéutica: Tableta

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

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

1. **Este trámite está condicionado al concepto final del estudio in vivo de Bioequivalencia, con radicado 20181164323 expediente 19943979 producto Tiroxin 150 mcg (Levotiroxina 150mcg).**
2. **Allegar el Formato de presentación y evaluación de estudios de Biodisponibilidad (BD) y Bioequivalencia (BE), Código: ASS-RSA-FM079 diligenciado en formato Word.**
3. **Presentar una declaración firmada que confirme que el producto de prueba es idéntico al producto farmacéutico que se presenta para su registro, de conformidad con el numeral 7.8 del anexo técnico 1 de la resolución 1124 de 2016.**

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



4. **Aclarar la fórmula cualicuantitativa del producto que se está comercializando actualmente.**
5. **La fórmula cualicuantitativa presentada en la renovación del trámite mediante radicado 20191255398 para el expediente 19943015, es diferente a la que reposa en la base de datos del Invima. Por lo tanto, el concepto emitido en esta evaluación está condicionado exclusivamente al producto con fórmula presentada en la renovación del registro sanitario, es decir la allegada mediante radicado 20191255398.**
6. **Allegar datos primarios respecto al cálculo de los valores f2 para los perfiles de disolución realizados.**
7. **Aclarar si en el parámetro de selectividad de la validación en medio de control de calidad y pH 4.5 se evaluó el impacto de posibles productos de degradación.**
8. **Justificar por qué, en el parámetro de robustez de la validación en medio de control de calidad y pH 4.5 no se realizó pequeños cambios en las condiciones de disolución, tales como: composición de medio (concentración de búfer o surfactante, pH, desaireación), volumen, velocidad de agitación, tiempos de muestreo, y temperatura. Tenga en cuenta que este parámetro debe ser evaluado de manera independiente para cada pH.**
9. **Allegar los resultados de todos los parámetros de la validación correspondientes a los perfiles de disolución a pH 1.2 y 6.8 con los respectivos soportes cromatográficos. La información allegada corresponde a parámetros de validación de perfiles de disolución de pH 4.5 dado que las curvas de calibración fueron preparadas con disolvente orgánico y medio de disolución de búfer pH 4.5, tal como se evidencia en los folios 142 a 149. Tenga en cuenta que las validaciones de perfiles de disolución deben ser evaluados de manera independiente para cada pH.**
10. **Allegar resultados del parámetro de linealidad del método para las validaciones de pH 1.2, 4.5 y 6.8.**

3.1.7.23. TIROXIN 25 MCG TABLETAS

Expediente : 20009747

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Radicado : 20201007501
Fecha : 16/01/2020
Interesado : Laboratorios Siegfried S.A.S
Fabricante : Claripack S.A.

Composición: Cada tableta contiene 25 mcg de Levotiroxina Sódica

Forma farmacéutica: Tableta

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

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

1. Este trámite está condicionado al concepto final del estudio in vivo de Bioequivalencia, con radicado 20181164323 expediente 19943979 producto Tiroxin 150 mcg (Levotiroxina 150mcg).
2. Allegar el Formato de presentación y evaluación de estudios de Biodisponibilidad (BD) y Bioequivalencia (BE), Código: ASS-RSA-FM079 diligenciado en formato Word.
3. Allegar el estudio in vitro para que sea anexado al expediente (20009747) del registro para el producto Tiroxin 25 mcg. Lo anterior dado que el estudio fue anexado solamente en el expediente del trámite de renovación del producto Tiroxin 125 mcg con Radicado 20191255398.
4. Presentar una declaración firmada que confirme que el producto de prueba es idéntico al producto farmacéutico que se presenta para su registro, de conformidad con el numeral 7.8 del anexo técnico 1 de la resolución 1124 de 2016.
5. Aclarar la fórmula cualicuantitativa del producto que se está comercializando actualmente
6. La fórmula cualicuantitativa presentada en la renovación del trámite mediante radicado 20191255398 para el expediente 19943015, es diferente a la que

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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





reposa en la base de datos del Invima. Por lo tanto el concepto emitido en esta evaluación está condicionado exclusivamente al producto con fórmula presentada en la renovación del registro sanitario, es decir la allegada mediante radicado 20191255398.

7. Allegar datos primarios respecto al cálculo de los valores f2 para los perfiles de disolución realizados.
8. Aclarar si en el parámetro de selectividad de la validación en medio de control de calidad y pH 4.5 se evaluó el impacto de posibles productos de degradación.
9. Justificar por qué, en el parámetro de robustez de la validación en medio de control de calidad y pH 4.5 no se realizó pequeños cambios en las condiciones de disolución, tales como: composición de medio (concentración de búfer o surfactante, pH, desaireación), volumen, velocidad de agitación, tiempos de muestreo, y temperatura. Tenga en cuenta que este parámetro debe ser evaluado de manera independiente para cada pH. Los resultados presentados para este parámetro de validación corresponde al búfer de pH 4.5.
10. Allegar los resultados de todos los parámetros de la validación correspondientes a los perfiles de disolución a pH 1.2 y 6.8 con los respectivos soportes cromatográficos. La información allegada corresponde a parámetros de validación de perfiles de disolución de pH 4.5 dado que las curvas de calibración fueron preparadas con disolvente orgánico y medio de disolución de búfer pH 4.5, tal como se evidencia en los folios 142 a 149. Tenga en cuenta que las validaciones de perfiles de disolución deben ser evaluados de manera independiente para cada pH.
11. Allegar resultados del parámetro de linealidad del método para las validaciones de pH 1.2, 4.5 y 6.8.

3.1.7.24. VALCOTE® ER 500 MG

Expediente : 20119257
Radicado : 20191254609
Fecha : 19/12/2019

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S
Fabricante : Abbott Laboratorios Do Brasil Ltda.

Composición: Cada tableta de liberación prolongada contiene 500 mg de Ácido Valpróico

Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada

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

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

1. **Allegar la transferencia de tecnología de la planta de fabricación propuesta y validación del proceso de manufactura para que sea evaluada por el Grupo de registros sanitarios de síntesis química de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos. Así mismo, los estudios de estabilidad allegados también serán evaluados por el Grupo en mención.**
2. **Allegar el Formato de presentación y evaluación de estudios de Biodisponibilidad (BD) y Bioequivalencia (BE), Código: ASS-RSA-FM079 diligenciado en formato Word.**
3. **Especificar el tamaño de lote con el que se realizó el estudio in vitro e in vivo. Indicar cuál es el tamaño de lote industrial. Tenga en cuenta que las muestras idealmente deben ser tomadas de lotes de escala industrial. Cuando esto no es posible se debe utilizar los lotes piloto o lotes de producción de pequeña escala, siempre que su tamaño no sea menor al 10% del tamaño de los lotes de producción esperado, o 100.000 unidades, lo que sea mayor, y que se fabriquen con la misma formulación, equipos similares y procesos previstos para los lotes de producción industrial. Un lote de menos de 100.000 unidades puede ser aceptado si corresponde al tamaño del lote de producción propuesto, entendiendo que a futuro no será aceptada la ampliación del tamaño de lotes industriales sin el estudio in vitro y/o datos in vivo, según corresponda.**
4. **Aclarar cuál es la fórmula cualicuantitativa del producto que actualmente se está comercializando en Colombia y que es fabricado por Abbott Laboratorios**

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



do Brasil. Lo anterior, dado que se evidencia inconsistencia en la fórmula cualicuantitativa de la base de datos de Invima en cuanto al excipiente sorbato de potasio.

5. Allegar certificación que demuestre que el centro en el cual se desarrolló el estudio in vitro se encuentra certificado o reconocido por una autoridad sanitaria de referencia de acuerdo con lo establecido en el artículo 5 de la Resolución 1124 de 2016.
6. Allegar certificado de estándar empleado para la cuantificación de las muestras del estudio de perfiles de disolución.
7. Allegar los soportes cromatográficos (mínimo 20%) de las validaciones de los perfiles de disolución de pH 1.2, 4.5 y 6.8.
8. Allegar perfiles de disolución comparativos en el medio de control de calidad para dos lotes adicionales fabricados en la planta propuesta vs la planta actual. Lo anterior de acuerdo con lo establecido en la guía de variaciones de la OMS.

3.1.7.25. PRAMIXOLE 1.5 MG TAB

Expediente : 20127416
Radicado : 2017066484 / 20181225177 / 20201031347
Fecha : 18/02/2020
Interesado : Laboratorios Legrand S.A
Fabricante : Macleods Pharmaceuticals LTD

Composición: Cada tableta de liberación prolongada contiene 1.5 mg de Pramipexol Base

Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018012908 emitido mediante Acta No. 03 de 2018 numeral 3.1.7.9, con el fin de continuar con la obtención del Registro Sanitario nuevo para el producto de la referencia.

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera negar los perfiles de disolución para el producto Pramipexol Clorhidrato tabletas 1,5mg dado que el interesado no dio respuesta satisfactoria a los requerimientos del Acta No. 03 de 2018 numeral 3.1.7.9, por cuanto el estudio de bioequivalencia in vivo no está aprobado, el cual fue presentado con el radicado 2017066497, requisito para optar a presentar los perfiles de disolución por proporcionalidad de dosis.

La validación de la técnica analítica se realizó posterior a la realización de los perfiles de disolución, adicional presenta evidencia analítica con cromatogramas obtenidos en diferentes equipos cromatograficos, no presentando soporte en la validación de la utilización equipos diferentes no dando cumplimiento a la resolución 1124 de 2016 numeral 10.6; también cabe señalar que el datafile de los cromatogramas en algunas muestras no corresponde a la información de la muestra.

3.1.7.26. TROMUS 0.750 mg

Expediente : 20138695
Radicado : 2017186620 / 20191011089 / 20191047874 / 20191249308
Fecha : 13/12/2019
Interesado : Eurofarma Colombia S.A.S
Fabricante : Eurofarma Laboratorios S.A.

Composición: Cada tableta de liberación prolongada contiene 0.75 mg de Pramipexol

Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recurso de reposicion en contra de la Resolución No. 2019050938 mediante la cual se niega el Registro Sanitario solicitado mediante radicado No. 2017186620.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora ratifica el concepto del Acta No. 16 de 2019, numeral 3.1.7.23, por cuanto lo argumentado por el interesado en el recurso de reposición no controvierte lo mencionado en el Acta citada, debido a que el interesado no allegó la validación analítica completa de los perfiles de disolución a los 3 pH (1.2, 4.5 y 6.8) adicional la información de los perfiles no es completa ni cumple los establecido en la resolución 1124 de 2016 numeral 10.3.

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Adicional hace mención de presentar información de la validación posterior a las fechas legalmente establecidas, procedimentalmente no es posible la evaluación de dicha información ya que no se allegó como respuesta al auto, y por lo tanto no se puede mediante anexo al radicado pretender un nuevo estudio de información que obraba en el expediente y por lo cual no estaba disponible en la evaluación, más aun cuando el plazo para responder el requerimiento emitido por este instituto conforme lo establece el artículo 17 del Código de Procedimiento Administrativo y de lo Contencioso Administrativo ya venció.

3.1.7.27. INDERAL TABLETAS 40 MG

Expediente : 30270
Radicado : 20181249990 / 20191225167
Fecha : 15/11/2019
Interesado : AstraZeneca Colombia S.A.S
Fabricante : AstraZeneca S.A. de C. V.

Composición: Cada tableta contiene 40 mg de Propranolol Clorhidrato

Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019009513 emitido mediante Acta No. 07 de 2019 SEM numeral 3.1.7.2, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia in vitro para la modificación del Registro Sanitario del producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento emitido mediante Acta No. 07 de 2019 SEM numeral 3.1.7.2, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el estudio de bioequivalencia por cambio de fabricante y proceso de fabricación para el producto Inderal® Propranolol 40mg tableta recubierta, fabricado por AstraZeneca Pharmaceutical Company Ltd de Wuxi - China, frente el producto de referencia Inderalici® Propranolol 40mg tableta fabricado por AstraZeneca S.A. de C.V., bajo licencia de AstraZeneca UK Limited.

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.1.7.28. AZACITIDINA 100 mg POLVO LIOFILIZADO

Expediente : 20143155
Radicado : 20181065736 / 20181201188 / 20191082282 / 20191223584
Fecha : 14/11/2019
Interesado : Blau Farmacéutica Colombia S.A.S.
Fabricante : Laboratorio Kemex S.A

Composición: Cada vial contiene 100 mg de Azacitidina

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recurso de reposición en contra de la Resolución No. 2019040455 con el fin de:

- Estudiar el trámite de registro sanitario del medicamento Azacitidina 100 mg con base en la solicitud inicial, es decir, como un producto genérico.
- Revocar la Resolución No. 2019040455 del 13 de septiembre de 2019 y en su lugar conceder el Registro Sanitario para el producto Azacitidina 100 mg y aprobar artes del material de envase y empaque.

Lo anterior con el fin de continuar con la aprobación de los estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia in vitro para la obtención del Registro Sanitario nuevo para el producto de la referencia.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos considera que el interesado no dio respuesta satisfactoria al requerimiento del auto 201900278 del 15/03/2019 numeral 4 generado por el Grupo de Registro Sanitario, por cuanto el producto AZACITIDINA 100 mg expediente 20143155 corresponde a la forma farmacéutica polvo para reconstituir a suspensión, de acuerdo con la información allegada en el folio 107 del radicado inicial 20181065736, lo que obliga a cumplir lo establecido para bioequivalencia para suspensión inyectable de Azacitidina, para ello debe considerar la guía bioequivalencia de la FDA para Azacitidina suspensión el producto de referencia es Vidaza de Celgen.

Con lo anterior no es aceptado lo indicado por el interesado de no estar en la obligación de presentar estudios de bioequivalencia para su producto porque cumple con lo establecido en el numeral 4 de la resolución 1124 de 2016.

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Adicional la SEM informa que la información allegada con el radicado 20181201188 que es un anexo al expediente no le da soporte a su producto por cuanto es una respuesta a una consulta general del principio Activo sin precisar forma farmacéutica final para ser administrado.

La Sala Especializada de Medicamentos considera que una vez revisada el recurso de reposición en contra de la resolución 2019040455 de 13 de Septiembre de 2019 , evidencia que la negación fue emitida desde el grupo de registro sanitario motivado por las consideraciones presentadas en la resolución citada de allí que la SEM considera que el Grupo de Registro debe proceder frente a la evaluación del recurso.

3.1.7.29. TEMOZOLAMIDA 100

Expediente : 20124540
Radicado : 2017034554 / 20181233697
Fecha : 14/11/2018
Interesado : Cipla LTD
Fabricante : Cipla Limited, Unit V

Composición: Cada cápsula contiene 100 mg de Temozolamida

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018010678 emitido mediante Acta No. 03 de 2018 numeral 3.1.7.2, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia in vitro para la obtención del Registro Sanitario nuevo para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento emitido mediante Acta No. 03 de 2018 SEM, numeral 3.1.7.2., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el estudio de bioexención para el producto Tripsol Temozolamida 100 mg tabletas, fabricado por Cipla Limited, Verna frente al producto de la referencia Temodal de Merck Sharp and Dohme Limited.

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.1.7.30. IMAVITAE

Expediente : 20145568
Radicado : 20181102734 / 20191255426
Fecha : 20/12/2019
Interesado : Galenicum Health Colombia S.A.S
Fabricante : Pabianickie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A.

Composición:

Cada cápsula dura contiene 400 mg de Imatinib Mesilato equivalente a Imatinib

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019012896 emitido mediante Acta No. 24 de 2018 numeral 3.1.7.9, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia in vivo para la obtención del Registro Sanitario nuevo del producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento emitido mediante Acta No. 24 de 2018, numeral 3.1.7.9, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el estudio de bioequivalencia para el producto Imavita 400 mg capsulas fabricado por Pabianickie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A. frente al producto de la referencia Glivec 400 mg tabletas recubiertas Novartis Pharma GmbH.

3.1.7.31. TRIPZOL® 20 MG TEMOZOLAMIDA

Expediente : 20124537
Radicado : 2017034517 / 20181228376
Fecha : 06/11/2018
Interesado : Cipla LTD
Fabricante : Cipla Limited, Unit V

Composición: Cada cápsula dura contiene 20 mg de Temozolamida

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018010333 emitido mediante Acta No. 03 de 2018 numeral 3.1.7.3, con el fin de con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia in vitro para la obtención del Registro Sanitario nuevo del producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento emitido mediante Acta No. 03 de 2018 SEM, numeral 3.1.7.3., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el estudio de bioexención para el producto Tripsol temozolamida 20 mg tabletas fabricado por Cipla Limited, Verna frente al producto de la referencia Temodal de Merck Sharp and Dohme Limited.

3.1.7.32. STYMA 50 MG

Expediente : 20084420
Radicado : 20201028864
Fecha : 14/02/2020
Interesado : Tecnoquimicas S.A.
Fabricante : Tecnoquimicas S.A.

Composición:

Cada tableta de liberación prolongada contiene 50 mg de Desvenlafaxina Succinato Monohidrato equivalente a Desvenlafaxina Base exceso 2%

Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada

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

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

Allegar estudio de bioequivalencia in vivo en condiciones de ayuno frente al producto de referencia Pristiq 50 mg Tablet de liberación prolongada de PFIZER, teniendo en cuenta que la forma farmacéutica del producto es de liberación prolongada (numeral 7.1.4 el anexo técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016).

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Del estudio de Bioequivalencia in vivo en condiciones postprandial, se recomienda requerir al interesado en el sentido de:

- 1. Allegar el Formato de presentación y evaluación de estudios de Biodisponibilidad (BD) y Bioequivalencia (BE), Código: ASS-RSA-FM079 diligenciado en formato Word.**
- 2. Considerando que el estudio fue realizado en el año 2013, el interesado debe allegar certificación que demuestre que no se han producido cambios en la formulación o en el proceso de fabricación que puedan alterar la absorción del fármaco, y que el producto de prueba es idéntico al producto farmacéutico que presenta para su registro (numeral 7.8 del anexo 1 de la Resolución 1124 de 2016).**
- 3. Especificar el tamaño de lote con el que se realizó el estudio in vivo del producto DESVENLAFAXINA 50 mg Tableta de liberación prolongada e indicar cuál es el tamaño de lote industrial. Tenga en cuenta que las muestras idealmente deben ser tomadas de lotes de escala industrial. Cuando esto no es posible se debe utilizar los lotes piloto o lotes de producción de pequeña escala, siempre que su tamaño no sea menor al 10% del tamaño de los lotes de producción esperado, o 100.000 unidades, lo que sea mayor, y que se fabriquen con la misma formulación, equipos similares y procesos previstos para los lotes de producción industrial. Un lote de menos de 100.000 unidades puede ser aceptado si corresponde al tamaño del lote de producción propuesto, entendiendo que a futuro no será aceptada la ampliación del tamaño de lotes industriales sin el estudio in vitro y/o datos in vivo, según corresponda (numeral 7.3.1 del anexo 1 de la Resolución 1124 de 2016).**
- 4. Allegar el soporte que demuestre que el centro en el cual se desarrolló el estudio se encuentra certificado o reconocido por una autoridad sanitaria de referencia de acuerdo con lo establecido en el artículo 5 de la Resolución 1124 de 2016. En dado caso, se acoja a una circular publicada por Invima, favor infórmelo con la debida justificación.**
- 5. Aclarar las fechas de los periodos del estudio de bioequivalencia in vivo.**
- 6. Aclarar la dosis administrada para cada voluntario. En el diseño de estudio hace referencia a dosis postprandial única de 100 mg con 8 días de lavado entre cada dosis postprandial. Adicionalmente, el interesado debe allegar**

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



soporte de la administración del producto a los sujetos que participaron en el estudio.

7. Allegar soportes bibliográficos que soporten el tamaño muestral empleado en el estudio de bioequivalencia in vivo.
8. Allegar resultados de los exámenes clínicos y de Laboratorio practicadas a los participantes del estudio de Bioequivalencia de acuerdo con lo reportado en el folio 1328 del informe del estudio. Numeral 7.2.4 del anexo técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016.
9. Aclarar si se presentó retiros o abandonos en el estudio de bioequivalencia.
10. Allegar soporte del consentimiento informado firmado por los voluntarios que participaron en el estudio de bioequivalencia.
11. Allegar soporte de administración de las comidas a los sujetos que participaron en el estudio. Adicionalmente allegar composición de la comida y contenido calórico (numeral 7.4.3.2 de la Resolución 1124 de 2016).
12. Aclarar si se presentó desviaciones en los tiempos de muestreo del estudio. En dado caso se haya presentado desviaciones, allegar la información avalada por el investigador principal del estudio.
13. Justificar la validez de los resultados obtenidos en la cuantificación de Desvenlafaxina en las muestras de los voluntarios. Lo anterior teniendo en cuenta que los tiempos de retención del analito en las muestras no corresponden al tiempo de retención del analito especificado en la validación del método bioanalítico (folios 2062 – 2245). Adicionalmente, los picos cromatográficos del analito en las muestras de los sujetos no se encuentran resueltos (se evidencia solapamiento) lo que no permite garantizar la confiabilidad de los resultados de concentraciones plasmáticas determinadas, como se puede evidenciar en los folios 2070 – 2080, 2083 – 2092, 2190 – 2196. Tenga en cuenta que de acuerdo con lo establecido en el numeral 7.5 del anexo técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016 el método bioanalítico aplicado debe estar bien caracterizado, totalmente validado y documentado a un nivel satisfactorio con el fin de producir resultados fiables.

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



14. **Allegar condiciones del método analítico empleado en las corridas de las muestras. Adicionalmente, allegar curvas de calibración con las que se procesaron las muestras de los sujetos que participaron en el estudio de Bioequivalencia.**
15. **Allegar certificado de los estándares de referencia empleados en el desarrollo del estudio de bioequivalencia.**
16. **De acuerdo con lo indicado en el procedimiento analítico (folio 1385) allegar registro respecto al mantenimiento de la cadena de frío desde el traslado de la unidad de investigación clínica hasta el lugar de análisis y cuantificación de las muestras del estudio.**
17. **Allegar informe de validación con las respectivas firmas de aprobación. El informe allegado en los folios 1727 – 1748 se encuentra sin firmas de aprobación.**
18. **Allegar evaluación del parámetro Carry over para la validación del método bioanalítico.**
19. **Allegar la evaluación del parámetro de exactitud y precisión inter e intra ensayo para el LLOQ (Límite inferior de cuantificación) es decir para una concentración nominal de 5 ng/mL.**
20. **Allegar resultados de la evaluación del parámetro de estabilidad a temperatura ambiente en la matriz biológica. En el folio 1575 se evidencia que el parámetro se evaluó en solución diluyente y no en la matriz biológica.**
21. **Justificar el incumplimiento de los criterios de estabilidad teniendo en cuenta que en los resultados presentados para el parámetro de estabilidad para la solución patrón y estabilidad en el inyector se evidencia %CV por fuera de los límites establecidos en guías internacionales de validación de métodos bioanalíticos (15%).**
22. **Allegar resultados de la estabilidad del analito en la matriz a temperatura ambiente o temperatura de procesamiento de las muestras. Adicionalmente, allegar los datos obtenidos del parámetro de la estabilidad a largo plazo del analito en la matriz en condiciones de congelamiento. Tenga en cuenta que las muestras QC deben ser almacenadas en el congelador bajo las mismas**

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



condiciones y por lo menos por el mismo tiempo de duración que las muestras del estudio (numeral 7.5 del anexo técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016).

23. Allegar la confirmación de la precisión y exactitud del método en el análisis de las muestras de los sujetos. Tenga en cuenta que esto debe hacerse por reanálisis de las muestras en un día diferente (Incurred sample reanalysis ISR) en una corrida analítica diferente. Numeral 7.5 de la Resolución 1124 de 2016.

Adicionalmente, la Sala considera el interesado debe explicar la posible contravención del parágrafo 1º. del Artículo 78 del decreto 677 DE 1995 (expediente:20084420, radicado: 20201028864 y expediente:20071330, radicado: 20201028988).

3.1.7.33. DESVENLAFAXINA 50 MG

Expediente : 20071330
Radicado : 20201028988
Fecha : 14/02/2020
Interesado : Tecnoquimicas S.A.
Fabricante : Tecnoquimicas S.A.

Composición:

Cada tableta de liberación prolongada contiene 50 mg de Desvenlafaxina Succinato Monohidrato equivalente a Desvenlafaxina Base

Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada

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

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

Allegar estudio de bioequivalencia in vivo en condiciones de ayuno frente al producto de referencia Pristiq 50 mg Tabletas de liberación prolongada de PFIZER, teniendo en cuenta que la forma farmacéutica del producto es de liberación prolongada (numeral 7.1.4 el anexo técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016).

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Del estudio de Bioequivalencia in vivo en condiciones postprandial, se recomienda requerir al interesado en el sentido de:

- 1. Allegar el Formato de presentación y evaluación de estudios de Biodisponibilidad (BD) y Bioequivalencia (BE), Código: ASS-RSA-FM079 diligenciado en formato Word.**
- 2. Considerando que el estudio fue realizado en el año 2013, el interesado debe allegar certificación que demuestre que no se han producido cambios en la formulación o en el proceso de fabricación que puedan alterar la absorción del fármaco, y que el producto de prueba es idéntico al producto farmacéutico que presenta para su registro (numeral 7.8 del anexo 1 de la Resolución 1124 de 2016).**
- 3. Especificar el tamaño de lote con el que se realizó el estudio in vivo del producto DESVENLAFAXINA 50 mg Tableta de liberación prolongada e indicar cuál es el tamaño de lote industrial. Tenga en cuenta que las muestras idealmente deben ser tomadas de lotes de escala industrial. Cuando esto no es posible se debe utilizar los lotes piloto o lotes de producción de pequeña escala, siempre que su tamaño no sea menor al 10% del tamaño de los lotes de producción esperado, o 100.000 unidades, lo que sea mayor, y que se fabriquen con la misma formulación, equipos similares y procesos previstos para los lotes de producción industrial. Un lote de menos de 100.000 unidades puede ser aceptado si corresponde al tamaño del lote de producción propuesto, entendiendo que a futuro no será aceptada la ampliación del tamaño de lotes industriales sin el estudio in vitro y/o datos in vivo, según corresponda (numeral 7.3.1 del anexo 1 de la Resolución 1124 de 2016).**
- 4. Allegar el soporte que demuestre que el centro en el cual se desarrolló el estudio se encuentra certificado o reconocido por una autoridad sanitaria de referencia de acuerdo con lo establecido en el artículo 5 de la Resolución 1124 de 2016. En dado caso, se acoja a una circular publicada por Invima, favor infórmelo con la debida justificación.**
- 5. Aclarar las fechas de los periodos del estudio de bioequivalencia in vivo.**
- 6. Aclarar la dosis administrada para cada voluntario. En el diseño de estudio hace referencia a dosis postprandial única de 100 mg con 8 días de lavado entre cada dosis postprandial. Adicionalmente, el interesado debe allegar**

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



soporte de la administración del producto a los sujetos que participaron en el estudio.

7. Allegar soportes bibliográficos que soporten el tamaño muestral empleado en el estudio de bioequivalencia in vivo.
8. Allegar resultados de los exámenes clínicos y de Laboratorio practicadas a los participantes del estudio de Bioequivalencia de acuerdo con lo reportado en el folio 1245 del informe del estudio. Numeral 7.2.4 del anexo técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016.
9. Aclarar si se presentó retiros o abandonos en el estudio de bioequivalencia.
10. Allegar soporte del consentimiento informado firmado por los voluntarios que participaron en el estudio de bioequivalencia.
11. Allegar soporte de administración de las comidas a los sujetos que participaron en el estudio. Adicionalmente allegar composición de la comida y contenido calórico (numeral 7.4.3.2 de la Resolución 1124 de 2016).
12. Aclarar si se presentó desviaciones en los tiempos de muestreo del estudio. En dado caso se haya presentado desviaciones, allegar la información avalada por el investigador principal del estudio.
13. Justificar la validez de los resultados obtenidos en la cuantificación de Desvenlafaxina en las muestras de los voluntarios. Lo anterior teniendo en cuenta que los tiempos de retención del analito en las muestras no corresponden al tiempo de retención del analito especificado en la validación del método bioanalítico (folios 1980 – 2162). Adicionalmente, los picos cromatográficos del analito en las muestras de los sujetos no se encuentran resueltos (se evidencia solapamiento) lo que no permite garantizar la confiabilidad de los resultados de concentraciones plasmáticas determinadas, como se puede evidenciar en los folios 1987 – 1997, 2000 – 2009, 2107 – 2113. Tenga en cuenta que de acuerdo con lo establecido en el numeral 7.5 del anexo técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016 el método bioanalítico aplicado debe estar bien caracterizado, totalmente validado y documentado a un nivel satisfactorio con el fin de producir resultados fiables.

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



14. **Allegar condiciones del método analítico empleado en las corridas de las muestras. Adicionalmente, allegar curvas de calibración con las que se procesaron las muestras de los sujetos que participaron en el estudio de Bioequivalencia.**
15. **Allegar certificado de los estándares de referencia empleados en el desarrollo del estudio de bioequivalencia.**
16. **De acuerdo con lo indicado en el procedimiento analítico (folio 1302) allegar registro respecto al mantenimiento de la cadena de frío desde el traslado de la unidad de investigación clínica hasta el lugar de análisis y cuantificación de las muestras del estudio.**
17. **Allegar informe de validación con las respectivas firmas de aprobación. El informe allegado en los folios 1644 – 1665 se encuentra sin firmas de aprobación.**
18. **Allegar evaluación del parámetro Carry over para la validación del método bioanalítico.**
19. **Allegar la evaluación del parámetro de exactitud y precisión inter e intra ensayo para el LLOQ (Límite inferior de cuantificación) es decir para una concentración nominal de 5 ng/mL.**
20. **Allegar resultados de la evaluación del parámetro de estabilidad a temperatura ambiente en la matriz biológica. En el folio 1492 se evidencia que el parámetro se evaluó en solución diluyente y no en la matriz biológica.**
21. **Justificar el incumplimiento de los criterios de estabilidad teniendo en cuenta que en los resultados presentados para el parámetro de estabilidad para la solución patrón y estabilidad en el inyector se evidencia %CV por fuera de los límites establecidos en guías internacionales de validación de métodos bioanalíticos (15%).**
22. **Allegar resultados de la estabilidad del analito en la matriz a temperatura ambiente o temperatura de procesamiento de las muestras. Adicionalmente, allegar los datos obtenidos del parámetro de la estabilidad a largo plazo del analito en la matriz en condiciones de congelamiento. Tenga en cuenta que las muestras QC deben ser almacenadas en el congelador bajo las mismas**

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



condiciones y por lo menos por el mismo tiempo de duración que las muestras del estudio (numeral 7.5 del anexo técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016).

23. Allegar la confirmación de la precisión y exactitud del método en el análisis de las muestras de los sujetos. Tenga en cuenta que esto debe hacerse por reanálisis de las muestras en un día diferente (Incurred sample reanalysis ISR) en una corrida analítica diferente. Numeral 7.5 de la Resolución 1124 de 2016. Adicionalmente, la Sala considera el interesado debe explicar la posible contravención del parágrafo 1º. del Artículo 78 del Decreto 677 de 1995 (Expediente: 20084420, Radicado : 20201028864 y Expediente: 20071330, Radicado: 20201028988).

3.1.7.34. DIENDO 150 mg

Expediente : 20178958
Radicado : 20201066380
Fecha : 27/03/2020
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafranco S.A.S
Fabricante : Laboratorios Synthesis S.A.S.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 150 mg de Idelalisib

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

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

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

Con base en la solicitud e información allegada del estudio de bioequivalencia para el producto DIENDO (Idelalisib) 150 mg tableta recubierta mediante radicado No. 20201066380, se le informa al interesado que al no estar el producto farmacéutico con principio activo Idelalisib de concentración 150 mg y forma farmacéutica tableta recubierta en Norma Farmacológica debe realizar lo correspondiente al cumplimiento de la evaluación farmacológica la cual presento paralelamente bajo el radicado 20201066377 del 27/03/2020 y fue conceptuado con requerimiento en el Acta No. 11 de 2020 de SEMNNIMB numeral 3.1.1.8.

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



1. **Allegar la autorización legal de Laboratorio Abbott (patrocinador del estudio) a Laboratorio Lafrancol para presentar el estudio de Bioequivalencia ante el Invima.**
2. **Allegar certificado de calificación y calibración de los equipos balanza, disolutor y cromatografo utilizados en el análisis que realizo Laboratorio Synthesis realizó la valoración y disolución de los productos**
3. **Aclarar el comportamiento del cromatograma identificado como blanco por cuanto presenta señal del analito (folio 3017)**
4. **Allegar los datos primarios de todas las muestra para el ensayo de precisión intermedia en la validación (áreas, pesos, diluciones) con soporte cromatografico.**
5. **Allegar la monitorización del estudio por parte del patrocinador**
6. **Allegar soporte que el centro certificado estaba autorizado por agencia citadas en el articulo 5 de la resolución 1124 de 2016 para la fecha de noviembre 2018 , la última certificación fue otorgada en diciembre 2018**
7. **Aclarar por qué modifican el documento final en la transcripción del estudio, cambian el nombre de Laboratorios Abbott (patrocinador del estudio) por laboratorio Lafrancol. Tenga en cuenta que toda modificación viable a un documento original debe tener una autorización legal de todas las partes involucradas. Para el caso del estudio de Bioequivalencia no se acepta esta modificación.**
8. **Allegar el resumen del estudio dando cumplimiento al sistema de calidad documental , por cuanto el presentado no presenta responsable de emisión , ni código, identificación del documento , laboratorio que lo genera entre otros.**
9. **Allegar una declaración firmada que confirme que el producto de prueba es idéntico al producto farmacéutico que se presenta para su registro (resolución 1124 de 2016 numeral 7.8).**
10. **Allegar consentimientos firmados por los participantes del estudio.**

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Finalmente frente a la solicitud del interesado en el que expresa obtención de registro sanitario nuevo con visita, el grupo de registro sanitario y grupo técnico harán lo correspondiente para la confrontación con la información farmacéutica presentada ante la Sala Especializada de Moléculas Nueva Nuevas Indicaciones de Medicamentos y Productos Biológicos (SEMNNIMB) y la Sala Especializada de Medicamentos (SEM) para el producto de interés de 150mg.

3.1.7.35. QUETIAPINA 400 mg TABLETAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA

Expediente : 20108283
Radicado : 20191052849 / 20191191799
Fecha : 21/03/2019
Interesado : Laboratorios Legrand S.A
Fabricante : Pharmathen International S.A.

Composición:

Cada tableta de liberación prolongada contiene 460.48 mg de Quetiapina Fumarato equivalentes a 400 mg de Quetiapina

Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019008778 emitido mediante Acta No. 16 de 2019 numeral 3.1.7.31, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia in vivo para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria a los requerimientos del Acta No. 16 de 2019 SEM, numeral 3.1.7.31., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, recomienda aceptar los estudios de bioequivalencia para los productos Quetiapina de 400mg, Quetiapina de 200mg y Quetiapina de 50 mg comprimidos de liberación prolongada fabricados por Pharmathen International S.A., Grecia frente a Seroquel Prolong® 200 mg comprimidos de liberación prolongada de AstraZeneca UK Ltd, UK.

Adicionalmente, se recomienda negar los perfiles de disolución para los productos Quetiapina de 300mg y Quetiapina de 150mg por cuanto no se allegó la validación a los 4 pHs en los cuales fueron realizados los perfiles de disolución. Lo allegado corresponde a la validación del ensayo de disolución para control de calidad. Adicionalmente, dicha validación se realizó posterior (año 2015. Anexo 5) a los

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



perfiles (año 2012. Anexo 4). La validación parcial allegada no incluye parámetros importantes tales como linealidad, exactitud, robustez, estabilidad de las soluciones y efecto del filtro.

3.1.7.36. METOPROLOL 50 mg

Expediente : 19992946
Radicado : 20191033577 / 20191141814 / 20191221600
Fecha : 12/11/2019
Interesado : Laboratorio Profesional Farmacéutico Laproff S.A.
Fabricante : Laboratorio Profesional Farmacéutico Laproff S.A.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 50 mg de Metoprolol Tartrato

Forma farmacéutica: Tableta con cubierta entérica con película

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019005954 emitido mediante Acta No. 10 de 2019 numeral 3.1.7.5, con el fin de ocnituar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia in vitro para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora no recomienda aceptar los perfiles de disolución allegados como respuesta a los requerimientos del acta 10 de 2019, numeral 3.1.7.5. Lo anterior, por cuanto:

1. La metodología empleada para el desarrollo de la prueba de solubilidad no fue la adecuada por cuanto no se siguió un método de solubilidad recomendado, por ejemplo el método por agitación del matraz (solubilidad en equilibrio). Adicionalmente, el método de agitación empleado en este estudio fue realizado por el Procedimiento de la monografía individual del producto sin garantizar que el mecanismo de agitación en un equipo de Disolución haya sido adecuado para un volumen de 250 mL.
2. Si bien fue acertado realizar una nueva validación y por ende unos nuevos perfiles, dicha validación, no incluye los parámetros de robustez, límite inferior de cuantificación, ni límite de detección. No se realizan curvas de calibración

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



para la cuantificación aun cuando el porcentaje disuelto cambia en el tiempo y no es 100% en todos los tiempos evaluados.

3. No se evidencian los resultados de los perfiles a pH 4.5 del lote 54049. En lo allegado en el folio 50, se indica que corresponde al pH 4.5.

3.1.7.37. VAROXRED TAB 20 MG

Expediente : 20129724
Radicado : 2017092418 / 20191137096 / 20201102531
Fecha CR : 13/07/2020
Interesado : Dr. Reddy's Laboratories S.A.S
Fabricante : Dr. Reddy's Laboratories Limited

Composición: Cada tableta contiene 20 mg de Rivaroxaban

Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019005252 emitido mediante Acta No. 07 de 2017 numeral 3.1.7.13 y anexo al expediente, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia in vivo para la obtención del Registro Sanitario nuevo del producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento emitido mediante Acta No. 07 de 2017, numeral 3.1.7.13, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el estudio de bioequivalencia para el producto VAROXRED 20 mg (Rivaroxabán Tabletas) fabricado por Dr. Reddy's Laboratories Ltd Telangana state, India frente al producto de la referencia XARELTO 20 mg Bayer Pharma AG.

3.1.7.38. VAROXRED TAB 10 MG

Expediente : 20121065
Radicado : 2016184061 / 20181140243 / 20201099704
Fecha CR : 13/07/2020
Interesado : Dr. Reddy's Laboratories S.A.S
Fabricante : Dr. Reddy's Laboratories Limited

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Composición: Cada tableta contiene 10 mg de Rivaroxaban

Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018005892 emitido mediante Acta No. 04 de 2017 numeral 3.1.7.33 y anexo al expediente, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia in vivo para la obtención del Registro Sanitario nuevo del producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento emitido mediante Acta No. 04 de 2017, numeral 3.1.7.33., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el estudio de bioequivalencia para el producto Rivaroxaban Comprimidos 10 mg tabletas recubiertas fabricado por Dr. Reddy's Laboratories Ltd, Telangana state, India frente al producto de la referencia XARELTO 10 mg de Bayer Pharma AG 13342 Berlín Alemania.

3.1.7.39. IMAVITAE® 100 mg CAPSULAS DURAS

Expediente : 20145776
Radicado : 20181106387 / 20191095113
Fecha : 21/05/2019
Interesado : Galenicum Health Colombia S.A.S
Fabricante : Pabianickie Zaklady Farmaceutyczne Polfa S.A.

Composición: Cada cápsula dura contiene 100 mg de Imatinib (como Mesilato)

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019002849 emitido mediante Acta No. 24 de 2018 numeral 3.1.7.9, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia in vitro para la obtención del Registro Sanitario nuevo del producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado no dio respuesta satisfactoria al requerimiento emitido mediante Acta No. 24 de 2018,

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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





numeral 3.1.7.9, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda negar la bioexención por proporcionalidad de dosis, para la concentración Imavita® 100 mg teniendo en cuenta que no se presentó el perfil de disolución a pH 1,2 ni la respectiva validación que contemplara los diferentes pH del ensayo

3.1.7.40. PRO LERTUS® 140 MG

Expediente : 19931425
Radicado : 20201052000
Fecha : 05/03/2020
Interesado : Tecnofarma Colombia S.A.S
Fabricante : Farmaceutica Paraguaya S.A.

Composición: Cada cápsula de liberación prolongada contiene diclofenaco colestiramina 140 mg equivalente a diclofenaco sodico 75 mg

Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada

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

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

1. **Allegar los estudios de Bioequivalencia (BE) In-Vivo con su respectiva validación analítica realizados tanto en condiciones de ayuno como en condiciones postprandiales, según lo establece la resolución 1124 de 2016 Numeral 7.1.4 para los productos de liberación modificada. Por favor tener en cuenta lo descrito en la circular No. 1000-113-18 “Selección del producto de referencia cuando este no se comercializa en el país”. Adjuntar todos los soportes requeridos por el FORMATO DE PRESENTACIÓN Y EVALUACIÓN DE ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD (BD) Y BIOEQUIVALENCIA (BE) Código: ASS-RSA-FM079.**

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



2. En cuanto el estudio allegado “ESTUDIO DE BIODISPONIBILIDAD DE DOSIS UNICA DE UN PREPARADO ORAL EN CAPSULAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA CONTENIENDO 140mg DE DICLOFENACO-COLESTIRAMINA (LERTUS, ASOFARMA DE MÉXICO S.A. DE C.V.) EN VOLUNTARIOS SANOS EN AYUNO” No corresponde a un estudio de Bioequivalencia que dé cumplimiento a lo establecido en la Resolución 1124 de 2016 ya que:

- El producto evaluado no se compara contra un producto de referencia y el estudio solamente es realizado en condiciones de ayuno. El estudio allegado es un estudio farmacocinético pero no corresponde a un estudio de Bioequivalencia. Artículo 7.4.3.2. Resolución 1124 de 2016.
- No allegan certificado de análisis incluyendo la prueba de potencia del producto evaluado (Producto test). Artículo 7.3.1 Resolución 1124 de 2016.
- No hay claridad sobre el tamaño de lote evaluado y sobre si corresponde a un lote piloto o industrial. Tenga en cuenta que las muestras idealmente deben ser tomadas de lotes de escala industrial. Cuando esto no es posible, se pueden utilizar lotes piloto o lotes de producción de pequeña escala, siempre que su tamaño no sea menor al 10% del tamaño de los lotes de producción esperado, o 100.000 unidades, lo que sea mayor, y que se fabriquen con la misma formulación, equipos similares y procesos previstos para los lotes de producción industrial. Un lote de menos de 100.000 unidades puede ser aceptado si corresponde al tamaño del lote de producción propuesto, entendiendo que a futuro no será aceptada la ampliación del tamaño de lotes industriales sin el estudio in vitro y/o datos in vivo, según corresponda. Artículo 7.3.1. Resolución 1124 de 2016.
- El interesado no allega el soporte que demuestre que el centro en el cual se desarrolló el estudio se encuentra certificado o reconocido por una autoridad sanitaria de referencia de acuerdo con lo establecido en el artículo 5 de la Resolución 1124 de 2016.
- No hay claridad en las fechas de las etapas clínicas, analíticas y estadísticas del estudio así como de la respectiva validación del método analítico.

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- El interesado no allega carta de aprobación del comité de ética y copia del consentimiento informado a pesar de que estos están contemplados en el informe del estudio.
- Los cromatogramas tanto de la validación como de las curvas de los voluntarios no son legibles.
- No se allegan los certificados de análisis de los estándares utilizados en la validación de la metodología analítica.
- El informe analítico no especifica las condiciones cromatográficas y los equipos utilizados tanto en la etapa analítica como en la validación del método. La validación allegada no contiene los datos primarios que dan origen a los resultados presentados.
- No se allegan la estabilidad del diclofenaco en plasma a largo plazo, no hay claridad de cuánto tiempo fueron almacenadas las muestras desde la toma de la muestra hasta su análisis.
- Considerando que el estudio fue realizado en 2009, el interesado debe certificar que no se han producido cambios en la formulación o en el proceso de fabricación que puedan alterar la absorción del fármaco.

3.1.7.41. XAROX® RIVAROXABAN 20MG TABLETA RECUBIERTA

Expediente : 20177921
Radicado : 20201052331
Fecha : 05/03/2020
Interesado : Laboratorios La Santé S.A
Fabricante : Intas Pharmaceuticals Limited

Composición: Cada tableta recubierta contiene 20 mg de Rivaroxaban

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

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

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

En cuanto al estudio In Vivo “ESTUDIO ABIERTO, EQUILIBRADO, ALEATORIZADO, DOS TRATAMIENTOS, DOS SECUENCIAS, DOSIS UNICA ORAL, ESTUDIO DE BIOEQUIVALENCIA CRUZADO DE DOS PRODUCTOS DE RIVAROXABAN DE 20MG TABLETAS EN SUJETOS ADULTOS SALUDABLES BAJO CONDICIONES DE ALIMENTACIÓN” se requiere:

1. Dado que la curva de calibración debe cubrir el rango de concentraciones de todas las muestras, no es posible tener en cuenta muestras con concentración por encima del límite superior de la curva de calibración, dado que no permitiría la confiabilidad de dichos resultados, por cuanto no es posible inferir que sobre el límite superior de cuantificación se conserve un comportamiento lineal en la respuesta, más aún cuando corresponden a muestras de C_{máx}. Por favor aclarar el procedimiento para determinar dichas concentraciones, si fueron o no realizadas diluciones de las muestras y Allegar soporte analítico.
2. Allegar el certificado del estándar primario con el cual fue caracterizado el estandar del trabajo Rivaroxaban Form I (Micronizado) Lote RVB/S-VI/14-054/50, dado que es el Sponsor del estudio Intas Pharmaceuticals Limited quien lo proporciona.
3. Allegar los respectivos soportes cromatográficos (mínimo 20%) de la validación bioanalítica, tanto para el método como para el sistema.

En cuanto a los estudios in vitro presentados para la bioexención por proporcionalidad de dosis para Rivaroxaban Tabletas 15mg fabricado por fabricado por Intas Pharmaceuticals Limited vs Rivaroxaban Tabletas 20 mg fabricado por fabricado por Intas Pharmaceuticals Limited se requiere:

4. Aclarar el centro donde fué realizado el estudio In Vitro presentado. Allegar el soporte que demuestre que el centro en el cual se desarrolló el estudio se encuentra certificado o reconocido por una autoridad sanitaria de referencia de acuerdo con lo establecido en el artículo 5 de la Resolución 1124 de 2016.
5. Allegar el certificado de análisis incluyendo la prueba de potencia para el Test Rivaroxaban 15 mg tabletas recubiertas fabricado por Intas Pharmaceuticals

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Limited, India LOTE X07470. Recuerde que la diferencia máxima permitida entre el producto test y referencia es de 5%.

6. Indicar el tamaño del lote sobre el cual se realizó el estudio: Rivaroxaban 15 mg tabletas recubiertas fabricado por Intas Pharmaceuticals Limited, India LOTE X07470. Aclarar si corresponde a un lote piloto o escala industrial. (Numeral 7.3.1, anexo técnico 1, Resolución 1124 de 2016).
7. Allegar la validación de la metodología analítica completa a los tres pH 1.2, 4.5 y 6.8, incluyendo los datos primarios, el protocolo, certificados de estándares y los respectivos soportes cromatográficos y/o espectrofotométricos (mínimo 20%), tanto para el método como para el sistema. La registrada en el folio 2179 corresponde únicamente a la Validación de la metodología bioanalítica.
8. Allegar el protocolo e Informe del estudio in Vitro incluyendo fecha de realización del estudio, centro analítico, equipos utilizados, condiciones cromatográficas y/o espectrofotométricas, procedimiento de cálculo de concentración y porcentaje de principio activo disuelto y datos primarios que soporten los porcentaje de disolución y valores de f2 reportados en el estudio allegado. Allegar los soportes cromatograficos correspondientes a los perfiles de disolución allegados (Mínimo el 20%).
9. Tenga en cuenta que la aprobación del estudio In vitro está condicionada a la aprobación del estudio In Vivo. Una bioexención basada en la proporcionalidad de dosis se podrá conceder cuando: Un estudio de equivalencia in vivo ha sido realizado y aprobado para al menos una de las concentraciones de la formulación. (Numeral 10.3.2.1, anexo técnico 1, Resolución 1124 de 2016).
10. Indicar si está contemplado en el inserto la administración por sonda nasogástrica o de gastrostomía de los productos Rivaroxaban Tabletas Recubiertas 15 y 20mg fabricado por Intas Pharmaceuticals Limited, en caso afirmativo allegar los *Estudios In Vitro Adicionales* según el *Draft Guidance on Rivaroxaban* de la FDA.

3.1.8 PROTOCOLO DE BIODISPONIBILIDAD Y BIOEQUIVALENCIA

3.1.8.1. ACTILITIO® TABLETAS 300 MG

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Expediente : 20018308
Radicado : 20201068674
Fecha : 02/04/2020
Interesado : Actifarma S.A
Fabricante : Blisteco S.A.S.

Composición: Cada tableta contiene 300 mg de Carbonato de Litio

Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación del protocolo de los estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia.

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

1. **Allegar el “FORMATO DE PRESENTACIÓN Y EVALUACIÓN DE PROTOCOLOS DE ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD (BD) Y BIOEQUIVALENCIA (BE)” diligenciado de manera adecuada y en formato Word editable.**
2. **Especificar en el protocolo el tamaño del lote del producto (producto test) con el que se realizará el estudio. Tenga en cuenta que la Resolución 1124 de 2016 en el numeral 7.3.1 establece, que las muestras deben ser tomadas de lotes de escala industrial. Cuando esto no es posible, se pueden utilizar lotes piloto o lotes de producción de pequeña escala, siempre que su tamaño no sea menor al 10% del tamaño de los lotes de producción esperado, o 100.000 unidades, lo que sea mayor, y que se fabriquen con la misma formulación, equipos similares y procesos previstos para los lotes de producción industrial. Un lote de menos de 100.000 unidades puede ser aceptado si corresponde al tamaño del lote de producción propuesto, entendiendo que a futuro no será aceptada la ampliación del tamaño de lotes industriales sin el estudio in vitro y/o datos in vivo, según corresponda.**
3. **Allegar certificado de BPM del Laboratorio Fabricante del producto de estudio.**
4. **Incluir en el protocolo la fórmula cuali-cuantitativa del producto test.**

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



5. **Allegar soporte bibliográfico de estudios de bioequivalencia de Carbonato de Litio Tabletas, con resultados de CV intrasujeto de 12,6% y que hayan sido publicados en revistas indexadas, teniendo en cuenta que en los folios 145-146 informa que se tomó este valor para el cálculo del tamaño muestral. Tenga en cuenta que en algunas situaciones puede no estar disponible información fiable relativa a la variabilidad esperada en los parámetros a estimar. Ahora bien, de ser necesario replantear el tamaño muestral propuesto en este protocolo actualizado, allegue el protocolo cumpliendo con los requisitos establecidos en la Resolución 1124 de 2016.**
6. **Incluir dentro de los criterios de inclusión, exámenes de Laboratorio en rangos normales y/o aptos por sección médica; y no fumador.**
7. **Incluir dentro de los criterios de exclusión, antecedentes de cirugía gástrica.**
8. **Con base a el valor de Tmax reportado en la bibliografía el interesado debe revisar los tiempos de muestreo, teniendo en cuenta que la Resolución 1124 de 2016 indica en el numeral 7.4.5 que los puntos de muestreo deben incluir una muestra antes de la dosis, por lo menos 1 a 2 puntos antes de Cmax, 2 puntos alrededor de la C_{máx} y 3 ó 4 puntos en la fase de eliminación. En general el muestreo debe continuar durante el tiempo suficiente para asegurar que el 80% de la AUC 0-infinito pueda ser determinado.**
9. **Dando cumplimiento a lo establecido en el numeral 6.1.4 de la Resolución 1124 de 2016, allegar protocolo firmado por investigador y patrocinador.**
10. **Allegar procedimientos para el transporte de las muestras al centro donde se desarrollará la etapa analítica.**
11. **Especificar los criterios de los parámetros de validación indicado en el numeral 6.3.1.1.9 del protocolo allegado con base a los criterios establecidos en la guía de validación de métodos bioanalíticos de la EMA. Se evidencia, por ejemplo, que para el parámetro de estabilidad no se indica que la concentración de cada nivel debe estar dentro del $\pm 15\%$ la concentración nominal. Se aclara al interesado que el protocolo y validación bioanalítica será evaluado en el estudio del trámite respectivo, condicionado a la aprobación del protocolo CGIS-BIO-001-2019, Versión 3.00, 12 Marzo 2020.**

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



12. Se aclara al interesado que el protocolo y validación de la metodología analítica para la identificación, valoración y disolución de carbonato de litio por ICP /OES en el producto terminado Carbonato de Litio 300 mg tabletas para laboratorios ACTIFARMA, será evaluado por el Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de síntesis en el trámite de renovación de Registro sanitario.
13. Allegar una copia del procedimiento operativo de CAIMED PR-GIN-026, donde se indican los procedimientos para el tratamiento de los Eventos Adversos. Indicar el protocolo medico establecido en caso de presentarse intoxicación por Litio.
14. Especificar en el objetivo si el estudio se requiere para dar soporte a la autorización de comercialización en Colombia o para otro país. Adicionalmente, es necesario especificar si se trata de un producto nuevo o una renovación.
15. Incluir en el protocolo del estudio que los resultados de los estudios de Biodisponibilidad (BD) y Bioequivalencia (BE) deberán ser comunicados al INVIMA cuando estos lleguen a su fin o cuando se abandonen dentro de los 30 días calendario siguiente a la fecha de su finalización o abandono y que esta comunicación debe suscribirse por parte del investigador y radicarse ante el INVIMA.
16. Incluir en el protocolo del estudio que las enmiendas al protocolo deben ser radicadas al INVIMA, como lo establece en el parágrafo 1 del artículo 6 de la Resolución 1124 de 2016.

3.1.8.2. CARBAMAZEPINA TABLETAS

Expediente : 44969
Radicado : 20191108044 / 20191257822
Fecha : 12/23/2019
Interesado : Laboratorios Laproff S.A.
Fabricante : Laboratorios Laproff S.A.

Composición: Cada tableta contiene 200 mg de Carbamazepina

Forma farmacéutica: Tableta

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020002417 emitido mediante Acta No. 23 de 2019 numeral 3.1.8.1, con el fin de continuar con la aprobación del protocolo de los estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y previo concepto favorable del Comité de Ética en Investigación; la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aceptar el protocolo de estudio de biodisponibilidad y bioequivalencia con la información de soporte relacionada competencia de la Sala.

Código del protocolo	EC-PT2019-001	“Estudio de bioequivalencia entre dos formulaciones de Carbamazepina 200 mg Tabletas liberación inmediata bajo condición de ayuno en voluntarios sanos” Versión 2.
Patrocinador	Laboratorios Laproff S.A.	
Producto Test:	Carbamazepina 200 mg Tabletas de liberación inmediata	
Producto de referencia	Tegretol® 200 mg tabletas de liberación inmediata	
Forma farmacéutica	Liberación inmediata	
Centro de BD-BE:	Etapas Clínica y Estadística: Centro de la Ciencia y de la Investigación Farmacéutica (CECIF) / Clínica CES	
	Etapas Analíticas: Centro de la Ciencia y de la Investigación Farmacéutica (CECIF).	

3.1.9 MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN Y POSOLOGÍA

3.1.9.1. TELMISARTAN HIDROCLOROTIAZIDA 40 MG/12.5 MG TABLETAS

Expediente : 20145206
Radicado : 20181097214
Fecha : 17/05/2018
Interesado : Glenmark Pharmaceuticals Colombia S.A.S / Grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Composición:

Cada tableta contiene 40 mg de Telmisartan + 12.5 mg de Hidroclorotiazida

Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora concepto con respecto a la posología del producto Telmisartan - Hidroclorotiazida, 40mg/12.5mg

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

Nueva dosificación

Este medicamento se recomienda en dosis de una vez al día a pacientes cuya presión arterial no puede controlarse adecuadamente sólo con telmisartán o con hidroclorotiazida. Se recomienda la titulación individual de la dosis de cada uno de los dos componentes, antes de cambiar a la asociación a dosis fijas.

Si es clínicamente apropiado, puede considerarse el cambio directo de la monoterapia a las asociaciones fijas.

Insuficiencia renal:

Debido al componente de hidroclorotiazida, no debe ser utilizado por pacientes con disfunción renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml / min). Los diuréticos de asa se prefieren a las tiazidas en esta población. Experiencia en pacientes. Con insuficiencia renal leve a moderada no ha sugerido efectos renales adversos y ajuste de dosis no se considera necesario. Se recomienda la monitorización periódica de la función renal

Insuficiencia hepática:

La insuficiencia hepática de leve a moderada, la posología no debe superar los 40 mg/12,5 mg de TELMISARTAN HIDROCLOROTIAZIDA una vez al día. TELMISARTAN HIDROCLOROTIAZIDA 40 MG/12.5 MG TABLETAS no está indicado en pacientes con insuficiencia hepática grave. Las tiazidas deben utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática.

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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





La salud
es de todos

Minsalud

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de TELMISARTAN HIDROCLOROTIAZIDA 40 MG/12.5 MG TABLETAS en niños y adolescentes menores de 18 años. No se dispone de datos.

Pacientes en edad avanzada

No es necesario un ajuste de dosis.

3.1.9.2. CLOZAPINA 25 MG TABLETAS

Expediente : 20011384

Radicado : 20191127062

Fecha : 05/07/2019

Interesado : Sanofi – Aventis de Colombia S.A.S / Grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora

Composición:

Cada tableta contiene 25 mg de Clozapina

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones

Neuroleptico con accion antipsicotica. Psicosis durante el curso de la enfermedad de parkinson

Contraindicaciones

Hipersensibilidad aprevia a clozapina o a cualquier otro componente de las formulaciones. Antecedentes de granulocitopenia o agranulocitosis producida por farmacos. Alteraciones funcionales de la medula osea. Administrese con precaucion en pacientes epilépticos, en pacientes con insuficiencia hepática, renal o cardiaca grave y a pacientes hipotensos. Psicosis alcoholica y psicosis toxicas,intoxicaciones medicamentosas y estados comatosos. Shock y/o depresion del snc de cualquier etiología embarazo y menores de dieciseis años de edad, puede potenciar depresores del snc, puede producir hipotensión ortostática. Puede producir agranulocitosis, por consiguiente deben hacerse controles

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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





hematológicos periódicos. Medicamento de control especial. Venta bajo estricta fórmula médica

Advertencias y precauciones: riesgo de aparición de complicaciones graves y potencialmente mortales incluyendo la obstrucción intestinal, isquemia, y perforación por el uso de clozapina.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora concepto con respecto a la posología del producto Clozapina 25mg

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

Nueva dosificación

La dosis debe adaptarse individualmente. Para cada paciente, se utilizará la dosis mínima eficaz.

Para dosis no factibles / adecuadas para esta concentración, se encuentran disponibles otras dosis de este medicamento. La titulación cuidadosa y un régimen de dosis dividida son necesarios para minimizar el riesgo de hipotensión, convulsiones y sedación.

El inicio del tratamiento con Clozapina debe reservarse para pacientes con un recuento de glóbulos blancos $\geq 3500 / \text{mm}^3$ ($3.5 \times 10^9 / \text{l}$) y un número absoluto de PNN $\geq 2000 / \text{mm}^3$ ($2 \times 10^9 / \text{l}$), dentro de los límites normales estandarizados.

El ajuste de dosis está indicado en caso de terapia concomitante con medicamentos que tengan interacciones farmacodinámicas y farmacocinéticas con Clozapina, como las benzodiazepinas o los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

En regla general, se recomienda no administrar Clozapina en combinación con otros antipsicóticos. Si es necesario iniciar el tratamiento con Clozapina en un paciente que se encuentre recibiendo terapia antipsicótica oral, se recomienda interrumpir primero el tratamiento reduciendo gradualmente la dosis.

Pacientes esquizofrénicos resistentes al tratamiento

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Inicio del tratamiento

12,5 mg una o dos veces el primer día, luego 25 mg una o dos veces el segundo día. Si la tolerancia es buena, la dosis diaria puede aumentarse lentamente, en pasos de 25 a 50 mg, para alcanzar un máximo de 300 mg / día en 2 a 3 semanas. Posteriormente, si es necesario, la dosis diaria puede aumentarse adicionalmente, en pasos de 50 a 100 mg, dos o, preferiblemente, una vez a la semana.

Dosis efectiva promedio

En la mayoría de los pacientes, la dosis antipsicótica eficaz está entre 200 y 450 mg / día en dosis divididas. La dosis diaria total puede distribuirse de manera desigual, y la dosis mayor se administra a la hora de acostarse.

Dosis máxima

Un pequeño número de pacientes puede requerir dosis más altas para lograr un efecto terapéutico completo. En este caso, se permiten aumentos graduales (que no superen los 100 mg) hasta un máximo de 900 mg / día. Sin embargo, se debe considerar la posibilidad de un aumento de los efectos secundarios (especialmente convulsiones) que ocurren con dosis superiores a 450 mg / día.

Dosis de mantenimiento

Después de obtener el máximo beneficio terapéutico, muchos pacientes pueden mantenerse eficazmente con dosis más bajas. Por tanto, se recomienda reducir cuidadosamente la dosis. El tratamiento debe continuarse durante al menos 6 meses. Si la dosis diaria no supera los 200 mg, puede ser adecuada una sola dosis diaria por la noche.

Interrupción del tratamiento

Si se considera la interrupción del tratamiento con CLOZAPINA, se recomienda una reducción gradual de la dosis durante un período de una a dos semanas. Si se requiere una interrupción brusca del tratamiento, se debe vigilar estrechamente al paciente para detectar la aparición de reacciones de abstinencia.

Reanudación del tratamiento después de una interrupción.

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En pacientes con un intervalo de tiempo desde la última dosis de CLOZAPINA superior a 2 días, se debe reiniciar el tratamiento con una dosis de 12,5 mg una o dos veces el primer día. Si esta dosis es bien tolerada, la dosis puede aumentarse hasta el nivel terapéutico a un ritmo más rápido que el recomendado para el tratamiento inicial. Sin embargo, esto debe hacerse con extrema precaución en pacientes que previamente habían tenido un paro respiratorio o cardíaco durante el ajuste de la dosis inicial pero que aún pudieron recibir la dosis terapéutica con éxito.

Trastornos psicóticos que ocurren durante el curso de la enfermedad de Parkinson, en caso de fracaso de la estrategia terapéutica habitual.

Inicio del tratamiento

La dosis inicial no debe exceder los 12,5 mg / día, administrada por la noche. A partir de entonces, la dosis diaria debe aumentarse en pasos de 12,5 mg, con un máximo de dos aumentos por semana, hasta alcanzar un máximo de 50 mg por día, dosis a la que no se debe llegar antes de que finalice segunda semana. La dosis diaria total debe administrarse preferiblemente como dosis única por la noche.

Dosis efectiva promedio

La dosis media eficaz suele estar entre 25 y 37,5 mg / día. Si el tratamiento durante al menos una semana con una dosis de 50 mg / día no proporciona una respuesta terapéutica satisfactoria, la dosis puede aumentarse con precaución en pasos de 12,5 mg por semana.

Dosis máxima

La dosis de 50 mg/día solo debe excederse en casos excepcionales y nunca debe excederse la dosis máxima de 100 mg / día.

Los aumentos de dosis deben limitarse o retrasarse en caso de hipotensión ortostática, sedación excesiva o confusión. Se debe controlar la presión arterial durante las primeras semanas de tratamiento.

Dosis de mantenimiento

Después de obtener la remisión completa de los síntomas psicóticos durante al menos dos semanas, puede intentarse un aumento en la dosis del tratamiento

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



antiparkinsoniano si la condición motora del sujeto lo requiere. Si este intento provoca la reaparición de síntomas psicóticos, la dosis de Clozapina puede aumentarse en pasos de 12,5 mg por semana, hasta un máximo de 100 mg / día, administrados en una o dos dosis divididas.

Interrupción del tratamiento

Suspensión del tratamiento: Se recomienda una reducción gradual de la dosis de 12,5 mg durante un período de al menos una semana (preferiblemente dos).

El tratamiento debe interrumpirse inmediatamente si se produce neutropenia o agranulocitosis. En esta situación, es fundamental un estrecho seguimiento psiquiátrico del paciente, ya que los síntomas pueden reaparecer rápidamente.

Poblaciones específicas

Insuficiencia hepática

Los pacientes con insuficiencia hepática deben ser tratados con precaución con Clozapina con un control regular de la función hepática.

Población pediátrica

No se han realizado estudios pediátricos. No se ha establecido la seguridad y eficacia de Clozapina en niños y adolescentes menores de 16 años. Este medicamento no debe prescribirse a este grupo de pacientes hasta que se obtengan más datos.

Pacientes de 60 años o más

Se recomienda que el tratamiento se inicie con una dosis particularmente baja (una ingesta de 12,5 mg el primer día), limitando cada aumento de dosis posterior a 25 mg / día.

3.1.9.3. SALVARA AMLO 160MG/ 10MG TABLETAS RECUBIERTAS. SALVARA AMLO 160MG/ 5MG TABLETAS RECUERTAS.

Expediente : 20102797 / 20102799
Radicado : 20191247947 / 20191248119

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Fecha : 12/12/2019
Interesado : Merck S.A. / Grupo de Apoyo de las Salas Especializadas de la Comisión Revisora

Composición:

- Cada tableta recubierta contiene 160 mg de Valsartán + 10 mg de Amlodipino
- Cada tableta recubierta contiene 160 mg de Valsartán + 5 mg de Amlodipino

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicación:

Tratamiento de la hipertensión idiopática.

Contraindicaciones:

Contraindicaciones: hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los excipientes. Embarazo. Uso simultáneo de antagonistas de los receptores de la angiotensina (ara), como el valsartán, o de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ieca) con aliskireno en pacientes con diabetes de tipo ii. La combinación de aliskireno con ieca o ara ii en pacientes con insuficiencia renal moderada-grave o diabetes está contraindicada. Precauciones y advertencias: bloqueo doble del sistema renino-angiotensínico (sra). Se requiere cautela a la hora de administrar simultáneamente ara, como el valsartán, con otros agentes bloqueantes del sra, como los ieca o el aliskireno. Estenosis de la arteria renal. No utilizar terapia combinada con medicamentos que actúan sobre el sra (ieca, ara ii o aliskireno), excepto en aquellos casos que se considere imprescindible. En estos casos, el tratamiento debe llevarse a cabo bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de este tipo de pacientes, vigilando estrechamente la función renal, el balance hidroelectrolítico y la tensión arterial. No se recomienda el uso de la terapia combinada de ieca con ara ii, en particular en pacientes con nefropatía diabética.

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

- Modificación de dosificación
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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





- Inserto versión RSI 2.0 del 23 agosto de 2019
- Información para prescribir versión RSI 2.0 del 23 agosto de 2019
- Etiquetas versión RSI 2.0 del 23 agosto de 2019

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión revisora recomienda aprobar la información para el producto de la referencia, únicamente así:

Nueva posología

Pauta posológica y método de administración

Consideraciones generales

La dosis recomendada de Salvara AMLO es un comprimido por día.

Dosis una vez al día. La dosis puede aumentarse al cabo de 1 a 2 semanas de terapia hasta un máximo de un comprimido diario de 10/320mg, en la medida que sea necesario para controlar la presión arterial. La mayor parte del efecto antihipertensivo se alcanza a las dos semanas después del comienzo de la terapia o cambio en la dosis.

Salvara AMLO se puede administrar con o sin comidas.

Salvara AMLO se puede administrar con otros agentes antihipertensivos.

Terapia adicional

Se puede cambiar la estrategia terapéutica de un paciente a la terapia de combinación con Salvara AMLO cuando su presión arterial no se controle adecuadamente con amlodipino (u otra dihidropiridina bloqueadora de los canales de calcio) sola o con valsartán (u otro bloqueador del receptor de angiotensina II) solo.

Un paciente que sufra de reacciones adversas que limiten la dosis para cualquiera de los componentes por sí solo puede cambiar la estrategia terapéutica a Salvara AMLO, que contenga dosis menores de dicho componente y que esté combinado con el otro componente, para alcanzar disminuciones similares de la presión arterial. La respuesta clínica a Salvara AMLO debe evaluarse posteriormente y si la presión

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



arterial no se puede controlar después de 3 a 4 semanas de terapia, se debe aumentar la dosis hasta un máximo de 10/320 mg.

Terapia de reemplazo

Por comodidad, los pacientes que reciben valsartán y amlodipino de comprimidos/cápsulas separadas, se pueden cambiar a Salvara AMLO que contiene las mismas dosis de los componentes.

Terapia inicial

Se puede iniciar el tratamiento de un paciente con Salvara AMLO si es poco probable que se controle su presión arterial con un único agente. La dosis inicial habitual es Salvara AMLO 160/5 mg una vez al día en pacientes que no presenten disminución de la volemia.

Insuficiencia renal

No hay datos clínicos disponibles sobre pacientes con insuficiencia renal severa. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada. Se aconseja realizar el monitoreo de los niveles de potasio y creatinina en pacientes con insuficiencia renal moderada.

Insuficiencia hepática

Salvara AMLO está contraindicado para pacientes con insuficiencia hepática severa.

Se debe tener precaución al administrar Salvara AMLO a pacientes con insuficiencia hepática o trastornos obstructivos biliares. En pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada sin colestasis, la dosis máxima recomendada es 80 mg de valsartán. Las recomendaciones de la dosis de amlodipino para pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada no han sido establecidas. Al cambiar pacientes elegibles con hipertensión y con insuficiencia hepática a amlodipino o a Salvara AMLO se debe utilizar la dosis más baja disponible de la monoterapia de amlodipino o la dosis más baja disponible del componente amlodipino.

Ancianos (65 años o mayores)

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En pacientes ancianos se debe tener precaución al incrementar la dosis. Al cambiar pacientes ancianos elegibles con hipertensión (consultar la sección 4.1) a amlodipino o a Salvara AMLO, se debe utilizar la dosis más baja disponible de la monoterapia de amlodipino o la dosis más baja disponible del componente amlodipino.

Población pediátrica

La seguridad y eficacia de Salvara AMLO en niños menores de 18 años no ha sido establecida. No hay datos de disponibles.

Método de administración

Uso oral.

Se recomienda tomar Salvara AMLO con agua.

Nuevas Precauciones y Advertencias

Bloqueo doble del sistema renino-angiotensínico (SRA). Se requiere cautela a la hora de administrar simultáneamente ARA, como el valsartán, con otros agentes bloqueantes del SRA, como los IECA o el aliskireno.

- No se recomienda el uso de la terapia combinada de IECA con ARA II, en particular en pacientes con nefropatía diabética. En los casos en los que se considere imprescindible, debe llevarse a cabo bajo la supervisión de un especialista, con una estrecha monitorización de la función renal, balance hidroelectrolítico y tensión arterial.
- La combinación de aliskiren con IECA o ARA II en pacientes con alteración de la función renal o diabetes está contraindicada.
- Candesartan y valsartan se mantienen autorizados para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca en combinación con un IECA únicamente en aquellos pacientes que no pueden utilizar antagonistas de los mineralcorticoides.

La seguridad y eficacia de amlodipino en una crisis hipertensiva no ha sido establecida.

Embarazo y lactancia

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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





Durante el embarazo no se debe iniciar el uso de antagonistas del receptor de la angiotensina II (AIIRAs). A menos que la terapia continua con AIIRA se considere esencial, las pacientes que planean quedar en embarazo se deben cambiar a tratamientos antihipertensivos alternativos que tengan un perfil de seguridad establecido para su uso durante el embarazo. Cuando se confirma el embarazo, el tratamiento con AIIRAs se debe detener inmediatamente, y, si corresponde, se debe iniciar una terapia alternativa.

Un estudio clínico evidencio que el Amlodipino se transfiere a la leche materna. La decisión sobre continuar o interrumpir la lactancia materna, o continuar vr interrumpir el tratamiento con Amlodipino debe hacerse teniendo en cuenta el riesgo beneficio de la lactancia para el niño y del tratamiento con Amlodipino para la madre.

Pacientes con depleción sódica y/o de volumen

Se observó hipotensión excesiva en el 0.4 % de los pacientes con hipertensión sin complicaciones tratada con Salvara AMLO en estudios controlados con placebo. En pacientes con un sistema reninaangiotensina activado (como los pacientes con depleción sódica y/o de volumen que reciben altas dosis de diuréticos) que están recibiendo bloqueadores del receptor de la angiotensina se puede presentar hipotensión sintomática. Se recomienda la corrección de esta afección antes de la administración de Salvara AMLO o la supervisión médica minuciosa al comienzo del tratamiento.

Si se produce hipotensión con Salvara AMLO, el paciente se debe colocar en posición de decúbito supino y, si es necesario, se le debe administrar una infusión intravenosa de solución salina normal. El tratamiento se puede continuar una vez la presión arterial ha sido estabilizada.

Hiperpotasemia

El uso concomitante con suplementos de potasio, diuréticos ahorradores de potasio, sustitutos de la sal que contienen potasio u otros medicamentos que puedan incrementar los niveles de potasio (heparina, etc) se deben administrar con precaución y con el monitoreo frecuente de los niveles de potasio.

Estenosis de la arteria renal.

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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





Salvara AMLO se debe utilizar con precaución al tratar la hipertensión en pacientes con estenosis de la arterial renal unilateral o bilateral o la estenosis a un único riñón ya que se puede aumentar la urea en sangre y la creatinina sérica en dichos pacientes.

Trasplante de riñón

A la fecha no hay experiencia alguna con respecto al uso seguro de Salvara AMLO en pacientes sometidos recientemente a trasplante de riñón.

Insuficiencia hepática

Valsartán se elimina en su mayoría de manera inalterada a través de la bilis. La semivida de amlodipino es prolongada y los valores del AUC son mayores en pacientes con insuficiencia hepática. Las recomendaciones sobre la dosis no han sido establecidas. Se debe tener precaución especial al administrar Salvara AMLO a pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada o con trastornos obstructivos biliares.

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

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis de Salvara AMLO en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (GFR >30 mL/min/1.73 m²). Se aconseja realizar el monitoreo de los niveles de potasio y creatinina en pacientes con insuficiencia renal moderada.

Hiperaldosteronismo primario

Los pacientes con hiperaldosteronismo primario no deben ser tratados con el antagonista de la angiotensina II valsartán, ya que su sistema renina-angiotensina está afectado por la enfermedad primaria.

Angioedema

En pacientes tratados con valsartán se ha notificado angioedema, incluida la inflamación de la laringe y la glotis, lo que causa la obstrucción de las vías respiratorias y/o la inflamación del rostro, los labios, la faringe y/o la lengua. Algunos

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de estos pacientes presentaron, previamente, angioedema con otros medicamentos, incluidos inhibidores de ACE. Salvara AMLO se debe suspender inmediatamente en pacientes que desarrollen angioedema y no se debe administrar nuevamente.

Insuficiencia cardíaca / infarto de miocardio posterior

Como consecuencia de la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona, se pueden anticipar cambios en la función renal en personas susceptibles. En pacientes con insuficiencia cardíaca severa cuya función renal puede depender de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona, el tratamiento con inhibidores de ACE y antagonistas del receptor de la angiotensina ha sido asociado con oliguria y/o azotemia progresiva y (raras veces) con insuficiencia renal aguda y/o la muerte. Con valsartán se han notificado desenlaces similares. La evaluación de pacientes con insuficiencia cardíaca o infarto de miocardio posterior siempre debe incluir la evaluación de la función renal.

En un estudio a largo plazo, controlado con placebo (PRAISE-2) de amlodipino en pacientes con insuficiencia cardíaca III y IV (Clasificación de la Asociación del Corazón de Nueva York) por la NYHA de etiología no isquémica, amlodipino se asoció con un mayor número de informes de edema pulmonar pese a que no se observó una diferencia significativa en la incidencia del empeoramiento de la insuficiencia cardíaca en comparación con el placebo.

Los bloqueadores de los canales de calcio, incluido amlodipino, se deben utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, ya que se puede aumentar el riesgo de futuros eventos cardiovasculares y la mortalidad.

Estenosis aórtica y mitral

Como con los demás vasodilatadores, se debe tener precaución especial en pacientes que padecen de estenosis mitral o estenosis aórtica significativa que no es de alto grado.

Bloqueo doble del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS)

Existe evidencia en cuanto a que el uso concomitante de inhibidores de ACE, ARBs o aliskiren aumentan el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y disminuyen la función renal (incluida la disfunción renal aguda). Por lo tanto, no se recomienda el

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



bloqueo doble del RAAS mediante el uso combinado de inhibidores de ACE, ARBs o aliskiren.

Si se la terapia de bloqueo doble se considera absolutamente necesaria, esto únicamente deben ocurrir bajo supervisión especial y debe estar sujeta al monitoreo frecuente y minucioso de la función renal, electrolitos y presión arterial. Los inhibidores de ACE y ARBs no se deben utilizar de forma concomitante en pacientes con nefropatía diabética.

Salvara AMLO no ha sido estudiado en ninguna población de pacientes diferente a la población con hipertensión.

Uso concomitante de Inhibidores de CYP3A4

Tras la administración concomitante de inductores conocidos del CYP3A4, la concentración plasmática de amlodipino puede variar. Por lo tanto, se debe monitorear la presión arterial y se debe considerar la regulación de la dosis durante y después de la medicación concomitante, particularmente con inductores fuertes del CYP3A4 (p. ej., rifampicina, *Hypericum perforatum*).

Nuevas reacciones adversas

Efectos no deseados

Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de Salvara AMLO ha sido evaluada en cinco estudios clínicos controlados con 5,175 pacientes, de los cuales 2,613 recibieron valsartán en combinación con amlodipino. Se encontró que las siguientes reacciones adversas fueron las que se presentaron con mayor frecuencia o que fueron las más importantes o severas: nasofaringitis, influenza, hipersensibilidad, cefalea, síncope, hipotensión ortostática, edema, edema con fovea, edema facial, edema periférico, fatiga, eritema, astenia y sofocos.

Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas se clasificaron bajo los encabezados de frecuencia empleando la siguiente convención: 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 ($<$

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



1/10,000), frecuencia desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA	Reacciones adversas	Frecuencia		
		Salvara AMLO	Amlodipino	Valsartán
Infecciones e infestaciones	Nasofaringitis	Frecuente	--	--
	Influenza	Frecuente	--	--

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Disminución de la hemoglobina y hematocritos	--	--	Desconocido
	Leucopenia	--	Muy raro	--
	Neutropenia	--	--	Desconocido
	Trombocitopenia, algunas veces púrpura trombocitopénica	--	Muy raro	Desconocido
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad	Raro	Muy raro	Desconocido
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia	Poco frecuente	--	--
	Hipercalcemia	Poco frecuente	--	--
	Hiperglucemia	--	Muy raro	--
	Hiperlipidemia	Poco frecuente	--	--

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	Hiperuricemia	Poco frecuente	--	--
	Hipopotasemia	Frecuente	--	--
	Hiponatremia	Poco frecuente	--	--
Trastornos psiquiátricos	Depresión	--	Poco frecuente	--
	Ansiedad	Raro	--	--
	Insomnio/trastornos del sueño	--	Poco frecuente	--
	Cambios del estado de conciencia	--	Poco frecuente	--
	Confusión	--	Raro	--
Trastornos del sistema nervioso	Coordinación anormal	Poco frecuente	--	--
	Mareos	Poco frecuente	Frecuente	--
	Mareo postural	Poco frecuente	--	--
	Disgeusia	--	Poco frecuente	--
	Síndrome extrapiramidal	--	Desconocido	--
	Cefalea	Frecuente	Frecuente	--
	Hipertonía	--	Muy raro	--
	Parestesia	Poco frecuente	Poco frecuente	--
	Neuropatía periférica, neuropatía	--	Muy raro	--
	Somnolencia	Poco frecuente	Frecuente	--

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	Síncope	--	Poco frecuente	--
	Temblores	--	Poco frecuente	--

	Hipoestesia	--	Poco	--
Trastornos oculares	Alteración de la visión	Raro	Poco	--
	Deterioro visual	Poco frecuente	Poco frecuente	--
Trastornos del oído y del laberinto	Acúfenos	Raro	Poco frecuente	--
	Vértigo	Poco frecuente	--	Poco frecuente
Trastornos cardíacos	Palpitaciones	Poco frecuente	Frecuente	--
	Síncope	Raro	--	--
	Taquicardia	Poco frecuente	--	--
	Arritmias (incluida bradicardia, taquicardia ventricular y fibrilación auricular)	--	Muy raro	--
	Infarto de miocardio	--	Muy raro	--
Trastornos vasculares	Sofocos	--	Frecuente	--
	Hipotensión	Raro	Poco	--
	Hipotensión ortostática	Poco frecuente	--	--
	Vasculitis	--	Muy raro	Desconocido

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	Tos	Poco frecuente	Muy raro	Poco frecuente
	Disnea	--	Poco	--
	Dolor faringolaríngeo	Poco frecuente	--	--
	Rinitis	--	Poco	--
Trastornos gastrointestinales	Malestar abdominal, dolor abdominal superior	Poco frecuente	Frecuente	Poco frecuente
	Cambio de hábitos intestinales	--	Poco frecuente	--
	Estreñimiento	Poco frecuente	--	--
	Diarrea	Poco frecuente	Poco frecuente	--
	Xerostomía	No frecuente	Poco frecuente	--
	Dispepsia	--	Poco frecuente	--
	Gastritis	--	Muy raro	--
	Hiperplasia gingival	--	Muy raro	--
	Náuseas	Poco frecuente	Frecuente	--
	Pancreatitis	--	Muy raro	--
	Vómito	--	Poco frecuente	--
Trastornos hepatobiliares	Prueba de función hepática anormal, incluido el incremento de la bilirrubina en sangre	--	Muy raro*	Desconocido

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	Hepatitis	--	Muy raro	--
	Colestasis intrahepática, ictericia	--	Muy raro	--
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia	--	Poco frecuente	--

	Angioedema	--	Muy raro	Desconocido
	Dermatitis bullosa	--	--	Desconocido
	Eritema	Poco frecuente	--	--
	Eritema multiforme	--	Muy raro	--
	Exantema	Raro	Poco frecuente	--
	Hiperhidrosis	Raro	Poco frecuente	--
	Reacción de fotosensibilidad	--	Poco frecuente	--
	Prurito	Raro	Poco frecuente	Desconocido
	Púrpura	--	Poco frecuente	--
	Sarpullido	Poco frecuente	Poco frecuente	Desconocido
	Decoloración de la piel	--	Poco frecuente	--
	Urticaria y otras formas de sarpullido	--	Muy raro	--
	Dermatitis exfoliativa	--	Muy raro	--

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	Síndrome de Stevens-Johnson	--	Muy raro	--
	Edema de Quincke	--	Muy raro	--
	Necrólisis epidérmica tóxica	--	Desconocido	--
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conyuntivo	Artralgia	Poco frecuente	Poco frecuente	--
	Dolor de espalda	Poco frecuente	Poco frecuente	--
	Inflamación articular	Poco frecuente	--	--
	Espasmo muscular	Raro	Poco frecuente	--
	Mialgia	--	Poco frecuente	Desconocido
	Inflamación de tobillo	--	Frecuente	--
	Sensación de pesadez	Raro	--	--
Trastornos renales y urinarios	Aumento de creatinina en sangre	--	--	Desconocido
	Trastorno de la micción	--	Poco frecuente	--
	Nocturia	--	Poco frecuente	--
	Polaquiuria	Raro	Poco frecuente	--
	Poliuria	Raro	--	--

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	Insuficiencia renal	--	--	Desconocido
Trastornos del sistema reproductivo y de las mamas	Impotencia	--	Poco frecuente	--
	Disfunción eréctil	Raro	--	--
	Ginecomastia	--	Poco frecuente	--
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Astenia	Frecuente	Poco frecuente	--
	Malestar general	--	Poco frecuente	--
	Fatiga	Frecuente	Frecuente	Poco frecuente
	Edema facial	Frecuente	--	--
	Eritema, sofocos	Frecuente	--	--
	Dolor torácico no cardíaco	--	Poco frecuente	--
	Edema	Frecuente	Frecuente	--
	Edema periférico	Frecuente	--	--

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	Dolor	--	Poco frecuente	--
	Edema con fovea	Frecuente	--	--
Exploraciones complementarias	Aumento de potasio en sangre	--	--	Desconocido
	Aumento de peso	--	Poco frecuente	--
	Disminución de peso	--	Poco frecuente	--

*Principalmente consistente con colestasis

Información adicional sobre la combinación

En general, se observó edema periférico, un efecto secundario reconocido de amlodipino, en una menor incidencia en pacientes que recibieron la combinación amlodipino/valsartán que en aquellos que recibieron amlodipino por sí solo. En estudios clínicos, de diseño doble ciego y controlados, la incidencia de edema periférico por dosis fue la siguiente:

Porcentaje de pacientes que presentaron edema periférico		Valsartán (mg)				
		0	40	80	160	320
Amlodipino (mg)	0	3.0	5.5	2.4	1.6	0.9
	2.5	8.0	2.3	5.4	2.4	3.9
	5	3.1	4.8	2.3	2.1	2.4
	10	10.3	NA	NA	9.0	9.5

La media de la incidencia de edema periférico ponderada de manera uniforme en todas las dosis fue del 5.1 % con la combinación de amlodipino/valsartán.

Información adicional sobre los componentes individuales

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las reacciones adversas notificadas previamente con uno de los componentes individuales (amlodipino o valsartán) también pueden ser reacciones adversas potenciales con Salvara AMLO, incluso si no se observan en estudios clínicos o durante el periodo posterior a la comercialización.

Amlodipino

Frecuente: Somnolencia, mareos, palpitaciones, dolor abdominal, náuseas, inflamación de tobillo.

Poco frecuente: Insomnio, cambios de estado de ánimo (incluida ansiedad), depresión, temblor, disgeusia, síncope, hipoestesia, alteración de la visión (incluida diplopía), acúfenos, hipotensión, disnea, rinitis, vómitos, dispepsia, alopecia, púrpura, decoloración de la piel, hiperhidrosis, prurito, exantema, mialgia, calambres musculares, dolor, trastorno de la micción, incremento de la frecuencia urinaria, ginecomastia, dolor torácico, malestar general, aumento de peso, disminución de peso.

Raro: Confusión.

Muy raro: Leucocitopenia, trombocitopenia, reacciones alérgicas, hiperglucemia, hipertensión, neuropatía periférica, infarto de miocardio, arritmia (incluida bradicardia, taquicardia ventricular y fibrilación auricular), vasculitis, pancreatitis, gastritis, hiperplasia gingival, hepatitis, ictericia, aumento de las enzimas hepáticas*, angioedema, eritema multiforme, urticaria, dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson, edema de fotosensibilidad.

Desconocido: Necrólisis epidérmica tóxica

***Principalmente consistente con colestasis**

Se han notificado casos excepcionales de síndrome extrapiramidal.

Valsartán

Desconocido: Disminución de la hemoglobina, disminución de hematocritos, neutropenia, trombocitopenia, aumento de potasio sérico, valores de la función hepática elevados incluido el aumento de la bilirrubina sérica, insuficiencia renal, aumento de la creatinina sérica, angioedema, mialgia, vasculitis, hipersensibilidad incluida la enfermedad del suero.

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Adicionalmente, la Sala considera que el inserto y la ipp deben ajustarse a la siguiente indicación:

Indicación:

Tratamiento de la hipertensión arterial idiopática, cuando está recomendada la terapia dual y se ha logrado el control con la administración de los componentes por separado a las concentraciones: 160 mg / 5 mg ó 160 mg/10 mg de valsartan /amlodipino respectivamente.

Así mismo, se le recuerda al interesado que la información de ensayos clínicos se debe incluir en un apartado distinto a la indicación.

3.1.9.4. SMECTA ®

Expediente : 226986
Radicado : 20191188801
Fecha : 26/09/2019
Interesado : Laboratorios Synthesis S.A.S. / Grupo de Apoyo de las Salas Especializadas de la Comisión Revisora

Composición: Cada sobre de 3.76 g de polvo contiene 3 g de Diosmectita

Forma farmacéutica: Polvo para reconstituir a solución oral

Indicación:

Antidiarreico

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al medicamento, insuficiencia renal. El medicamento debe ser coadyuvante en el manejo de las diarreas y en ningún caso reemplaza o sustituye la primera elección que corresponde a las sales de rehidratación. Si los trastornos no desaparecen al cabo de 7 días o se asocian a fiebre o vómitos, conviene consultar con el médico

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

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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





- Modificación de dosificación
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Inserto versión No. 3.0
- Información para prescribir versión No. 3.0

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

Nueva dosificación

En lactantes y niños

- Menores de 1 año de edad: 3 gramos (1 sobre) por día.
- Uno (1) o más años de edad: 6 gramos (2 sobres) por día.

Esta dosis puede duplicarse al inicio de un episodio de diarrea aguda.

En adultos:

- 9 gramos (3 sobres) por día

Esta dosis puede duplicarse al inicio de un episodio de diarrea aguda.

Nuevas contraindicaciones

Hipersensibilidad al medicamento, insuficiencia renal. El medicamento debe ser coadyuvante en el manejo de las diarreas y en ningún caso reemplaza o sustituye la primera elección que corresponde a las sales de rehidratación. Si los trastornos no desaparecen al cabo de 7 días o se asocian a fiebre o vómitos, conviene consultar con el médico

Nuevas advertencias y precauciones

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Siempre debe considerarse la hidratación en pacientes débiles y en lactantes y niños utilizando Sales de Rehidratación Oral (SRO), o rehidratación intravenosa teniendo en cuenta la gravedad de la diarrea, la edad y el contexto clínico del paciente.

Se debe tener cuidado al utilizar diosmectita en pacientes con antecedentes médicos de estreñimiento crónico grave.

Smecta está no está recomendado durante el embarazo y la lactancia. Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar en embarazo o tiene intención de quedar embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

Este medicamento contiene glucosa y sacarosa. No se recomienda en pacientes que presenten enfermedades hereditarias raras como intolerancia a la fructosa, síndrome de malabsorción de glucosa-galactosa o deficiencia de sacarasa-isomaltasa.

Este medicamento contiene pequeñas cantidades de etanol (alcohol), menos de 100 mg por dosis diaria.

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe:

- **Ajustar el ítem de interacciones de la siguiente manera:**

Como las propiedades absorbentes de este producto pueden interferir con los tiempos y / o las tasas de absorción de otra sustancia, se recomienda administrar cualquier otro medicamento a una distancia de SMECTA (más de 2 horas, si es posible).

- **Incluir en el ítem de reacciones adversas: trastornos gastrointestinales “vómitos: poco frecuente”**

3.1.9.5. ARTREN® CAPSULAS 100 MG

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

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

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

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Indicaciones:

Analgésico, antiinflamatorio no esteroideo.

Contraindicaciones:

Nuevas contraindicaciones:

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

Nuevas advertencias y precauciones especiales sobre su empleo:

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

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

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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





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

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

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

Efectos gastrointestinales:

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

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

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

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

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

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

Efectos hepáticos:

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

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

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

Efectos renales:

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

Efectos cutáneos:

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Muy raramente se han reportado reacciones cutáneas graves, algunas de ellas mortales, incluida dermatitis exfoliativa, síndrome de stevens-johnson y necrólisis epidérmica tóxica, en asociación con el uso de aine, incluido diclofenaco. Parece que los pacientes con mayor riesgo de estas reacciones al principio del curso del tratamiento, el inicio de la reacción se produce en la mayoría de los casos durante el primer mes de tratamiento. Deberá suspenderse la administración de diclofenaco con la primera aparición de una erupción cutánea, lesiones de las mucosas o cualquier otro signo de hipersensibilidad. Al igual que con otros medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, también se pueden presentar reacciones alérgicas, incluidas reacciones anafilácticas/anafilactoides, en casos raros con diclofenaco sin exposición previa al fármaco.

Efectos cardiovasculares y cerebrovasculares:

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

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

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

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

Efectos hematológicos:

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

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Asma preexistente:

En los pacientes con asma, rinitis alérgica estacional, inflamación de la mucosa nasal (es decir, pólipos nasales), enfermedades pulmonares obstructivas crónicas o infecciones crónicas de las vías respiratorias (especialmente si están relacionadas con síntomas de similares a los de la rinitis alérgica), las reacciones a los AINE, como las exacerbaciones del asma (la llamada intolerancia a los analgésicos/analépticos del asma), el edema de Quincke o la urticaria son más frecuentes que en otros pacientes. Por lo tanto, se recomienda especial precaución en estos pacientes (preparación para emergencias).

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

Lupus eritematoso sistémico (LES) y la enfermedad mixta del tejido conectivo:

En los pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) y trastornos del tejido conectivo mixto puede haber un mayor riesgo de meningitis aséptica

Fertilidad femenina:

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

Tratamiento a largo plazo:

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

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

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

3.1.9.6. VOLTAREN® TABLETAS DE LIBERACIÓN PROGRAMADA 100 MG

Expediente : 227370

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Radicado : 20191142123
Fecha : 25/07/2019
Interesado : Novartis Pharma AG / Grupo de Apoyo de las Salas Especializadas de la Comisión Revisora

Composición:

Cada tableta a de liberación prolongada contiene 100 mg de Diclofenaco Sódico

Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada

Indicaciones:

Tratamiento de:

- Formas inflamatorias y degenerativas de reumatismo: artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, artrosis y espondiloartritis, síndromes dolorosos de la columna vertebral, reumatismo no articular.
- Dolor, inflamación e hinchazón postraumáticos y postoperatorios, por ejemplo después de una intervención quirúrgica odontológica u ortopédica.
- Trastornos dolorosos o inflamatorios en ginecología, por ejemplo, dismenorrea idiopática o anexitis

Contraindicaciones:

- hipersensibilidad conocida al principio activo o a cualquiera de los excipientes.
- úlcera gástrica o intestinal activa, hemorragia o perforación gástrica o intestinal
- último trimestre del embarazo
- insuficiencia hepática.
- insuficiencia renal.
- insuficiencia cardíaca grave
- como otros antiinflamatorios no esteroides (aine), voltaren® también está contraindicado en pacientes en quienes el ácido acetilsalicílico u otros aine desencadenan crisis de asma, urticaria o rinitis aguda

Advertencias y precauciones:

Efectos gastrointestinales

Con todos los aine (entre ellos el diclofenaco) se han notificado casos de úlcera

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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





hemorrágica o perforación gastrointestinales que pueden ser mortales y que pueden presentarse en cualquier momento del tratamiento con o sin síntomas premonitorios o antecedentes gastrointestinales graves. Esto generalmente tiene consecuencias más graves en los ancianos. Si un paciente tratado con voltaren® presenta hemorragia o úlcera gastrointestinal, debe suspenderse el tratamiento.

Como con todos los aine (incluido el diclofenaco) es indispensable una supervisión médica estricta y un cuidado particular al prescribir voltaren® a pacientes con síntomas de trastornos digestivos o antecedentes de úlcera, hemorragia o perforación gástricas o intestinales. El riesgo de hemorragia gastrointestinal aumenta con dosis crecientes de aine y en pacientes con antecedentes de úlcera, sobre todo en los que sufrieron complicaciones como hemorragia o perforación, así como en los ancianos.

Para reducir el riesgo de toxicidad gastrointestinal en los ancianos y en los pacientes con antecedentes de úlcera, sobre todo en los que sufrieron complicaciones como hemorragia o perforación, debe usarse la menor dosis eficaz para el tratamiento inicial y de mantenimiento.

Debe considerarse la asociación con fármacos protectores (por ejemplo, inhibidores de la bomba de protones o misoprostol) en tales pacientes, así como en aquellos que requieren la coadministración de dosis bajas de ácido acetilsalicílico u otros medicamentos que pueden aumentar el riesgo de trastornos gastrointestinales.

Los pacientes con antecedentes de toxicidad gastrointestinal, sobre todo los ancianos, deberán señalar cualquier síntoma abdominal inusual (especialmente hemorragia gastrointestinal). Se recomienda precaución en caso de coadministración de medicamentos que pueden aumentar el riesgo de ulceración o hemorragia, como corticoesteroides sistémicos, anticoagulantes, antiplaquetarios o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

También se requiere una supervisión médica estricta y precaución en los pacientes con colitis ulcerosa o enfermedad de crohn, ya que su estado está sujeto a agudizaciones.

Efectos cardiovasculares

El tratamiento con aine, entre ellos el diclofenaco, sobre todo con dosis elevadas y durante un tiempo prolongado, se asocia con un pequeño aumento del riesgo de episodios trombóticos cardiovasculares graves (incluidos infarto de miocardio y accidente cerebrovascular).

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



De manera general, se desaconseja el tratamiento con voltaren® en pacientes con enfermedad cardiovascular confirmada (insuficiencia cardíaca congestiva, cardiopatía isquémica comprobada, arteriopatía periférica) o con hipertensión descompensada. Si es necesario el tratamiento con voltaren® en dichos pacientes y en los que presentan factores importantes de riesgo cardiovascular (p.ej., hipertensión, hiperlipidemia, diabetes y tabaquismo), sólo deberán recibirlo tras un análisis cuidadoso de su caso particular y administrando únicamente dosis = 100 mg al día si el tratamiento dura más de 4 semanas.

Dado que los riesgos cardiovasculares asociados con el diclofenaco pueden aumentar con la dosis y la duración de la exposición, deberá usarse la dosis mínima eficaz durante el menor tiempo posible. Deberá evaluarse periódicamente la necesidad de alivio sintomático del paciente y su respuesta al tratamiento, sobre todo si éste dura más de 4 semanas.

Los pacientes deben permanecer atentos a los signos y síntomas de acontecimientos arteriotrombóticos graves (p.ej., dolor torácico, disnea, debilidad, disartria), que pueden manifestarse sin aviso previo. Informar al paciente que debe consultar inmediatamente a un médico en caso de producirse un acontecimiento de esta índole.

Efectos hemáticos

Durante el periodo prolongado con voltaren® se recomienda vigilar el recuento sanguíneo, como con cualquier otro aine.

Como otros aine, voltaren® puede inhibir temporalmente la agregación plaquetaria. Los pacientes con anomalías hemostáticas deben ser objeto de una supervisión cuidadosa.

Efectos respiratorios (asma preexistente)

En pacientes con asma, rinitis alérgica estacional, tumefacción de la mucosa nasal (p.ej., pólipos nasales), enfermedades pulmonares obstructivas crónicas o infecciones crónicas de las vías respiratorias (en especial si se acompañan de síntomas alérgicos de tipo rinitis), las reacciones producidas por los aine como agudizaciones del asma (intolerancia a los analgésicos o síndrome de asma por analgésicos), edema de quíncke o urticaria, son más frecuentes que en otros pacientes. Por consiguiente, se recomienda tomar precauciones especiales en tales pacientes y estar preparado para una urgencia vital. Esto se aplica también a pacientes alérgicos a otras sustancias, por ejemplo, aquellos con reacciones cutáneas, prurito o urticaria.

Efectos hepatobiliares

Es necesaria una supervisión médica estricta al prescribir voltaren® a pacientes con disfunción hepática, ya que su estado puede agravarse.

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Al igual que con otros aine, pueden producirse elevaciones de una o varias enzimas hepáticas con el diclofenaco. Durante el tratamiento prolongado con voltaren® está indicado un control regular de la función hepática como medida preventiva. Si persisten o empeoran los valores anormales de las pruebas de la función hepática, si surgen signos o síntomas clínicos indicativos de hepatopatía, o en presencia de otras manifestaciones (por ejemplo, eosinofilia, exantema), debe suspenderse el tratamiento con voltaren®. Con el uso del diclofenaco puede ocurrir hepatitis, sin síntomas prodrómicos.

Se recomienda precaución al utilizar voltaren® en pacientes con porfiria hepática, ya que puede desencadenar una crisis.

Reacciones cutáneas

Los aine (incluido voltaren®) se han asociado muy raramente con reacciones cutáneas graves, a veces mortales, como dermatitis exfoliativa, síndrome de stevens-johnson y necrólisis epidérmica tóxica. El riesgo de sufrir estas reacciones parece ser mayor al principio del tratamiento, pues la mayoría de ellas aparecen durante el primer mes. Debe suspenderse la administración de voltaren® inmediatamente si se observan erupciones cutáneas, lesiones de la mucosa o algún otro signo de hipersensibilidad.

Con el diclofenaco, al igual que con otros aine, pueden producirse raramente reacciones alérgicas, incluidas reacciones anafilácticas o anafilactoides, en sujetos que no habían sido expuestos anteriormente al medicamento.

Efectos renales

Dado que el tratamiento con aine, entre ellos el diclofenaco, se ha asociado con retención de líquidos y edema, se requiere un cuidado particular en pacientes con disfunción cardíaca o renal o con antecedentes de hipertensión, en los ancianos, en pacientes que reciben un tratamiento concomitante con diuréticos o medicamentos que pueden afectar significativamente la función renal y en aquellos con una disminución importante del volumen de líquido extracelular por cualquier causa, por ejemplo, antes o después de una intervención quirúrgica mayor. Como precaución se recomienda vigilar la función renal al utilizar voltaren en tales casos. Suele haber reversión al estado preterapéutico al suspender el tratamiento.

Pacientes geriátricos

Por razones médicas evidentes, se requiere precaución en los ancianos. En particular, en pacientes de edad avanzada frágiles o de bajo peso, se recomienda utilizar la menor dosis que sea eficaz.

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Interacciones con aine

Debe evitarse la coadministración de voltaren® y aine sistémicos, como los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2, debido al riesgo de efectos indeseados.

Enmascaramiento de signos de infección

Como otros aine, voltaren® puede enmascarar los signos y síntomas de infección debido a sus propiedades farmacodinámicas.

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 versión 2019-PSB/GLC-1052-s de 22 de mayo de 2019
- Información para prescribir versión 2019-PSB/GLC-1052-s de 22 de mayo de 2019
- Declaración sucinta versión 2019-PSB/GLC-1052-s de 22 de mayo de 2019

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

Dosificación y grupo etario

Posología

La recomendación general es adaptar la dosis en función del estado de cada paciente. Para minimizar los efectos adversos, administrar la dosis más baja que permita controlar los síntomas, durante el menor tiempo posible.

Población destinataria general: adultos

La dosis diaria inicial recomendada es de 100 a 150 mg, que puede administrarse en forma de 1 comprimido de liberación prolongada Voltaren de 100 mg o 2 comprimidos de 75 mg.

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En los casos más leves y para el tratamiento a largo plazo, suele ser suficiente una dosis diaria de 75 a 100 mg.

Si los síntomas son más intensos durante la noche o por la mañana, es preferible tomar los comprimidos de liberación prolongada Voltaren de 75 mg y 100 mg con la cena.

Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

Los comprimidos de liberación prolongada Voltaren de 75 mg y 100 mg no son adecuados para niños y adolescentes debido a su concentración excesiva.

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

Normalmente no es necesario ajustar la dosis inicial en los pacientes de edad avanzada. Sin embargo, se necesitan medidas básicas de precaución médica, sobre todo en los pacientes frágiles o de bajo.

Enfermedad cardiovascular confirmada o factores importantes de riesgo cardiovascular.

De manera general, se desaconseja el tratamiento con Voltaren en pacientes con enfermedad cardiovascular confirmada o con hipertensión descompensada. Si es necesario el tratamiento con Voltaren en dichos pacientes o en los que presentan factores importantes de riesgo cardiovascular, solo deberán recibirlo tras un análisis cuidadoso de su caso particular y administrando únicamente dosis ≤ 100 mg al día si el tratamiento dura más de 4 semanas.

Disfunción renal

Voltaren está contraindicado en pacientes con Insuficiencia Renal Severa (Depuración de creatinina menor o igual a 30mL/min). Dado que no se han realizado estudios específicos en pacientes con disfunción renal, es imposible recomendar un ajuste específico de la posología. Se aconseja precaución al administrar Voltaren a pacientes con disfunción renal.

Disfunción hepática

Voltaren está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática (véase el apartado.

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Dado que no se han realizado estudios específicos en pacientes con disfunción hepática, es imposible recomendar un ajuste específico de la posología. Se aconseja precaución al administrar Voltaren a pacientes con disfunción hepática leve a moderada.

Modo de administración

Los comprimidos deben ingerirse enteros con un poco de líquido, de preferencia con las comidas, y no deben dividirse ni masticarse

Nuevas Contraindicaciones

Enfermedad de crohn activa

Colitis ulcerativa activa

Hipersensibilidad confirmada a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes.
Úlcera activa, hemorragia o perforación gástricas o intestinales.

Antecedentes de hemorragia o perforación gastrointestinal relacionada con el tratamiento AINE anterior. Hemorragia/úlcera péptica recurrente o activa o antecedentes de esta (Dos o más episodios diferentes de ulceración o sangrado comprobado).

Último trimestre del embarazo.

Insuficiencia hepática severa.

Insuficiencia Renal Severa (Depuración de creatinina menor o igual a 30mL/min).

Insuficiencia cardíaca congestiva establecida (NYHA II - IV), enfermedad cardíaca isquémica, enfermedad arterial periférica y/o enfermedad cerebrovascular.

Cirugía de derivación arterial coronaria (Bypass).

Como otros antiinflamatorios no esteroides (AINE), Voltaren también está contraindicado en pacientes en los que el uso de ácido acetilsalicílico u otros AINE provoque asma, angioedema, urticaria o rinitis aguda (es decir, reacciones de reactividad cruzada inducidas por AINE).

Nuevas Reacciones Adversas

Resumen tabulado de reacciones adversas

Las reacciones adversas procedentes de ensayos clínicos, notificaciones

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



espontáneas o casos publicados (Tabla 1) se han clasificado con arreglo a la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones se clasifican por orden decreciente de frecuencia. En cada grupo de frecuencia, las reacciones se especifican por orden decreciente de gravedad. También se indica la categoría de frecuencia de cada reacción adversa aplicando la siguiente convención (CIOMS III): muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10\ 000$). Las siguientes reacciones adversas se observaron con los comprimidos de liberación prolongada de Voltaren o con otras formas farmacéuticas del diclofenaco durante el uso a corto o a largo plazo.

Tabla 1 Reacciones adversas

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Muy raro:	Trombocitopenia, leucocitopenia, anemia (incluye anemia hemolítica y aplásica), agranulocitosis

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos del sistema inmunitario

Raro: Hipersensibilidad, reacciones anafilácticas y anafilactoides (incluidos la hipotensión y el choque)

Muy raro: Angioedema (incluido el edema facial)

Trastornos psiquiátricos

Muy raro: Desorientación, depresión, insomnio, pesadillas, irritabilidad, trastorno psicótico

Trastornos del sistema nervioso

Frecuente: Cefalea, mareo

Raro: Somnolencia.

Muy raro: Parestesia, trastorno de la memoria, convulsiones, ansiedad, temblores, meningitis aséptica, disgeusia, accidente cerebrovascular

Trastornos oculares

Muy raro: Deficiencia visual, vista borrosa, diplopía

Trastornos del oído y del laberinto

Frecuente: Vértigo

Muy raro: Acúfenos, déficit auditivo

Trastornos cardíacos

Infrecuente*: Infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca, palpitaciones, dolor torácico

De frecuencia desconocida: Síndrome de Kounis

Trastornos vasculares

Muy raro: Hipertensión, vasculitis

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino

Raro: Asma (incluida la disnea)

Muy raro: Neumonitis

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos gastrointestinales

Frecuente:	Náuseas, vómitos, diarrea, dispepsia, abdominalgia, flatulencia, falta de apetito
Raro:	Gastritis, hemorragia gastrointestinal, hematemesis, diarrea hemorrágica, melena, úlcera gastrointestinal (con o sin hemorragia, estenosis o perforación gastrointestinal, que puede conducir a peritonitis)
Muy raro:	Colitis (incluye la colitis hemorrágica, la colitis isquémica y la agudización de la colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn), estreñimiento, estomatitis, glositis, trastorno esofágico, estenosis intestinal en diafragma, pancreatitis

Trastornos hepatobiliares

Frecuente:	Aumento de las transaminasas
Raro:	Hepatitis, ictericia, trastorno hepático
Muy raro:	Hepatitis fulminante, necrosis hepática, insuficiencia hepática

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuente:	Exantema
Raro:	Urticaria

Muy raro:	Dermatitis ampollosa, eccema, eritema, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell), dermatitis exfoliativa, alopecia, reacción de fotosensibilidad, púrpura, púrpura alérgica (de Henoch-Schoenlein), prurito
-----------	---

Trastornos renales y urinarios

Muy raro:	Lesión renal aguda (insuficiencia renal aguda), hematuria, proteinuria, síndrome nefrótico, nefritis tubulointersticial, necrosis papilar renal
-----------	---

Trastornos generales y reacciones en el lugar de la administración

Raro:	Edema
-------	-------

* La categoría de frecuencia indicada se deriva de datos obtenidos durante un tratamiento prolongado con una dosis elevada (150 mg al día).

Descripción de determinadas reacciones adversas

Eventos arteriotrombóticos

Los datos farmacoepidemiológicos y los resultados de metanálisis indican un pequeño aumento del riesgo de eventos arteriotrombóticos con el uso del diclofenaco (por ejemplo, infarto de miocardio), sobre todo con dosis elevadas (150 mg al día) y durante el tratamiento prolongado.

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Efectos visuales

Algunos trastornos visuales como deficiencia visual, vista borrosa o diplopía parecen constituir un efecto de clase de los AINE y suelen ser reversibles tras la suspensión del tratamiento. Es probable que el mecanismo subyacente de estos trastornos visuales sea la inhibición de la síntesis de prostaglandinas y de otros compuestos relacionados que alteran la regulación del flujo sanguíneo en la retina dando posiblemente lugar a cambios en la vista. Si se manifiestan síntomas de esta índole durante el tratamiento con el diclofenaco, se considerará un examen oftalmológico para descartar otras causas.

Nuevas Interacciones

Las siguientes interacciones incluyen las observadas con los comprimidos de liberación prolongada Voltaren o con otras formas farmacéuticas del diclofenaco.

Interacciones observadas que se deben tomar en consideración

Inhibidores de la forma CYP2C9: se recomienda cautela al coadministrar el diclofenaco con inhibidores de la CYP2C9 (p.ej., voriconazol), ya que esta combinación podría elevar considerablemente la exposición y las concentraciones plasmáticas máximas del diclofenaco.

Litio: en caso de coadministración, el diclofenaco puede elevar las concentraciones plasmáticas de litio. Se recomienda vigilar las concentraciones séricas de litio.

Digoxina: en caso de coadministración, el diclofenaco puede elevar la concentración plasmática de digoxina. Se recomienda vigilar las concentraciones séricas de digoxina.

Diuréticos y antihipertensores: como en el caso de otros AINE, el uso simultáneo de diclofenaco con diuréticos o antihipertensores (p.ej., betabloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina) puede reducir el efecto antihipertensor de aquellos. Así pues, se indica prudencia al administrar esta combinación, así como la vigilancia periódica de la tensión arterial del paciente, sobre todo en los ancianos. Se debe hidratar bien al paciente y considerar la posibilidad de supervisar la función renal tras el inicio de la terapia concomitante y

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



luego de forma periódica, particularmente en el caso de los diuréticos e inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina debido al mayor riesgo de nefrotoxicidad.

Ciclosporina y tacrolímús: el diclofenaco, como otros AINE, puede aumentar la nefrotoxicidad de la ciclosporina y del tacrolímús debido a su efecto sobre las prostaglandinas renales. Por consiguiente, se debe administrar en dosis inferiores a las que se utilizarían en pacientes que no reciben ciclosporina o tacrolímús.

Medicamentos hiperpotasémicos: el tratamiento simultáneo con diuréticos ahorradores de potasio, ciclosporina, tacrolímús o trimetoprima puede asociarse a una elevación de la concentración sérica de potasio, de modo que ésta debe vigilarse con frecuencia.

Antibióticos quinolónicos: se han registrado casos aislados de convulsiones cuyo origen se atribuye al uso concomitante de quinolonas y AINE.

Interacciones previstas que se deben tomar en consideración

Otros AINE y corticoesteroides: la coadministración de diclofenaco y otros AINE o corticoesteroides sistémicos puede aumentar la frecuencia de reacciones adversas gastrointestinales.

Anticoagulantes y antiagregantes plaquetarios: se recomienda precaución, pues la coadministración puede aumentar el riesgo de hemorragia. Aunque las investigaciones clínicas no parecen indicar que el diclofenaco altere la acción de los anticoagulantes, se han notificado casos aislados de aumento del riesgo de hemorragia en pacientes que recibían diclofenaco y anticoagulantes. Por consiguiente, se recomienda una vigilancia estrecha de tales pacientes.

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS): la coadministración de AINE sistémicos, incluido el diclofenaco, y de ISRS puede aumentar el riesgo de hemorragia gastrointestinal.

Antidiabéticos: los ensayos clínicos han demostrado que el diclofenaco puede administrarse junto con antidiabéticos orales sin alterar su efecto clínico. Sin embargo, se han notificado casos aislados de efectos hipoglucémicos e hiperglucémicos que exigieron una modificación de la posología de los antidiabéticos durante el tratamiento con el diclofenaco. Por este motivo, como medida de precaución, se recomienda vigilar la glucemia durante la terapia

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



simultánea. También se han notificado casos aislados de acidosis metabólica al coadministrar el diclofenaco con metformina, sobre todo en pacientes con disfunción renal preexistente.

Fenitoína: cuando el diclofenaco se use con fenitoína, se recomienda vigilar la concentración plasmática de ésta debido al aumento previsto de exposición a la fenitoína.

Metotrexato: se recomienda cautela al administrar AINE, como el diclofenaco, menos de 24 horas antes o después de un tratamiento con metotrexato, pues puede aumentar la concentración sanguínea de este último, así como su toxicidad.

Inductores de la forma CYP2C9: se recomienda cautela al coadministrar el diclofenaco con inductores de la CYP2C9 (p.ej., rifampicina), ya que esta combinación podría reducir considerablemente la exposición y las concentraciones plasmáticas máximas del diclofenaco.

Adicionalmente, una vez realizada la evaluación del inserto e IPP versión 2019-PSB/GLC-1052-s de 22 de mayo de 2019, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe:

- Incluir la información correspondiente a efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas, esto es:

Los pacientes que experimentan alteraciones visuales, mareos, vértigo, somnolencia, alteraciones del sistema nervioso central, somnolencia o fatiga mientras toman AINE deben abstenerse de conducir o manejar maquinaria.

Incluir en Contraindicaciones:

Enfermedad de crohn activa
Colitis ulcerativa activa

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.1.9.7. BI PRETERAX 5 mg / 1.25 mg

Expediente : 20004571
Radicado : 20201004624
Fecha : 13 /01/2020
Interesado : Laboratorios Servier de Colombia S.A.S

Principio activo y concentración:

Cada tableta cubierta con película contiene 5 mg de Perindopril Arginina + 1.25 mg de Indapamida

Forma farmacéutica: Tableta recubierta con película

Indicaciones:

Hipertensión esencial.

Contraindicaciones:

Nuevas contraindicaciones:

Relacionadas con perindopril:

- hipersensibilidad al perindopril o a cualquier otro inhibidor del enzima convertidor de angiotensina (ieca).
- antecedentes de angioedema (edema de quincke) relacionados con la toma de un ieca.
- angioedema idiopático o hereditario.
- segundo y tercer trimestres de embarazo.
- uso concomitante de de bipreterax 5 mg/1,25 mg con medicamentos con aliskirén en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (tfg <60 ml/min/1,73 m²)
- uso concomitante con sacubitril/valsartán
- tratamientos extracorpóreos que implican el contacto de la sangre con superficies cargadas negativamente
- estenosis bilateral significativa de las arterias renales o estenosis de la arteria del único riñón funcional

Relacionadas con indapamida:

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- hipersensibilidad a la indapamida o a cualquier otra sulfonamida.
- insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina por debajo de 30ml/min)
- encefalopatía hepática
- insuficiencia hepática grave
- hipopotasemia
- como regla general, es desaconsejable utilizar este medicamento en combinación con fármacos no antiarrítmicos que produzcan "torsades de pointes"
- lactancia

Relacionadas con bipreterax 5 mg/1,25 mg:

- hipersensibilidad a cualquiera de los excipientes

Debido a la falta de suficiente experiencia terapéutica, bipreterax 5 mg/1,25 mg no debe utilizarse en:

- pacientes dializados
- pacientes con insuficiencia cardíaca descompensada no tratada

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

- Modificación de dosificación y grupo etario
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de precauciones o advertencias
- Inserto Versión 0.7, 2019
- Resumen de las características del producto versión 0.7, 2019

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

- **Modificación de dosificación y grupo etario**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación de precauciones o advertencias**

Nueva dosificación y grupo etario

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Un comprimido recubierto con película de **BIPRETERAX 5 mg/1,25 mg** al día en una toma única preferentemente por la mañana, y antes del desayuno.

Antes de establecer el uso del producto se recomienda el ajuste individual de la dosis con los componentes de la asociación a dosis fija.

Cuando clínicamente sea apropiado, se puede contemplar el cambio directo de monoterapia a **BIPRETERAX 5 mg/1,25 mg**.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

El tratamiento debe iniciarse después de tener en cuenta la respuesta de la presión arterial y la función renal.

Pacientes con insuficiencia renal

En caso de insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina por debajo de 30 ml/min), el tratamiento está contraindicado. En pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina de 30 -60 ml/min), se recomienda comenzar el tratamiento con la dosis adecuada de la combinación libre. En pacientes con aclaramiento de creatinina mayor o igual a 60 ml/min, no es necesario modificar la dosis.

La práctica médica normal incluye control periódico de la creatinina y del potasio.

Pacientes con insuficiencia hepática

En caso de insuficiencia hepática grave, el tratamiento está contraindicado.

En pacientes con insuficiencia hepática moderada, no es necesario modificar la dosis.

Población pediátrica

No se ha establecido hasta la fecha la seguridad y la eficacia de perindopril arginina/indapamida en la población pediátrica. No se dispone de datos.

BIPRETERAX 5 mg/1,25 mg no debe administrarse a niños y adolescentes.

Forma de administración

Vía oral.

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Nuevas Advertencias y precauciones

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Advertencias especiales

Común a perindopril e indapamida:

Litio:

La combinación de litio con la asociación de perindopril e indapamida no está generalmente recomendada (ver sección 4.5).

Relacionadas con perindopril:

Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA):

Existe evidencia de que el uso concomitante de IECAs, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén aumenta el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda). En consecuencia, no se recomienda el bloqueo dual del SRAA mediante la utilización combinada de IECAs, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén.

Si se considera imprescindible la terapia de bloqueo dual, esta solo se debe llevar a cabo bajo la supervisión de un especialista y sujeta a una estrecha y frecuente monitorización de la función renal, los niveles de electrolitos y la presión arterial. No se deben utilizar de forma concomitante los IECAs y los antagonistas de los receptores de angiotensina II en pacientes con nefropatía diabética.

Diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio o sustitutos de la sal que contengan potasio:

La combinación de perindopril con diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio o sustitutos de la sal que contengan potasio no está generalmente recomendada.

Neutropenia/agranulocitosis/trombocitopenia/anemia:

Se ha comunicado neutropenia/agranulocitosis, trombocitopenia y anemia en pacientes tratados con IECAs. En pacientes con función renal normal y sin otras complicaciones, raramente se presenta neutropenia. Perindopril debe utilizarse con extrema precaución en pacientes con colagenosis vascular, terapia inmunosupresora, tratamiento con alopurinol o procainamida, o una combinación de

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



estos factores de riesgo, especialmente si hay una alteración renal previa. Algunos de estos pacientes desarrollaron infecciones graves, de los cuales unos pocos no respondieron a una terapia antibiótica intensiva. Si se utiliza perindopril en este tipo de pacientes, se recomienda una monitorización periódica del recuento de glóbulos blancos y se deberá dar instrucciones a los pacientes para que comuniquen cualquier signo de infección (por ejemplo, dolor de garganta, fiebre).

Hipertensión renovascular:

Existe un riesgo aumentado de hipotensión e insuficiencia renal en pacientes con estenosis bilateral de las arterias renales o estenosis de la arteria del único riñón funcional que son tratados con IECAs (ver sección 4.3). El tratamiento con diuréticos puede ser un factor que contribuye. La pérdida de función renal puede suceder con solo cambios mínimos en la creatinina sérica, incluso en pacientes con estenosis unilateral de la arteria renal.

Hipersensibilidad/angioedema:

Se ha descrito en raras ocasiones edema angioneurótico de la cara, extremidades, labios, lengua, glotis y/o laringe en pacientes tratados con IECAs, incluyendo perindopril. Esto puede producirse en cualquier momento del tratamiento. En estos casos, se debe suspender inmediatamente el tratamiento con perindopril y se debe establecer una monitorización adecuada para asegurar una completa resolución de los síntomas antes de dar de alta al paciente.

En aquellos casos en los que la inflamación se limitaba a la cara y los labios, el cuadro clínico desapareció generalmente sin tratamiento, aunque los antihistamínicos fueron útiles para aliviar los síntomas.

El angioedema asociado a un edema laríngeo puede ser mortal. Cuando haya una afectación de la lengua, la glotis o la laringe que pueda provocar una obstrucción de las vías respiratorias, deberá administrarse inmediatamente un tratamiento adecuado que puede incluir una inyección subcutánea de solución de epinefrina 1:1000 (0,3 ml a 0,5 ml) y/u otras medidas para asegurar unas vías respiratorias permeables.

Se ha descrito una mayor incidencia de casos de angioedema en pacientes de raza negra tratados con IECAs en comparación con pacientes de raza no negra.

Los pacientes con antecedentes de angioedema no relacionado con la administración de IECAs pueden tener un mayor riesgo de angioedema mientras

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



reciben un IECA (ver sección 4.3). Se ha descrito raramente angioedema intestinal en pacientes tratados con IECAs. Estos pacientes presentaron dolor abdominal (con o sin náuseas o vómitos); en algunos casos no hubo angioedema facial previo y los niveles de esterasa C-1 eran normales. El angioedema se diagnosticó mediante diversos procedimientos, incluyendo TAC abdominal, ultrasonidos o cirugía, y los síntomas revirtieron tras interrumpir el tratamiento con el IECA. El angioedema intestinal deberá incluirse en el diagnóstico diferencial de los pacientes tratados con IECAs que presenten dolor abdominal.

La combinación de perindopril con sacubitril/valsartán está contraindicada debido al aumento de riesgo de angioedema. El tratamiento con sacubitril/valsartán no se debe iniciar hasta 36 horas después de tomar la última dosis de perindopril. Si se interrumpe el tratamiento con sacubitril/valsartán, el tratamiento con perindopril no se debe iniciar hasta 36 horas después de la última dosis de sacubitril/valsartán (ver las secciones 4.3 y 4.5). El uso concomitante con otros inhibidores de la endopeptidasa neutra (EPN) (por ejemplo, racecadotril) e IECAs también puede aumentar el riesgo de angioedema (ver sección 4.5). Por lo tanto, se necesita una evaluación cuidadosa del beneficio/riesgo antes de iniciar el tratamiento con inhibidores de la EPN (por ejemplo, racecadotril) en pacientes tratados con perindopril.

Uso concomitante de inhibidores de mTOR (p. ej., sirolimus, everolimus, temsirolimus):

Los pacientes tratados de forma concomitante con inhibidores de mTOR (p. ej., sirolimus, everolimus, temsirolimus) pueden tener mayor riesgo de angioedema (es decir, hinchazón de las vías respiratorias o lengua, con o sin afectación respiratoria).

Reacciones anafilactoides durante desensibilización:

Se han comunicado casos aislados de pacientes que experimentaban reacciones anafilactoides prolongadas con amenaza vital, mientras recibían IECAs durante tratamientos de desensibilización con veneno de himenópteros (abejas, avispas). Los IECAs se deben utilizar con precaución en pacientes alérgicos tratados con desensibilización y deben evitarse en aquellos que sigan inmunoterapia con venenos. Sin embargo, estas reacciones se pueden evitar mediante la retirada temporal del IECA, durante al menos 24 horas antes del tratamiento, en aquellos pacientes que requieren IECAs y desensibilización.

Reacciones anafilactoides durante aféresis de LDL:

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Raramente, se han notificado reacciones anafilactoides con amenaza vital en pacientes tratados con IECAs durante la aféresis de lipoproteínas de baja densidad (LDL) con sulfato de dextrano. Estas reacciones se evitaron mediante la suspensión temporal del tratamiento con el IECA antes de cada aféresis.

Pacientes hemodializados:

Se han descrito reacciones anafilactoides en pacientes dializados con membranas de alto flujo (por ejemplo, AN 69®) y tratados simultáneamente con un IECA. En estos pacientes se deberá considerar el uso de otro tipo de membrana de diálisis u otro agente antihipertensivo de diferente clase.

Hiperaldosteronismo primario:

Generalmente los pacientes con hiperaldosteronismo primario no responden a fármacos antihipertensivos que actúan mediante la inhibición del sistema renina-angiotensina. Por ello, no se recomienda el uso de este medicamento.

Embarazo:

No debe iniciarse durante el embarazo el tratamiento con IECAs. A menos que la continuación del tratamiento con IECAs se considere indispensable, las pacientes que planeen un embarazo deben ser cambiadas a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad establecido para su uso durante el embarazo. Cuando se confirma el embarazo, el tratamiento con IECAs debe interrumpirse inmediatamente y, si se considera adecuado, debe iniciarse un tratamiento alternativo.

Relacionadas con indapamida:

Encefalopatía hepática:

En caso de afectación hepática, los diuréticos tiazídicos y afines pueden inducir una encefalopatía hepática. En este caso, se debe suspender inmediatamente la administración del diurético.

Fotosensibilidad:

Se han descrito casos de reacciones de fotosensibilidad con tiazidas y diuréticos tiazídicos relacionados (ver sección 4.8). Si la reacción de fotosensibilidad aparece durante el tratamiento, se recomienda la interrupción del tratamiento. Si se considera necesaria una readministración del diurético, se recomienda proteger las zonas expuestas al sol o a la radiación artificial UVA.

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Precauciones especiales de empleo

Común a perindopril e indapamida:

Insuficiencia renal:

En caso de insuficiencia renal moderada o grave (aclaramiento de creatinina <60 ml/min), el tratamiento está contraindicado.

En algunos hipertensos sin lesión renal previa aparente y cuya evaluación ponga de relieve una insuficiencia renal funcional, se interrumpirá el tratamiento y posteriormente se iniciará de nuevo con una dosis reducida o bien con uno solo de los componentes.

En estos pacientes, la práctica médica normal requiere una monitorización periódica del potasio y de la creatinina después de 15 días de tratamiento y, posteriormente, cada 2 meses durante el período de estabilización terapéutica. Se ha comunicado insuficiencia renal principalmente en pacientes con insuficiencia cardíaca grave o enfermedad renal subyacente, incluyendo estenosis de la arteria renal.

El medicamento generalmente no se recomienda en caso de estenosis de la arteria renal bilateral o de un único riñón funcional.

Hipotensión y desequilibrio hidroelectrolítico:

Hay un riesgo de hipotensión súbita en presencia de depleción sódica preexistente (en particular en individuos con estenosis de la arteria renal). Por tanto, se investigarán sistemáticamente los signos clínicos de desequilibrio hidroelectrolítico que puedan sobrevenir con motivo de un episodio intercurrente de diarrea o vómitos. En estos pacientes se monitorizarán de forma regular los electrolitos plasmáticos.

Una hipotensión importante puede necesitar la aplicación de una perfusión intravenosa de solución salina isotónica. La hipotensión transitoria no es una contraindicación para proseguir el tratamiento.

Después de restablecer una volemia y una presión arterial satisfactorias, es posible reanudar el tratamiento con una dosis reducida o bien con uno solo de los componentes.

Potasemia:

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La asociación de perindopril e indapamida no excluye la aparición de hipopotasemia, sobre todo en pacientes diabéticos o con insuficiencia renal. Como ocurre con todos los antihipertensivos en combinación con un diurético, es necesario controlar de manera regular el potasio plasmático.

Excipientes:

Bipreterax 5 mg/1.25 mg no debe administrarse a pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a galactosa, insuficiencia total de lactasa o malabsorción de glucosa o galactosa.

Niveles de sodio:

Bipreterax 5 mg/1.25 mg contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido, es decir, esencialmente “exento de sodio”.

Relacionadas con perindopril:

Tos:

Se ha descrito una tos seca al usar IECAs. Esta se caracteriza por su persistencia, así como por su desaparición al suspender el tratamiento. Si aparece este síntoma, se debe tener en cuenta la etiología iatrogénica. En el caso en que la prescripción de un IECA sea indispensable, se considerará la continuación del tratamiento.

Población pediátrica:

No se ha establecido la eficacia y tolerancia del perindopril, solo o asociado, en niños y adolescentes.

Riesgo de hipotensión arterial y/o de insuficiencia renal (en caso de insuficiencia cardíaca, reducción hidrosalina, etc.):

Se ha observado una estimulación pronunciada del sistema renina-angiotensina-aldosterona durante reducciones hidrosalinas importantes (dieta estricta baja en sal o tratamiento diurético prolongado), en pacientes con una presión arterial inicialmente baja, en caso de estenosis de la arteria renal, insuficiencia cardíaca congestiva o cirrosis ascítico-edematosa.

El bloqueo de este sistema por un IECA puede provocar, sobre todo tras la primera administración y en el transcurso de las dos primeras semanas de tratamiento, un descenso brusco de la presión arterial y/o una elevación de la creatinina plasmática que muestre una insuficiencia renal funcional.

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



A veces, esto puede desencadenarse de forma aguda, aunque raramente, y con un plazo de tiempo variable para su aparición.

En estos casos, el tratamiento debe iniciarse a una dosis menor y aumentarla progresivamente.

Pacientes de edad avanzada:

Se debe valorar la función renal y la potasemia antes de comenzar el tratamiento. La dosis se adaptará posteriormente en función de la respuesta de la presión arterial, especialmente si hay reducción hidrosalina, a fin de evitar una hipotensión repentina.

Aterosclerosis:

El riesgo de hipotensión es común a todos los pacientes, pero es necesario ser particularmente prudente con los que presentan cardiopatía isquémica o insuficiencia circulatoria cerebral, comenzando en estos casos el tratamiento con una dosis más baja.

Hipertensión renovascular:

El tratamiento de la hipertensión renovascular consiste en la revascularización. Sin embargo, los IECAs pueden ser beneficiosos en los pacientes que padecen hipertensión renovascular y que están pendientes de una intervención quirúrgica correctora o cuando dicha intervención no es posible.

El tratamiento con BIPRETERAX 5 mg/1,25 mg no es adecuado en pacientes con diagnóstico o sospecha de estenosis de la arteria renal, ya que el tratamiento se debe iniciar en un hospital con una dosis menor que la de BIPRETERAX 5 mg/1,25 mg.

Insuficiencia cardíaca/insuficiencia cardíaca grave:

En los pacientes con insuficiencia cardíaca grave (estadio IV), el tratamiento con BIPRETERAX 5 mg/1,25 mg no es adecuado porque el tratamiento deberá iniciarse bajo supervisión médica, con una dosis inicial reducida. No se debe interrumpir el tratamiento con un beta-bloqueante en los hipertensos que padezcan insuficiencia coronaria: el IECA se añadirá al beta-bloqueante.

Pacientes diabéticos:

En pacientes con diabetes mellitus insulínica dependiente (tendencia espontánea a la hiperpotasemia), no se recomienda BIPRETERAX 5 mg/1,25 mg porque el tratamiento debe iniciarse bajo supervisión médica, con una dosis inicial reducida.

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los niveles de glucemia deben ser controlados cuidadosamente en aquellos pacientes diabéticos tratados con antidiabéticos orales o insulina, especialmente durante el primer mes de tratamiento con un IECA.

Particularidades étnicas:

Como ocurre con otros IECAs, el perindopril es aparentemente menos eficaz en la disminución de la presión arterial en la población de raza negra que en las poblaciones de raza no negra, posiblemente debido a una mayor prevalencia de niveles bajos de renina en la población de raza negra.

Intervención quirúrgica/anestesia:

En caso de anestesia, y sobre todo cuando el anestésico administrado es un fármaco con capacidad hipotensora, los IECAs pueden causar hipotensión. Por lo tanto se recomienda que el tratamiento con IECAs de acción prolongada, tales como perindopril, se suspenda, cuando sea posible, un día antes de la intervención quirúrgica.

Estenosis de la válvula aórtica o mitral/cardiomiopatía hipertrófica:

Los IECAs deben utilizarse con precaución en pacientes con una obstrucción en el tracto de salida del ventrículo izquierdo.

Insuficiencia hepática:

Rara vez, los IECAs se han asociado con un síndrome que se inicia con una ictericia colestásica y evoluciona a una necrosis hepática fulminante y, en ocasiones, muerte. No se comprende el mecanismo de este síndrome. Aquellos pacientes que estén tomando IECAs y que desarrollen ictericia o un aumento considerable de las enzimas hepáticas deben suspender el IECA y recibir unseguimiento médico apropiado.

Hiperpotasemia:

Se han observado elevaciones del potasio sérico en algunos pacientes tratados con IECAs, incluido perindopril. Los factores de riesgo para desarrollar hiperpotasemia incluyen insuficiencia renal, empeoramiento de la función renal, edad (> 70 años), diabetes mellitus, acontecimientos concurrentes, en particular deshidratación, descompensación cardíaca aguda, acidosis metabólica y uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio (por ejemplo, espironolactona, eplerenona, triamtereno o amilorida), suplementos de potasio o sucedáneos de la sal que contienen potasio; o aquellos pacientes tratados con otros medicamentos asociados con aumentos del potasio sérico (por ejemplo, heparina, cotrimoxazol también denominado trimetoprima/sulfametoxazol, otros IECAs, antagonistas de la

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



angiotensina II, ácido acetilsalicílico $\square$ 3 g/día, inhibidores de la COX-2 y AINES no selectivos, agentes inmunosupresores tales como ciclosporina o tacrolimus, trimetoprima). El uso de suplementos de potasio, diuréticos ahorradores de potasio o sucedáneos de la sal que contienen potasio, particularmente en pacientes con insuficiencia renal, puede conducir a un aumento significativo del potasio sérico. La hiperpotasemia puede causar arritmias graves, algunas veces mortales. Si se considera necesario el uso concomitante de los fármacos antes mencionados, deberán utilizarse con precaución y con una monitorización frecuente del potasio sérico.

Relacionadas con indapamida:

Equilibrio hidroelectrolítico:

Natremia:

Se debe controlar antes de comenzar el tratamiento y luego a intervalos regulares. La disminución de la natremia puede ser inicialmente asintomática, por lo que es indispensable un control regular. Dicho control debe ser más frecuente en pacientes de edad avanzada y pacientes cirróticos (ver secciones 4.8 y 4.9). Cualquier tratamiento diurético puede provocar una hiponatremia, de consecuencias a veces graves. La hiponatremia junto con hipovolemia puede causar deshidratación e hipotensión ortostática.

La pérdida concomitante de iones cloruro puede llevar a una alcalosis metabólica compensatoria secundaria: la incidencia y el grado de este efecto son leves.

Potasemia:

La reducción del potasio con hipopotasemia constituye el riesgo principal de los diuréticos tiazídicos y afines. Se debe prevenir el riesgo de aparición de hipopotasemia ($< 3,4$ mmol/l) en algunas poblaciones de alto riesgo, como los pacientes de edad avanzada y/o desnutridos, tanto si están o no polimedicados, los cirróticos con edemas y ascitis, los pacientes coronarios y los que presentan insuficiencia cardíaca.

En estos casos, la hipopotasemia aumenta la toxicidad cardíaca de los glucósidos cardíacos y el riesgo de trastornos del ritmo.

Los pacientes que presentan un intervalo QT prolongado, ya sea su origen congénito o iatrogénico, son también de riesgo. La hipopotasemia, así como la bradicardia,

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



actúa como un factor que favorece la aparición de trastornos graves del ritmo, en particular torsades de pointes, potencialmente mortales.

En todos los casos, son necesarios controles más frecuentes de la potasemia. El primer control del potasio plasmático se debe efectuar durante la primera semana posterior al inicio del tratamiento.

Si se detecta una hipopotasemia, es necesaria su corrección.

Calcemia:

Los diuréticos tiazídicos y afines pueden disminuir la excreción urinaria de calcio y provocar un aumento ligero y transitorio de la calcemia. Una hipercalcemia manifiesta puede estar relacionada con un hiperparatiroidismo no diagnosticado. En este caso, se debe interrumpir el tratamiento antes de investigar la función paratiroidea.

Glucemia:

En los diabéticos, es importante controlar la glucemia, sobre todo en presencia de hipopotasemia.

Ácido úrico:

En los pacientes hiperuricémicos, puede aumentar la tendencia a las crisis de gota.

Función renal y diuréticos:

Los diuréticos tiazídicos y afines son solo totalmente eficaces cuando la función renal es normal o está ligeramente alterada (creatininemia inferior a valores del orden de 25 mg/l, es decir, 220 micromol/l para un adulto).

En pacientes de edad avanzada, se debe adaptar la creatininemia en función de la edad, del peso y del sexo del paciente, según la fórmula de Cockcroft:

$Cl_{cr} = (140 - \text{edad}) \square \text{peso} / 0,814 \square \text{creatininemia}$ con: la edad expresada en años el peso en kg la creatininemia en micromol/l

Esta fórmula es válida para pacientes varones de edad avanzada y se debe corregir para las mujeres, multiplicando el resultado por 0,85.

La hipovolemia, secundaria a la pérdida de agua y de sodio inducida por el diurético al principio del tratamiento, implica una reducción del filtrado glomerular. El resultado puede ser un aumento de la urea sanguínea y de la creatininemia. Esta

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



insuficiencia renal transitoria no tiene consecuencias negativas en el paciente con función renal normal, pero puede agravar una insuficiencia renal previa.

Deportistas:

Los deportistas deben saber que este medicamento contiene una sustancia activa que puede inducir una reacción positiva en las pruebas practicadas durante los controles anti-doping.

Miopía aguda y glaucoma secundario de ángulo cerrado

Las sulfonamidas, o los derivados de sulfonamida, son medicamentos que pueden causar una reacción idiosincrática que derive en una miopía transitoria y un glaucoma agudo de ángulo cerrado. El glaucoma agudo de ángulo cerrado no tratado puede llevar a una pérdida permanente de visión. El tratamiento principal es interrumpir la administración del medicamento lo más rápido posible. Puede ser necesario considerar una atención médica urgente o tratamientos quirúrgicos si la presión intraocular permanece descontrolada. Los factores de riesgo para desarrollar glaucoma agudo de ángulo cerrado pueden incluir antecedentes de alergia a la sulfonamida o a la penicilina.

Nuevas Reacciones Adversas

Resumen del perfil de seguridad:

La administración de perindopril inhibe el eje renina-angiotensina-aldosterona y tiende a reducir la pérdida de potasio inducida por la indapamida. En el 6 % de los pacientes tratados con BIPRETERAX 5 mg/1,25 mg se observa hipopotasemia (concentración de potasio < 3,4 mmol/l).

Las reacciones adversas observadas más frecuentes notificadas son:

- **con perindopril: mareos, cefalea, parestesia, disgeusia, alteraciones visuales, vértigo, acúfenos, hipotensión, tos, disnea, dolor abdominal, estreñimiento, dispepsia, diarrea, náuseas, vómitos, prurito, erupciones, calambres musculares y astenia.**
- **con indapamida: reacciones de hipersensibilidad, sobre todo dermatológicas, en pacientes con predisposición a reacciones alérgicas y asmáticas y erupciones maculopapulares.**

Listado tabulado de reacciones adversas

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

En los estudios clínicos y/o en la experiencia poscomercialización se han observado las siguientes reacciones adversas, que se clasifican según las siguientes frecuencias:

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(1) 2948700

www.invima.gov.co





Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas	Frecuencia	
		Perindopril	Indapamida
Infecciones e infestaciones	Rinitis	Muy rara	-
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Eosinofilia	Poco frecuente*	-
	Agranulocitosis (ver sección 4.4)	Muy rara	Muy rara
	Anemia aplásica	-	Muy rara
	Pancitopenia	Muy rara	-
	Leucopenia	Muy rara	Muy rara
	Neutropenia (ver sección 4.4)	Muy rara	-
	Anemia hemolítica	Muy rara	Muy rara
Trastornos del sistema inmunológico	Trombocitopenia (ver sección 4.4)	Muy rara	Muy rara
	Hipersensibilidad (reacciones mayoritariamente dermatológicas, en pacientes con una predisposición a reacciones alérgicas y asmáticas)	-	Frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipoglucemia (ver secciones 4.4 y 4.5)	Poco frecuente*	-
	Hiperpotasemia, que revierte con la suspensión del tratamiento (ver sección 4.4)	Poco frecuente*	-
	Hiponatremia (ver sección 4.4)	Poco frecuente*	Frecuencia no conocida
	Hipercalemia	-	Muy rara
	Reducción de potasio con hipopotasemia, especialmente grave en ciertas poblaciones con alto riesgo (ver sección 4.4)	-	Frecuencia no conocida
Trastornos psiquiátricos	Alteraciones del humor	Poco frecuente	-
	Alteraciones del sueño	Poco frecuente	-
	Confusión	Muy rara	-
Trastornos del sistema nervioso	Mareo	Frecuente	-
	Cefalea	Frecuente	Rara
	Parestesia	Frecuente	Rara
	Disgeusia	Frecuente	-
	Somnolencia	Poco frecuente*	-
	Síncope	Poco frecuente*	Frecuencia no conocida
	Ictus posiblemente secundario a una hipotensión excesiva en pacientes de alto riesgo (ver sección 4.4)	Muy rara	-
	Posibilidad de aparición de encefalopatía hepática en caso de insuficiencia hepática (ver secciones 4.3 y 4.4)	-	Frecuencia no conocida
Trastornos oculares	Alteraciones visuales	Frecuente	Frecuencia no conocida
	Miopía (ver sección 4.4)	-	Frecuencia no conocida
	Visión borrosa	-	Frecuencia no conocida
Trastornos del oído y	Vértigo	Frecuente	Rara



Clasificación de órganos del sistema MedDRA del laberinto	Reacciones adversas	Frecuencia	
		Perindopril	Indapamida
	Acúfenos	Frecuente	-
Trastornos cardiacos	Palpitaciones	Poco frecuente*	-
	Taquicardia	Poco frecuente*	-
	Angina de pecho (ver sección 4.4)	Muy rara	-
	Arritmia (incluyendo bradicardia, taquicardia ventricular y fibrilación auricular)	Muy rara	Muy rara
	Infarto de miocardio, posiblemente secundario a una hipotensión excesiva en los pacientes de alto riesgo (ver sección 4.4)	Muy rara	-
	<i>Torsade de pointes</i> (potencialmente fatal) (ver sección 4.4 y 4.5)	-	Frecuencia no conocida
Trastornos vasculares	Hipotensión (y efectos relacionados con la hipotensión) (ver sección 4.4)	Frecuente	Muy rara
	Vasculitis	Poco frecuente*	-
	Fenómeno de Raynaud	No conocida	-
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos (ver sección 4.4)	Frecuente	-
	Disnea	Frecuente	-
	Broncoespasmo	Poco frecuente	-
	Neumonía eosinofílica	Muy rara	-
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal	Frecuente	-
	Estreñimiento	Frecuente	Rara
	Diarrea	Frecuente	-
	Dispepsia	Frecuente	-
	Náuseas	Frecuente	Rara
	Vómitos	Frecuente	Poco frecuente
	Sequedad de boca	Poco frecuente	Rara
	Pancreatitis	Muy rara	Muy rara
Trastornos hepato biliares	Hepatitis (ver sección 4.4)	Muy rara	Frecuencia no conocida
	Función hepática anormal	-	Muy rara
Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos	Prurito	Frecuente	-
	Erupción	Frecuente	-
	Erupciones maculopapulares	-	Frecuente
	Urticaria (ver sección 4.4)	Poco frecuente	Muy rara
	Angioedema (ver sección 4.4)	Poco frecuente	Muy rara
	Purpura	-	Poco frecuente
	Hiperhidrosis	Poco frecuente	-
	Reacciones de fotosensibilidad	Poco frecuente *	Frecuencia no conocida
	Pemfigoide	Poco frecuente *	-
	Empeoramiento de la psoriasis	Rara *	-
	Eritema multiforme	Muy rara	-
	Necrólisis epidérmica tóxica	-	Muy rara
	Síndrome Stevens-Johnson	-	Muy rara
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Calambres musculares	Frecuente	-
	Posible empeoramiento de un lupus eritematoso diseminado ya establecido	-	Frecuencia no conocida
	Artralgia	Poco frecuente*	-
	Mialgia	Poco frecuente*	-
Trastornos renales y	Insuficiencia renal	Poco frecuente	-



Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas	Frecuencia	
		Perindopril	Indapamida
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Insuficiencia renal aguda	Muy rara	Muy rara
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Disfunción eréctil	Poco frecuente	-
	Astenia	Frecuente	-
	Dolor torácico	Poco frecuente*	-
	Malestar general	Poco frecuente*	-
	Edema periférico	Poco frecuente*	-
	Pirexia	Poco frecuente*	-
Exploraciones complementarias	Fatiga	-	Rara
	Urea elevada en sangre	Poco frecuente *	-
	Creatinina elevada en sangre	Poco frecuente *	-
	Bilirrubina elevada en sangre	Rara	-
	Enzimas hepáticas aumentadas	Rara	Frecuencia no conocida
	Disminución de la hemoglobina y disminución del hematocrito (ver sección 4.4)	Muy rara	-
	Glucemia aumentada	-	Frecuencia no conocida
	Uricemia aumentada	-	Frecuencia no conocida
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Intervalo QT del electrocardiograma prolongado (ver secciones 4.4 y 4.5)	-	Frecuencia no conocida
	Caída	Poco frecuente *	-

*Frecuencia calculada a partir de los datos de los ensayos clínicos para los acontecimientos adversos notificados después de la comercialización (notificación espontánea).

Se han reportado casos de síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH) con otros IECAs. El SIADH se puede considerar como una complicación muy rara, pero posible, asociada con el tratamiento con IECAs incluyendo el perindopril.

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 de notificación nacional.

La Sala recuerda que la indicación aprobada es la que se encuentra en el Acta No. 18 de 2008, numeral 2.2.8 y el inserto e ipp se deben ajustarse

Indicación:

Tratamiento de la hipertensión arterial esencial. Indicado en pacientes cuya tensión arterial no se pueda controlar adecuadamente sólo con Perindopril

Así mismo, se le recuerda al interesado que en el inserto para paciente la explicación del mecanismo de acción de los principios activos debe ir en un apartado diferente a las indicaciones.

**3.1.9.8. ZYPREXA® ZYDIS 5mg
ZYPREXA® ZYDIS 10mg**

Expediente : 19951527 / 19951528
Radicado : 20191209633 / 20191209636 / 20191232380 / 20191232388
Fecha : 25/11/2019
Interesado : Eli Lilly Interamerica Inc.

Composición:

- Cada tableta dispersable contiene Olanzapina 5 mg
- Cada tableta dispersable contiene Olanzapina 10 mg

Forma farmacéutica: Tableta dispersable

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

- Modificación de dosificación
- Modificación de reacciones adversas

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Inserto versión CDS15SEP19 PTC v2.0 (25Sep19)
- Información para prescribir versión CDS15SEP19 PTC v2.0 (25Sep19)

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:

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Inserto versión CDS15SEP19 PTC v2.0 (25Sep19)**
- **Información para prescribir versión CDS15SEP19 PTC v2.0 (25Sep19)**

Nueva dosificación

Adultos

Esquizofrenia: La dosis inicial recomendada de olanzapina es de 10 mg/día.

Episodio maníaco: La dosis inicial es de 15 mg como dosis única diaria en monoterapia o de 10 mg/día en el tratamiento de combinación.

Prevención de la recaída en el trastorno bipolar: La dosis de inicio recomendada es de 10 mg/día.

En pacientes que hayan estado tomando olanzapina para el tratamiento del episodio maníaco, debe mantenerse la misma dosis para prevenir las recaídas. Si se presenta un nuevo episodio maníaco, mixto o depresivo, se debe continuar con el tratamiento con olanzapina (con la dosis óptima según sea necesario), junto con una terapia complementaria para tratar los síntomas del estado de ánimo, según criterio clínico.

Durante el tratamiento de la esquizofrenia del episodio maníaco y de la prevención de recaídas, la dosis diaria puede ajustarse posteriormente, dentro del rango de 5 a 20 mg al día en función del estado clínico del paciente. Sólo sería aconsejable la administración de una dosis mayor que la dosis de inicio recomendada tras llevar a cabo una evaluación clínica adecuada del paciente y administrando la dosis a intervalos que no deben ser menores de 24 horas. Olanzapina puede administrarse con o sin comidas ya que los alimentos no modifican su absorción. Para interrumpir el tratamiento con olanzapina, se debe considerar una disminución gradual de la dosis.

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las tabletas dispersables de ZYPREXA® ZYDIS se deben colocar en la boca donde se dispersan rápidamente con la saliva, por lo que se tragan fácilmente. Es difícil sacar intacta la tableta dispersable de la boca. Como la tableta dispersable es frágil, hay que tomarla inmediatamente después de abrir el blíster.

También se puede dispersar, inmediatamente antes de su administración, en un vaso lleno de agua u otra bebida adecuada (zumو de naranja, zumo de manzana, leche o café).

Las tabletas dispersables de olanzapina son bioequivalentes a los comprimidos recubiertos de olanzapina, con tasa y grado de absorción similares. Tienen la misma dosificación y frecuencia de administración que los comprimidos recubiertos de olanzapina. Las tabletas dispersables de olanzapina se pueden usar como una alternativa a los comprimidos recubiertos de olanzapina.

Vía de Administración: Oral

Poblaciones especiales

Edad avanzada

Aunque de forma general no se recomienda la administración de una dosis inicial inferior (5 mg/día) esta reducción de la dosis debe considerarse en el tratamiento de pacientes de 65 años o mayores cuando los factores clínicos lo requieran.

Insuficiencia renal y/o hepática

En estos pacientes debe considerarse la utilización de dosis iniciales inferiores (5 mg). En casos de insuficiencia hepática moderada (cirrosis, insuficiencia clase A o B de la escala Child-Pugh), la dosis inicial debe ser de 5 mg y sólo incrementarse con precaución.

Fumadores

Por lo general, en los no fumadores no es necesario modificar la dosis inicial ni el nivel de dosificación en comparación con los fumadores. El tabaquismo puede inducir el metabolismo de olanzapina. Se recomienda hacer seguimiento clínico y si fuera necesario se puede considerar un aumento de la dosis de olanzapina.

Cuando esté presente más de un factor que pueda desencadenar un enlentecimiento del metabolismo (género femenino, edad geriátrica, ausencia de hábito tabáquico),

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



se debe considerar la disminución de la dosis de inicio. El escalado de la dosis, si está indicado, debe hacerse con prudencia en estos pacientes.

Población pediátrica

La olanzapina no está recomendada para uso en niños y adolescentes menores de 18 años debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia. Se ha notificado un mayor aumento de peso, de alteraciones en los niveles de lípidos y de prolactina en ensayos clínicos a corto plazo en adolescentes que en los ensayos realizados en adultos.

Nuevas reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Adultos

Las reacciones notificadas más frecuentemente (observadas en $\geq 1\%$ de los pacientes) asociadas al uso de olanzapina en ensayos clínicos fueron somnolencia, aumento de peso, eosinofilia, aumento de los niveles de prolactina, colesterol, glucosa y triglicéridos, glucosuria, aumento del apetito, mareos, acatisia, parkinsonismo, leucopenia, neutropenia, discinesia, hipotensión ortostática, efectos anticolinérgicos, aumentos asintomáticos y transitorios de las aminotransferasas hepáticas, exantema, astenia, cansancio, fiebre, artralgia, aumento de la fosfatasa alcalina, gamma glutamil transferasa alta, ácido úrico alto, creatinfosfoquinasa alta y edema.

Tabla de reacciones adversas

La siguiente tabla recoge las reacciones adversas y las exploraciones complementarias observadas durante la experiencia post comercialización y en los ensayos clínicos. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Los intervalos de frecuencia utilizados son: 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), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				
	Eosinofilia ¹⁰ Leucopenia ¹⁰ Neutropenia ¹⁰		Trombocitopenia ¹¹	
Trastornos del sistema inmunológico				
		Hipersensibilidad ¹¹		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición				
Aumento de peso ¹	Niveles de colesterol elevados ^{2,3} Niveles de glucosa elevados ⁴ Niveles de triglicéridos elevados ^{2,5} Glucosuria Aumento del apetito	Aparición o exacerbación de diabetes ocasionalmente asociada a cetoacidosis o coma, incluyendo algún caso mortal (ver sección <i>Advertencias y Precauciones Especiales de Uso</i>) ¹¹	Hipotermia ¹²	
Trastornos del sistema nervioso				
Somnolencia	Mareos Acatisia ⁶ Parkinsonismo ⁶ Discinesia ⁶	Convulsiones, en la mayoría de los casos existían antecedentes de convulsiones o	Síndrome neuroléptico maligno (ver sección <i>Advertencias</i> y	

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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





		factores de riesgo de convulsiones ¹¹ Distonía (incluyendo crisis oculogiras) ¹¹ Disquinesia tardía ¹¹ Amnesia ⁹ Disartria <u>Tartamudeo</u> ¹¹ Síndrome de piernas inquietas	Precauciones Especiales de Uso ¹² Síntomas de retirada ^{7,12}	
Trastornos cardíacos:				
		Bradicardia Prolongación del intervalo QTc (ver sección <i>Advertencias y Precauciones Especiales de Uso</i>)	Taquicardia/fibrilación ventricular, muerte súbita (ver sección <i>Advertencias y Precauciones Especiales de Uso</i>) ¹¹	
Trastornos vasculares:				
Hipotensión ortostática ¹⁰		Tromboembolismo (incluyendo tromboembolia pulmonar y trombosis venosa profunda) (ver sección <i>Advertencias y Precauciones Especiales de Uso</i>)		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:				
		Epistaxis ⁹		
Trastornos gastrointestinales:				
	Efectos anticolinérgicos transitorios leves, incluyendo estreñimiento y sequedad de boca	Distensión abdominal ⁹	Pancreatitis ¹¹	
Trastornos hepatobiliares:				
	Aumentos asintomáticos y transitorios de las aminotransferasas hepáticas (ALT, AST) especialmente al comienzo del tratamiento (ver sección <i>Advertencias y Precauciones Especiales de Uso</i>)		Hepatitis (incluyendo daño hepatocelular, colestático o mixto) ¹¹	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
	Exantema	Reacciones de fotosensibilidad Alopecia		Síndrome de hipersensibilidad a medicamentos con

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



				eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS, por sus siglas en inglés)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				
	Artralgia ⁹		Rabdomiolisis ¹¹	
Trastornos renales y urinarios				
		Incontinencia urinaria, retención urinaria Dificultad para iniciar la micción ¹¹		
Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales				
				Síndrome de abstinencia neonatal al farmaco (ver sección Fertilidad, embarazo y lactancia)
Trastornos del aparato reproductor y de la mama				
	Disfunción eréctil en hombres Disminución de la libido en hombres y mujeres	Amenorrea Agrandamiento de las mamas Galactorrea en mujeres Ginecomastia o agrandamiento de las mamas en hombres	Prisipismo ¹²	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración				
	Astenia Cansancio Edema Fiebre ¹⁰			
Exploraciones complementarias:				
Aumento de los niveles plasmáticos de prolactina ⁸	Aumento de la fosfatasa alcalina ¹⁰ Niveles elevados de creatinofosfoquinasa ¹¹ Gamma glutamil transferasa alta ¹⁰ Ácido urico elevado ¹⁰	Aumento de la bilirrubina total		

1 Se observó un aumento de peso clínicamente significativo en los niveles basales de todas las categorías de índice de masa corporal (IMC). Después del tratamiento a corto plazo (duración media de 47 días), se observó de forma muy frecuente (22,2%) un aumento $\geq 7\%$ del nivel basal del peso corporal, de forma frecuente (4,2%) un aumento $\geq 15\%$ del mismo y de forma poco frecuente (0,8%) $\geq 25\%$. Se observó de forma muy frecuente un aumento $\geq 7\%$, $\geq 15\%$ y $\geq 25\%$ del nivel basal del peso corporal (64,4%, 31,7% y 12,3% respectivamente) en pacientes con una exposición a largo plazo (al menos 48 semanas).

2 El aumento medio de los valores de lípidos en ayunas (colesterol total, colesterol LDL y triglicéridos) fue mayor en pacientes sin evidencia de desajustes lipídicos basales.

3 Observados para niveles basales normales en ayunas ($< 5,17$ mmol/l) que aumentaron a niveles elevados ($\geq 6,2$ mmol/l). Fueron muy frecuentes los cambios en los niveles de

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



colesterol en ayunas desde niveles basales límites ($\geq 5,17$ - $< 6,2$ mmol/l) a niveles elevados ($\geq 6,2$ mmol/l).

4 Observados para niveles basales normales en ayunas ($< 5,56$ mmol/l) que aumentaron a niveles elevados (≥ 7 mmol/l). Fueron muy frecuentes los cambios en los niveles de glucosa en ayunas desde niveles basales límites ($\geq 5,56$ - < 7 mmol/l) a niveles elevados (≥ 7 mmol/l).

5 Observados para niveles basales normales en ayunas ($< 1,69$ mmol/l) que aumentaron a niveles elevados ($\geq 2,26$ mmol/l). Fueron muy frecuentes los cambios en los niveles de triglicéridos en ayunas desde niveles basales límites ($\geq 1,69$ mmol/l - $< 2,26$ mmol/l) a niveles elevados ($\geq 2,26$ mmol/l).

6 En ensayos clínicos la incidencia de parkinsonismo y distonía en pacientes tratados con olanzapina fue numéricamente mayor, pero sin diferencia estadísticamente significativa de la de placebo. Los pacientes tratados con olanzapina presentaron una menor incidencia de parkinsonismo, acatisia y distonía en comparación con dosis correspondientes de haloperidol. En ausencia de información detallada de antecedentes individuales sobre alteraciones del movimiento de tipo extrapiramidal, agudas y tardías, en la actualidad no se puede llegar a la conclusión de que olanzapina produzca menos discinesia tardía y/u otros síndromes extrapiramidales tardíos.

7 Se han notificado, síntomas agudos tales como sudoración, insomnio, temblor, ansiedad, náuseas y vómitos al interrumpir el tratamiento con olanzapina de forma repentina.

8 En ensayos clínicos de hasta 12 semanas, en aproximadamente un 30% de los pacientes tratados con olanzapina que presentaron valores basales normales de prolactina, las concentraciones plasmáticas de prolactina excedieron el límite superior del rango normal. En la mayoría de estos pacientes, las elevaciones fueron moderadas en términos generales, y se mantuvieron por debajo de dos veces el límite superior del rango normal.

9 Reacciones adversas identificadas en los ensayos clínicos de la Base de Datos Integrados de Olanzapina.

10 Según la evaluación de los valores medidos en los ensayos clínicos de la Base de Datos Integrados de Olanzapina.

11 Reacciones adversas identificadas a partir de notificaciones espontáneas post comercialización con una frecuencia determinada utilizando la Base de Datos Integrados de Olanzapina.

12 Reacciones adversas identificada a partir de informes espontáneos post comercialización con una frecuencia estimada en el límite superior del intervalo de confianza del 95% utilizando la Base de Datos Integrados de Olanzapina.

Exposición a largo plazo (al menos 48 semanas)

La proporción de pacientes que presentaron un cambio negativo clínicamente significativo en el aumento de peso o en los niveles de glucosa, colesterol total/LDL/HDL o triglicéridos aumentó con el tiempo. En pacientes adultos que completaron de 9 a 12 meses de tratamiento, la tasa media de aumento de los niveles de glucosa sanguínea disminuyó después de aproximadamente 6 meses.

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Información adicional en poblaciones especiales

En ensayos clínicos realizados en pacientes de edad avanzada con demencia, el tratamiento con olanzapina se asoció con una mayor incidencia de muertes y reacciones adversas cerebrovasculares en comparación con placebo. Las reacciones adversas muy frecuentes asociadas con el uso de olanzapina en este grupo de pacientes fueron trastornos de la marcha y caídas. Se observaron con frecuencia neumonía, aumento de la temperatura corporal, letargo, eritema, alucinaciones visuales e incontinencia urinaria.

En ensayos clínicos realizados en pacientes con psicosis inducida por fármacos (agonistas dopaminérgicos) asociada a enfermedad de Parkinson, se han notificado de forma muy frecuente casos de empeoramiento de la sintomatología parkinsoniana y alucinaciones, y de forma más frecuente que con placebo.

En un ensayo clínico realizado en pacientes que presentaban manía bipolar, el tratamiento combinado con valproato y olanzapina dio lugar a una incidencia de neutropenia de 4,1%; un posible factor asociado podría ser la presencia de niveles plasmáticos elevados de valproato. La olanzapina administrada junto con litio o valproato, dio lugar a una mayor incidencia ($\approx 10\%$) de temblor, sequedad de boca, aumento del apetito y aumento de peso. Los trastornos del lenguaje también fueron notificados de forma frecuente. Durante el tratamiento con olanzapina en combinación con litio o divalproex (asociación de ácido valpróico y valproato sódico) se produjo un incremento $\geq 7\%$ del peso corporal con respecto al nivel basal en el 17,4% de los pacientes, durante la fase aguda del tratamiento (hasta 6 semanas). El tratamiento a largo plazo con olanzapina (hasta 12 meses) para la prevención de las recaídas en pacientes con trastorno bipolar se asoció a un incremento de $\geq 7\%$ del peso con respecto al valor basal, en el 39,9% de los pacientes.

Población pediátrica

El uso de olanzapina no está indicado para el tratamiento de niños y adolescentes menores de 18 años.

Aunque no se han realizado ensayos clínicos diseñados para comparar adolescentes y adultos, se han comparado los datos de los ensayos clínicos realizados en adolescentes con los de los ensayos clínicos realizados en adultos.

La siguiente tabla resume las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en pacientes adolescentes (edades comprendidas entre 13 y 17 años) que en pacientes adultos o reacciones adversas que únicamente se han identificado durante

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



los ensayos clínicos a corto plazo en adolescentes. Parece ser que el aumento de peso clínicamente significativo ($\geq 7\%$) ocurre con mayor frecuencia en la población adolescente en comparación con adultos con exposiciones comparables. La magnitud del aumento de peso y la proporción de pacientes adolescentes para los que dicho aumento fue clínicamente significativo, fueron mayores para la exposición a largo plazo (de al menos 24 semanas) que a corto plazo.

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Los intervalos de frecuencia utilizados son: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$).

Trastornos del metabolismo y de la nutrición <i>Muy frecuentes:</i> Aumento de peso ¹³ , niveles de triglicéridos elevados ¹⁴ , aumento del apetito <i>Frecuentes:</i> Niveles de colesterol elevados ¹⁵
Trastornos del sistema nervioso <i>Muy frecuentes:</i> Sedación (incluyendo: hipervomnia, letargia, somnolencia)
Trastornos gastrointestinales <i>Frecuentes:</i> Sequedad de boca
Trastornos hepatobiliares <i>Muy frecuentes:</i> Aumentos de las aminotransferasas hepáticas (ALT/AST; ver sección <i>Advertencias y Precauciones Especiales de Uso</i>)
Exploraciones complementarias <i>Muy frecuentes:</i> Disminución de la bilirrubina total, elevación de la GGT, aumento de los niveles plasmáticos de prolactina ¹⁶

13 Después del tratamiento a corto plazo (duración media de 22 días), se observó de forma muy frecuente (40,6%) un aumento del peso corporal $\geq 7\%$ con respecto al valor basal del peso corporal, de forma frecuente (7,1 %) un aumento $\geq 15\%$ del mismo y de forma frecuente (2,5%) un aumento $\geq 25\%$. Con una exposición a largo plazo (de al menos 24 semanas), el 89,4 % presentaron una ganancia $\geq 7\%$, el 55,3% presentaron una ganancia $\geq 15\%$ y el 29,1% presentaron una ganancia $\geq 25\%$ del nivel basal del peso corporal.

14 Observados para niveles basales normales en ayunas ($<1,016$ mmol/l) que aumentaron a niveles elevados ($\geq 1,467$ mmol/l) y cambios en los niveles de triglicéridos en ayunas desde niveles basales límites ($\geq 1,016$ mmol/l - $<1,467$ mmol/l) a niveles elevados ($\geq 1,467$ mmol/l)

15 Se observaron de forma frecuente cambios en los niveles de colesterol total en ayunas desde niveles basales normales ($<4,39$ mmol/l) que aumentaron a niveles elevados ($\geq 5,17$ mmol/l). Fueron muy frecuentes los cambios en los niveles de colesterol total en ayunas desde niveles basales límites ($\geq 4,39$ - $<5,17$ mmol/l) a niveles elevados ($\geq 5,17$ mmol/l).

16 El aumento de los niveles plasmáticos de prolactina fue notificado en el 47,4 % de los pacientes adolescentes.

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**3.1.9.9. ACETAMINOFEN 250 mg + CAFEINA 65 mg. + IBUPROFENO 200 mg.
TABLETAS RECUBIERTAS**

Expediente : 20129546
Radicado : 2017090781
Fecha CR : 24/03/2020
Interesado : Sanofi-Aventis de Colombia S.A

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 250 mg de Acetaminofén + 65 mg de Cafeína + 200 mg de Ibuprofeno CD 85%

Forma farmacéutica: Tabletas recubiertas

Indicaciones:

Analgésico, antipirético

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a sus excipientes. Hipersensibilidad al ibuprofeno o a los salicilatos o a otros antiinflamatorios no esteroideos. Niños menores de 12 años. Bronco espasmos. Rinitis aguda. Polipos nasales y edema angioneurotico. Reacciones alérgicas a los aines. úlcera péptica o duodenal. sangrado gastrointestinal o cualquier otro sangrado y antecedentes de enfermedad de ácido péptico. disfunción hepática severa. tercer trimestre de embarazo. insuficiencia renal severa

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 advertencias y precauciones
- Modificación de interacciones
- Modificación de reacciones adversas

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

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de contraindicaciones**
- **Modificación de advertencias y precauciones**
- **Modificación de interacciones**
- **Modificación de reacciones adversas**

Nueva Posología

Adultos y niños mayores de 12 años de edad, tomar 1 tableta cada 6 horas. No exceder de 4 tabletas al día. Tomar con alimentos.

Mayores de 65 años: se debe ajustar la dosis por el médico tratante.

Insuficiencia renal, hepática o cardíaca: reducir la dosis. Administrar con precaución y con seguimiento médico

El esquema posológico con acetaminofén no deberá superar los 3 g por día, repartidas en concentraciones que no proporcionen más de 500 mg por toma. Para los niños la dosis no debe superar los 40 mg /Kg por día, repartido en concentraciones que no proporcionen más de 10 mg/Kg por toma.

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 10 días, o si la fiebre empeora o persiste por más de 3 días. Manténgase fuera del alcance de los niños. Evítese tomar este producto simultáneamente con el consumo excesivo de alcohol (consumo habitual moderado: 3 o más bebidas al día)

Nuevas contraindicaciones

Enfermedad de crohn activa

Colitis ulcerativa activa

Hipersensibilidad al ibuprofeno, a los salicilatos, a otros antiinflamatorios no esteroides, acetaminofén o cafeína.

Niños menores de 12 años.

Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico.

Reacciones alérgicas a los AINES.

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Úlcera péptica o duodenal, sangrado gastrointestinal o cualquier otro sangrado y antecedente de enfermedad ácido péptica.

Disfunción hepática severa.

Tercer trimestre de embarazo.

Insuficiencia renal grave (depuración de creatinina <30 ml/min).

Falla cardíaca severa.

**Enfermedad cardiovascular, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad coronaria, cirugía de derivación arterial coronaria (bypass coronario).
No administrar concomitantemente con anticonvulsivantes.**

Nuevas advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de administrar el medicamento si usted tiene: asma, una enfermedad del corazón, hipertensión, una enfermedad renal, si está tomando otro antiinflamatorio no esteroideo (AINE).

El ibuprofeno puede causar reacciones alérgicas en pacientes con alergia al ácido acetilsalicílico y a otros analgésicos o AINEs.

El uso concomitante con el ácido acetil salicílico (ASA) incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones.

Suspenda la administración y consulte a su médico si nota una reacción alérgica que incluya: enrojecimiento de la piel, rash o ampollas si presenta vómito con sangre, sangre en las heces o heces negras.

Adminístrese con precaución a pacientes con desordenes de la coagulación, falla renal o que estén recibiendo anticoagulantes cumarínicos.

Los pacientes con hipertensión no controlada, falla cardíaca congestiva e isquémica, enfermedad arterial periférica y/o enfermedad cerebro-vascular, deberán ser tratados con ibuprofeno luego de una cuidadosa evaluación.

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se recomienda empezar el tratamiento con la dosis efectiva más baja. La administración continua a largo plazo puede incrementar el riesgo de eventos cardiovasculares y cerebrovasculares. Los efectos secundarios pueden ser minimizados con el uso de dosis bajas por periodos cortos de tiempo

Adminístrese con precaución en mayores de 60 años ya que sufren mayor incidencia de reacciones adversas a los AINEs, concretamente hemorragias y perforaciones gastrointestinales, que pueden ser mortales, pacientes con insuficiencia hepática moderada, cirrosis hepática, insuficiencia renal leve o moderada.

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. Manténgase fuera del alcance de los niños.

Evítese tomar este producto simultáneamente con el consumo excesivo de alcohol (consumo habitual moderado: 3 o más bebidas al día).

Se debe evitar la administración concomitante de ibuprofeno y otros AINEs, incluyendo los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 (COX-2), debido al incremento del riesgo de ulceración y sangrado gastrointestinal.

En pacientes con antecedentes isquémicos que estén en tratamiento antiagregante plaquetario con ácido acetil salicílico de liberación rápida, se debe espaciar la toma de los dos medicamentos, con el fin de evitar la atenuación del efecto antiagregante del ácido acetilsalicílico.

Durante el tratamiento con AINEs, se han notificado hemorragias gastrointestinales, úlceras y perforaciones (que pueden ser mortales) en cualquier momento del mismo, con o sin síntomas previos de alerta y con o sin antecedentes de acontecimientos gastrointestinales graves previos. El riesgo de hemorragia gastrointestinal, úlcera o perforación es mayor cuando se utilizan dosis crecientes de AINEs, en pacientes con antecedentes de úlcera, especialmente si eran úlceras complicadas con hemorragia o perforación y en los pacientes de edad avanzada. Estos pacientes deben comenzar el tratamiento con la dosis menor posible. Se recomienda prescribir a estos pacientes tratamiento concomitante con agentes protectores (p.e. Misoprostol o inhibidores de la bomba de protones); dicho tratamiento combinado también debería considerarse en el caso de pacientes que precisen dosis baja de ácido acetilsalicílico u otros medicamentos que puedan aumentar el riesgo gastrointestinal.

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se debe tener una precaución especial con aquellos pacientes que reciben tratamientos concomitantes que podrían elevar el riesgo de úlcera o sangrado gastrointestinal como los anticoagulantes orales del tipo dicumarínicos (por ejemplo warfarina), los medicamentos antiagregantes plaquetarios del tipo ácido acetilsalicílico, los corticoides orales y de antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS).

Los AINEs deben administrarse con precaución en pacientes con antecedentes de colitis ulcerosa o de enfermedad de CROHN, pues podrían exacerbar dicha patología

Se ha observado en algunos casos retención de líquidos tras la administración de ibuprofeno tras la administración de ibuprofeno por lo que debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca o hipertensión.

Como con otros AINEs, la administración por largo tiempo de ibuprofeno tiene incidencia en la necrosis renal papilar y otros cambios patológicos renales. También se ha observado toxicidad renal en pacientes en los cuales las prostaglandinas renales tienen un papel compensatorio en el mantenimiento de la perfusión renal. Los pacientes con el mayor riesgo a esta reacción son aquellos con función renal afectada, falla cardíaca, disfunción hepática, aquellos que toman diuréticos e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y ancianos. Ante la suspensión del tratamiento con AINEs, usualmente se presenta la recuperación del estado pretratamiento.

Ensayos clínicos y datos epidemiológicos sugieren que el uso de ibuprofeno, particularmente a altas dosis (2400 mg diariamente) y en tratamientos en prolongados lapsos de tiempo, puede estar asociado a un pequeño incremento del riesgo de eventos trombóticos arteriales (por ejemplo, infarto o falla del miocardio). No obstante, estudios epidemiológicos no sugieren que las bajas dosis de ibuprofeno (ejemplo < 1200 mg/día) están asociados con el incremento del riesgo del infarto en el miocardio. Se debe evaluar riesgo beneficio en caso de presentar hipertensión, insuficiencia cardíaca, enfermedad coronaria, arteriopatía periférica y/o enfermedad cerebrovascular no controladas, así mismo en pacientes con factores de riesgo cardiovascular conocidos.

Se han descrito reacciones cutáneas graves, algunas mortales, incluyendo dermatitis exfoliativa síndrome de Stevens-Johnson, y necrólisis epidérmica tóxica con una frecuencia muy rara en asociación con la utilización de AINEs, más frecuentes al

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



inicio del tratamiento. Si se sospecha dichas reacciones se debe suspender de inmediato y consultar.

en caso de deshidratación, debe asegurarse una ingesta suficiente de líquido. Debe tenerse especial precaución en niños con una deshidratación grave, por ejemplo debida a diarrea. Existe riesgo de insuficiencia renal especialmente en niños y adolescentes deshidratados.

Se debe utilizar con precaución cuando se administra a pacientes que padecen o tienen antecedentes de asma, rinitis crónica o enfermedades alérgicas.

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.

En los pacientes sometidos a tratamientos de larga duración con ibuprofeno se deben controlar como medida de precaución la función renal, la función hepática, la función hematológica y los recuentos hemáticos.

En pacientes sometidos a cirugía mayor se requiere estricto control médico

Durante el tratamiento a largo plazo con dosis elevadas de analgésicos, pueden producirse dolores de cabeza que no deben tratarse con dosis más elevadas del medicamento.

Se desconoce el papel del ibuprofeno en el empeoramiento de la varicela por lo que no se recomienda su uso.

En pacientes con porfiria intermitente aguda debe evaluarse el estricto riesgo beneficio.

Se han observado en raras ocasiones alteraciones oftalmológicas. Es recomienda en caso de presentarse, interrumpir el tratamiento y asistir al médico.

No se debe tomar ibuprofeno al mismo tiempo que otros antiinflamatorios al mismo tiempo, si se requiere debe ser bajo estricto control médico.

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los AINEs pueden producir una elevación de los parámetros de la función hepática. Se desconoce el papel del ibuprofeno en el empeoramiento de la varicela por lo que no se recomienda su uso.

En pacientes sometidos a cirugía mayor se requiere estricto control médico. No se recomienda el uso de ibuprofeno en pacientes con consumo habitual de alcohol moderado (3 o más bebidas al día).

Interferencias con pruebas diagnósticas:

- **Tiempo de hemorragia: hasta 1 día después de suspender el tratamiento.**
- **Concentración de glucosa en sangre: puede disminuir**
- **Aclaramiento de creatinina: puede disminuir**
- **Hematocrito o hemoglobina: puede disminuir**
- **Concentraciones sanguíneas de nitrógeno ureico, creatinina y potasio: pueden aumentar.**
- **Pruebas de función hepática: incremento de valores de transaminasas.**
- **Sorbitol: los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben tomar este medicamento.**

Las tabletas contienen lactosa, por lo que las personas con las raras condiciones hereditarias de intolerancia a la galactosa, déficit de lactasa o mala absorción de glucosa-galactosa no deben utilizar este medicamento.

Advertencias:

No administrar dosis altas de ibuprofeno o dexibuprofeno a pacientes con patología cardiovascular grave como insuficiencia cardíaca (clasificación II-IV de New York Heart Association-NYHA), cardiopatía isquémica establecida, enfermedad arterial periférica o enfermedad cerebrovascular.

Antes de iniciar tratamiento a largo plazo con ibuprofeno o dexibuprofeno, sobre todo si se requieren dosis altas, se deberán evaluar cuidadosamente los factores de riesgo cardiovascular asociados del paciente.

Al igual que con todos los antiinflamatorios no esteroideos, se debe utilizar la dosis más baja posible durante el menor tiempo posible que permita controlar los síntomas de acuerdo con el objetivo terapéutico establecido.

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cafeína:

Puede producir insomnio y náuseas debido a irritación gastrointestinal. Consulte a su médico antes de tomar el producto. El riesgo de sobredosis es mayor en alcohólicos con enfermedad hepática no-cirrótica. Metoclopramida y domperidona pueden incrementar la velocidad de absorción del acetaminofén. Reduce la colestiramina. Precaución en pacientes con antecedentes de enfermedad ácido-péptica. Por sus efectos arritmogénicos no utilizar este producto en pacientes con antecedentes de arritmias cardíacas y en el período posterior a un infarto del miocardio.

La ingesta de grandes cantidades de cafeína puede producir dificultades para dormir, nerviosismo y una sensación desagradable en el pecho producida por palpitaciones.

Acetaminofén:

La insuficiencia hepática o el consumo de 3 o más bebidas alcohólicas por día, puede incrementar el riesgo de daño hepático asociado al acetaminofén. No debe tomarse con otros medicamentos que contengan acetaminofén debido al efecto aditivo y al riesgo de toxicidad/sobredosis. Precaución en pacientes con deficiencia de G6PD.

Embarazo, fertilidad y lactancia

Embarazo:

Primer y segundo trimestre de la gestación: existe riesgo aumentado de aborto y malformaciones cardíacas, gastrosquisis, riesgo que aumenta con la dosis y duración del tratamiento. Se debe evaluar estricto riesgo beneficio, y la dosis debe reducirse lo máximo posible.

Tercer trimestre de la gestación: todos los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas pueden exponer al feto a toxicidad cardio-pulmonar (con cierre prematuro del ductus arterioso e hipertensión pulmonar), disfunción renal, que puede progresar a fallo renal con oligo-hidramnios, posible prolongación del tiempo de hemorragia, incluso a dosis muy bajas, inhibición de las contracciones uterinas, que puede producir retraso o prolongación del parto. El ibuprofeno está contraindicado en el tercer trimestre de 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:

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Nuevas Interacciones

Ibuprofeno

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.

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

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.

Acetaminofén

A pesar de tener menores interacciones reportadas con la warfarina al compararlo con otros AINEs y de presentar menores episodios hemorrágicos de la vía digestiva alta, el acetaminofén puede presentar alguna interacción con éste medicamento y además se debe tener precaución en pacientes que consuman carbamazepina, isoniazida y fenitoína, por ser inductores de las enzimas microsomales hepáticas. Se acepta que el riesgo de toxicidad aumenta en pacientes que toman otros fármacos potencialmente hepatotóxicos. El uso concomitante con metoclopramida aumenta su absorción y el probenecid disminuye su tasa de depuración con el aumento

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



secundario de su vida media de eliminación. La administración junto con corticoides o alcohol aumentan el riesgo de efectos gastrointestinales secundarios. El uso concomitante con antidiabéticos orales o insulina puede aumentar el efecto hipoglucémico de estos ya que las prostaglandinas están implicadas de manera directa en los mecanismos de regulación del metabolismo de la glucosa y posiblemente también debido al desplazamiento de los antidiabéticos orales de las proteínas séricas.

Cafeína:

Inductores del metabolismo de la cafeína: cigarrillo, carne carbonizada, algunos vegetales, bajo índice de masa corporal, sexo masculino, consumo habitual de café. **Uso de rifampicina, benzodiazepínicos, carbamazepina, fenobarbital y omeprazol.** **Aumento del efecto y la toxicidad:** quinolonas (ciprofloxacina y ofloxacina) y los inhibidores de la CYP1A2 como el ketoconazol y fluvoxamina

Reducción de efectos sedativos y ansiolíticos de las benzodiazepínicos y barbitúricos.

Aumento en la absorción y biodisponibilidad del paracetamol, ácido acetil salicílico y ergotamina.

Reduce la depuración de la teofilina e inhibe la forma competitiva, el metabolismo de la clozapina, pudiendo aumentar sus concentraciones plasmáticas y la probabilidad de efectos adversos.

En combinación con paroxetina puede causar síndrome serotoninérgico.

Potencia los efectos estimulantes de la nicotina y puede también intensificar los efectos teratógenos del alcohol, nicotina y vasoconstrictores.

En estudios clínicos se ha evidenciado, con dosis bajas, inhibe el efecto antinociceptivo de: amitriptilina, venlafaxina, carbamazepina, paracetamol, en relación con los bloqueos de los receptores de adenosina del tipo α_1 que presentan un efecto antinociceptivo.

Nuevas reacciones adversas

Efectos Adversos:

No hay una frecuencia definida para cada síntoma. Para el Acetaminofén se reportan angioedema, mareo, rash, prurito, desorientación, urticaria, neutropenia,

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



hepatotoxicidad, neumonitis, falla hepática, edema laríngeo y síndrome de Stevens-Johnson. Los eventos adversos más frecuentes reportados con el Ibuprofeno son de origen gastrointestinal entre los que se destacan náuseas (3-9%), epigastralgia (3-9%) y pirosis (3-9%). La cafeína no tiene una frecuencia definida de eventos adversos pero se reportan insomnio, irritabilidad y nerviosismo con su consumo.

Eventos cardiovasculares

Ensayos clínicos con diferentes AINEs, COX-2 selectivos y no selectivos, de más de tres años de duración, han mostrado un incremento en el riesgo de eventos trombóticos cardiovasculares serios, como el infarto de miocardio o los accidentes cerebrovasculares isquémicos. Tanto los selectivos como los no selectivos tienen un riesgo similar. Los pacientes con antecedentes conocidos de enfermedad cardiovascular o factores de riesgo para desarrollarla, están en mayor riesgo de presentar un evento de estas características con la ingesta de cualquier tipo de AINEs incluso Acetaminofén. Para minimizar este riesgo, es indispensable suministrar la dosis más baja posible evitando su uso crónico, para conseguir los efectos terapéuticos deseados. Los médicos y los pacientes deben estar alerta al desarrollo de cualquiera de estas complicaciones, aún en ausencia de antecedentes previos de las mismas. No hay evidencia consistente de que la administración de ácido acetilsalicílico disminuya el riesgo de eventos trombóticos cardiovasculares agudos asociados a la ingesta de los AINEs. El uso concomitante de ácido acetilsalicílico, aumenta el riesgo de efectos gastrointestinales severos como ulceración, hemorragia y perforación del tracto gastrointestinal. Dos grandes estudios llevados a cabo con AINEs COX-2 selectivos para el tratamiento del dolor después de una cirugía de derivación coronaria, mostraron un incremento en el número de infartos y accidentes cerebrovasculares por lo que la administración de Ibuprofeno como analgésico en el postoperatorio de este tipo de intervenciones quirúrgicas está contraindicado.

Hipertensión Arterial:

Los AINEs, incluyendo el Ibuprofeno, pueden desencadenar el inicio de un cuadro de hipertensión esencial o agravar un cuadro ya existente. Esto incrementa los riesgos de sufrir un episodio de accidente cerebrovascular. Los pacientes que toman tiazidas o diuréticos de asa pueden incrementar su respuesta a este tipo de medicamento cuando concomitantemente toman un AINEs, incluyendo el Ibuprofeno. De acuerdo a esto, en los pacientes hipertensos que están recibiendo diuréticos, el Ibuprofeno debe administrarse con precaución y controlarse la tensión arterial con mayor frecuencia. Se prefiere el uso de Acetaminofén en pacientes con hipertensión arterial.

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Falla cardiaca:

La insuficiencia cardiaca congestiva, retención de fluidos y edema se observa en pacientes que toman AINEs incluyendo el Ibuprofeno, no para el Acetaminofén, por lo tanto debe ser utilizado con precaución en pacientes con estos síntomas, incluidos los pacientes con falla cardiaca controlada.

La cafeína puede generar eventos adversos cardiovasculares como taquicardia, aumento en la eyección del ventrículo izquierdo e incremento en el volumen latido. En el miocardio produce un efecto inotrópico positivo y cronotrópico positivo causando un aumento en la fuerza contráctil, en el gasto cardiaco y aceleraciones de la frecuencia cardiaca. En dosis superiores a 250 mg el efecto el incremento en la frecuencia del seno cardiaco puede desencadenar una taquicardia, extrasístoles u otras posibles arritmias ventriculares. La cafeína puede tener efectos arritmogénicos en algunas personas con antecedentes cardiacos. Generalmente las pequeñas dosis de cafeína incrementan levemente la presión arterial pero en individuos sanos con ingestión crónica de cafeína tiene poco o ningún efecto sobre su presión arterial, su frecuencia cardiaca, la concentración de catecolaminas plasmáticas y/o la actividad de la renina en el plasma.

Eventos adversos gastrointestinales:

Los AINEs, incluyendo al Acetaminofén y el Ibuprofeno, pueden causar serios efectos gastrointestinales que incluyen inflamación, sangrado, ulceración y perforación del estómago, el intestino delgado o el grueso, los cuales pueden ser fatales. Estos síntomas gastrointestinales son más frecuentes con el uso de AINEs como el Ibuprofeno. Sólo uno de cada cinco pacientes que desarrollan eventos adversos gastrointestinales graves se vuelve sintomático. Ulceraciones del tracto gastrointestinal superior, hemorragia macroscópica o perforación causada por AINEs ocurre en aproximadamente el 1% de los pacientes tratados por 3 a 6 meses y en aproximadamente el 2 a 4% de los tratados por más de un año, incrementándose el riesgo con la duración total de la terapia. Sin embargo, terapias más cortas no están exentas de riesgo. Los AINEs deben ser prescritos con extrema precaución en pacientes con antecedentes de enfermedad ulcero-péptica y/o antecedente de sangrado gastrointestinal pues ellos tienen diez veces más probabilidades de desarrollar una hemorragia gastrointestinal comparados con los pacientes que carecen de este antecedente. Otros factores que pueden elevar el riesgo de hemorragia gastrointestinal son el uso concomitante de corticosteroides o anticoagulantes, fumar o ingerir alcohol, así como unas condiciones generales muy deterioradas del paciente. La Cafeína acelera el vaciamiento gástrico y genera en

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



algunas ocasiones intolerancia gastrointestinal; adicionalmente puede causar alteraciones en la glucosa sérica provocando en algunas ocasiones hipoglucemia o hiperglucemia.

Eventos adversos renales:

La administración por largos períodos de tiempo de diferentes AINEs entre los que se encuentra el Ibuprofeno y el Acetaminofén pueden ocasionar necrosis papilar u otro tipo de daño renal. La toxicidad renal también se ha visto en pacientes en los cuales las prostaglandinas renales están jugando un papel compensatorio en el mantenimiento del flujo renal. En estos pacientes la administración de AINEs puede causar una reducción dosis-dependiente en la formación de prostaglandinas con una disminución de la perfusión renal que puede precipitar un deterioro de su función. Pacientes en alto riesgo de presentar esta alteración son todos aquellos en los cuales está alterada la función renal y/o que presenten hipovolemia, falla cardíaca, disfunción hepática, depleción de sodio, uso de diuréticos e inhibidores de la ECA y edad avanzada. La supresión del tratamiento con AINEs es seguida usualmente por una recuperación al estado pretratamiento.

La Cafeína tiene efectos diuréticos porque genera un aumento del flujo urinario, incremento de la depuración de la creatinina e incremento en la excreción de calcio y sodio.

Reacciones alérgicas:

Al igual que con otros AINEs, con el Ibuprofeno y el Acetaminofén pueden ocurrir reacciones de anafilaxia, sin conocimiento de exposición previa o sin antecedentes de reacciones alérgicas en el pasado a otros AINEs. El Ibuprofeno no se debe administrar a pacientes con especial sensibilidad al ácido acetilsalicílico, lo cual ocurre en pacientes con asma que experimentan rinitis con o sin pólipos nasales y en quienes se presenta un intenso broncoespasmo después de ingerir ácido acetilsalicílico u otro AINEs. Los AINEs incluyendo el Ibuprofeno y el Acetaminofén, pueden causar severas reacciones alérgicas cutáneas como dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis tóxica epidérmica, las cuales pueden ser fatales.

La Cafeína no se debe administrar en personas que tenga hipersensibilidad a este medicamento.

Otros Efectos:

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Recientemente se ha descrito un riesgo mayor de presentar hepatotoxicidad en los pacientes que consumen regularmente alcohol y Acetaminofén.

La Cafeína estimula voluntariamente el músculo esquelético, permitiendo un aumento en la fuerza de contracción y disminuyendo la fatiga muscular. Este medicamento también aumenta la secreción ácida gástrica por las células parietales. La Cafeína incrementa el flujo sanguíneo renal, la filtración glomerular y disminuye la reabsorción en el túbulo proximal de sodio y agua lo que resulta en una moderada diuresis. Además, estimula la glicogenólisis y la lipólisis, pero incrementa la glucosa y los lípidos en sangre que usualmente son insignificantes en pacientes normales.

Otras reacciones adversas

Trastornos cardiacos: muy raros: insuficiencia cardiaca

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

Trastornos del sistema nervioso: frecuentes: cefalea. Muy raros: meningitis aséptica

Trastornos oculares: poco frecuentes: alteraciones visuales (visión borrosa, disminución espontanea, disminución de la agudeza visual o cambios en la percepción del color que remiten de forma espontánea). Raro: ambliopía tóxica.

Trastorno del oído y del laberinto: frecuentes: tinnitus. Poco frecuentes: alteraciones auditivas

Trastornos gastrointestinales: frecuentes: dispepsia, pirosis, diarrea, náuseas, vómito. Poco frecuentes: hemorragias (melenas, hematemesis), úlcera gástrica o duodenal. Raros: perforaciones gastrointestinales.

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.

Trastorno de la piel y tejido subcutáneo: muy raros: eritema cutáneo.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Raro: rigidez de cuello.

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: frecuentes: cansancio.

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.

Trastornos hepatobiliares: raros: hepatotoxicidad, ictericia, alteración de la función.

Trastornos psiquiátricos: poco frecuentes: somnolencia, insomnio, ligera inquietud. Raros: reacciones de tipo psicótico y depresión.

Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar las contraindicaciones, precauciones y advertencia, interacciones, reacciones adversas y posología, para el producto de la referencia

La Sala considera que la indicación debe ser únicamente como analgésico debido a que contiene cafeína, la cual no coadyuva al efecto antipirético y podría tener efectos contrarios.

3.1.9.10. BOSULIF® 100 MG TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20100516
Radicado : 20191108356 / 20201103995
Fecha : 16/06/2020
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 100 mg de Bosutinib Monohidrato equivalente a Bosutinib

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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





Bosutinib está indicado para el tratamiento de leucemia mieloide con cromosoma filadelfia positivo (Imc ph+) en fase crónica, acelerada o blástica en pacientes con resistencia o intolerancia al tratamiento previo.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes. En los ensayos clínicos de bosutinib, se produjo shock anafiláctico en menos del 0,2% de los pacientes tratados. No se recomienda la administración del bosutinib durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos. Lactancia.

Nuevas advertencias y precauciones

Advertencias y precauciones especiales de administración.
Anormalidades de la función hepática.

El tratamiento con bosutinib puede estar asociado con elevaciones en las transaminasas séricas (alt, ast).

En 2 estudios aleatorizados de fase 3 en pacientes con Imc ph+ de fc recientemente diagnosticada como en el estudio clínico de un solo grupo de fase 1/2 en pacientes con leucemia ph+ tratados con terapia previa, las elevaciones de transaminasas ocurrieron, por lo general, al inicio del curso de tratamiento; de los pacientes que presentaron elevaciones de transaminasas de cualquier grado, más del 80% presentó su primer evento dentro de los primeros 3 meses.

En estudios clínicos con pacientes con cáncer, elevaciones concurrentes en alt $\geq 3 \times$ Isn y la bilirrubina total superior a $2 \times$ Isn con el nivel de fosfatasa alcalina $< 2 \times$ Isn en 1 de cada 1209 ($< 0,1\%$) pacientes con datos de laboratorio disponibles de estudios clínicos de bosutinib. Estos resultados se observaron en un estudio de bosutinib en combinación con letrozol.

Los pacientes que reciben bosutinib deben realizarse pruebas de función hepática mensuales durante los primeros 3 meses de tratamiento, o según indicación clínica. Los pacientes con elevaciones de transaminasas pueden controlarse mediante la suspensión temporaria de la administración del bosutinib, la reducción de la dosis y/o la interrupción del tratamiento con bosutinib.

Diarrea/vómitos.

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El tratamiento con bosutinib puede estar asociado a eventos de diarrea y vómitos. Los pacientes que presenten estos eventos se deben controlar mediante tratamientos estándares, incluidos los medicamentos antidiarreicos y/o el reemplazo de líquidos. Además, estos eventos también pueden controlarse mediante la suspensión temporaria de la administración de bosutinib, la reducción de la dosis y/o la interrupción del tratamiento con bosutinib.

Mielosupresión.

El tratamiento con bosutinib puede estar asociado a la mielosupresión, definida como anemia, neutropenia y trombocitopenia.

A los pacientes con leucemia ph+ que realizaron un tratamiento previo y que reciben bosutinib, se les debe realizar un hemograma por semana durante el primer mes y, a partir de ahí, mensualmente o según indicación clínica.

Para aquellos pacientes con lmc ph+ de fc recientemente diagnosticada, los hemogramas deben realizarse mensualmente durante los primeros 3 meses de tratamiento, o según indicación clínica.

La mielosupresión se puede controlar mediante la suspensión temporaria de la administración de bosutinib, la reducción de la dosis y/o la interrupción del tratamiento con bosutinib.

Retención de líquidos.

El tratamiento con bosutinib puede estar asociado a la retención de líquidos, que incluye los derrames pericardial y pleural y los edemas pulmonar y/o periférico. Los pacientes deben monitorearse y controlarse mediante tratamientos estándares. Además, estos eventos también pueden controlarse mediante la suspensión temporaria de la administración de bosutinib, la reducción de la dosis y/o la interrupción del tratamiento con bosutinib.

Deterioro hepático.

La exposición al bosutinib aumenta en pacientes con función hepática deteriorada. Se recomienda una dosis inicial más baja para los pacientes con deterioro hepático de leve a severo (en el periodo inicial).

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Disfunción renal.

Se ha observado una disminución en el tiempo de la tasa de filtración glomerular estimada (tfge) en pacientes que reciben tratamiento con bosutinib.

Entre los 247 pacientes con lmc de fc tratado por lo menos por 3 meses, la disminución media desde la línea base en tfge a los 3 meses fue de 4.9 ml/min/1.73 m². Entre los 216 pacientes tratados por al menos 12 meses, la disminución media de la línea base en tgfe a los 12 meses fue 11.1 ml/min/1.73 m².

Entre los 429 pacientes con tipos de leucemia ph+ tratados durante al menos 3 meses en el ensayo clínico de un solo grupo de fase 1/2, la mediana de la disminución con respecto al valor inicial de la tfge a los 3 meses fue de 5,29 ml/min/1,73 m². Entre los 167 pacientes tratados durante al menos 48 meses, la mediana de la disminución con respecto al valor inicial de la tfge a los 48 meses fue de 10.51 ml/min/1,73 m². Monitoree a los pacientes para controlar su función renal en el periodo inicial y durante el tratamiento con bosutinib, y preste atención especial a aquellos pacientes con compromiso renal preexistente o factores de riesgo de la disfunción renal.

En un estudio de deterioro renal, las exposiciones al bosutinib aumentaron en pacientes con deterioro renal moderado o severo. Se recomienda una reducción en la dosis para los pacientes con deterioro renal moderado o severo.

Reactivación de la hepatitis b.

Se ha reportado reactivación de la hepatitis b en pacientes que son portadores crónicos de este virus que reciban otros inhibidores de la tirosin quinasa (bcr-abl) del punto de ruptura de la región de grupo-abelson. Algunos casos resultaron en falla hepática aguda o hepatitis fulminante resultante en transfusión de hígado o en un desenlace fatal.

Las pruebas para la infección por el virus de la hepatitis b (hbv) deben ser consideradas en pacientes que inicien el tratamiento con bosutinib. Los expertos en daño hepático y en el tratamiento de la hepatitis b deben ser consultados en pacientes con serología positiva de hepatitis b (incluyendo aquellos con la enfermedad activa) y para pacientes que se muestren como positivo para infección por hbv durante el tratamiento. Los portadores de hbv que requieran tratamiento con bosutinib deben ser monitoreados constantemente por signos y síntomas de infección activa por hbv a través de la terapia y varios meses después de finalizada la terapia.

Inhibidores del citocromo p-450 (cyp)3a.

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La exposición al bosutinib puede aumentarse cuando se lo administra de manera concomitante con inhibidores de cyp3a. Evite la administración concomitante de inhibidores de cyp3a potentes o moderados.

Inductores de cyp3a

La exposición al bosutinib disminuye cuando se lo administra de manera concomitante con inductores de cyp3a. Evite la administración concomitante de inductores de cyp3a potentes o moderados.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020002345 emitido mediante Acta No. 25 de 2019 numeral 3.1.9.10, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de dosificación
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto versión CDSv.16.0 del 08-02-2019
- Información para prescribir versión CDSv.16.0 del 08-02-2019

Nueva dosificación

Posología y método de administración.

La dosis recomendada de bosutinib es de 500 mg por vía oral una vez al día con alimentos. En los ensayos clínicos, el tratamiento con bosutinib continuó hasta la progresión de la enfermedad o hasta que el paciente ya no lo toleró.

Si el paciente olvida una dosis (por más de 12 horas), no debe tomar una dosis adicional, sino que debe tomar la dosis prescrita habitual al día siguiente.

Ajustes de la dosis.

En el ensayo clínico de un solo grupo de fase 1/2 de pacientes adultos con leucemia Ph+ que presentaron resistencia o intolerancia a tratamientos previos, se permitió un aumento escalonado de la dosis a 600 mg una vez al día, junto con alimentos (Tabla 1).

Acta No. 18 de 2020 SEM

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 1. Criterios para el Aumento Escalonado de la Dosis.

Indicación	Circunstancias para el aumento escalonado de la dosis
Pacientes adultos con LMC Ph+ en fase crónica, acelerada o blástica con resistencia o intolerancia a tratamientos previos.	- Fracaso en lograr una respuesta hematológica completa (RHC) luego de un mínimo de 8 semanas de tratamiento. - Fracaso en lograr una respuesta citogenética completa (RCgC) luego de un mínimo de 12 semanas de tratamiento. - Pacientes que no presentaron reacciones adversas severas (de Grado 3 o mayores).

Ajustes en la dosis en caso de reacciones adversas.

Ajustes de dosis en función de reacciones adversas no hematológicas.

Transaminasas hepáticas elevadas: Si se producen elevaciones en las transaminasas hepáticas $>5 \times$ límite superior normal (LSN), se debe interrumpir el tratamiento con bosutinib hasta la recuperación a $\leq 2,5 \times$ LSN y puede retomarse en dosis de 400 mg una vez por día a partir de entonces. Si la recuperación toma más de 4 semanas, se debe considerar la interrupción del tratamiento con bosutinib. Si se producen elevaciones en las transaminasas $\geq 3 \times$ LSN de manera concurrente con elevaciones en la bilirrubina $>2 \times$ LSN y niveles de fosfatasa alcalina $<2 \times$ LSN, se debe interrumpir el tratamiento con bosutinib.

Diarrea: Para diarrea de grado 3 o 4a, (incremento ≥ 7 heces/día con respecto al periodo inicial/pretratamiento), se debe interrumpir el tratamiento con bosutinib y puede reanudarse con 400 mg una vez por día tras la recuperación al grado ≤ 1 .

Si se desarrolla otra toxicidad no hematológica moderada o severa de importancia clínica, se debe interrumpir el tratamiento con bosutinib, y puede retomarse con una dosis diaria de 100 mg una vez por día luego de que la toxicidad se haya resuelto. Si fuera clínicamente apropiado, se debe considerar volver a aumentar de manera escalonada la dosis a 500 mg una vez por día.

Ajustes de la dosis en función de reacciones adversas hematológicas.

Se recomienda reducir las dosis en casos de trombocitopenia y neutropenia severa o persistente según se describe a continuación. En caso de toxicidades hematológicas

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



(neutropenia, trombocitopenia) que no están relacionadas con la leucemia subyacente, es posible que sea necesario interrumpir y/o reducir las dosis (Tabla 2).

Tabla 2. Ajustes de la Dosis en caso de Neutropenia y Trombocitopenia.

ANC ^a <1,0 × 10 ⁹ /L y/o Plaquetas <50 × 10 ⁹ /L	Suspenda el tratamiento con bosutinib hasta que el ANC ≥1,0 × 10⁹/L y las plaquetas ≥50 × 10⁹/L. Reanude el tratamiento con bosutinib a la misma dosis si se produce la recuperación en el plazo de 2 semanas. Si estos recuentos sanguíneos permanecen bajos durante >2 semanas, reduzca la dosis en 100 mg y reanude el tratamiento. Si vuelve a presentarse alguna de estas citopenias, reduzca la dosis en 100 mg y retome el tratamiento. Se han usado dosis menores a 300 mg/día, sin embargo no se ha establecido la eficacia de estas.
---	---

^a Recuento absoluto de neutrófilos

Población pediátrica.

No se ha evaluado la seguridad y la eficacia de bosutinib en pacientes menores de 18 años. No hay datos disponibles.

Administración en pacientes con deterioro hepático.

En pacientes con deterioro hepático leve, moderado y severo preexistente, la dosis recomendada de bosutinib es de 200 mg por día. No hay información clínica para la eficacia a una dosis de 200 mg una vez al día en pacientes con deterioro hepático y LMC. Sin embargo, según el modelo farmacocinético, se pronostica que una dosis diaria de 200 mg en pacientes con deterioro hepático leve, moderado o severo (Clase Child-Pugh A, B o C respectivamente) dará como resultado un área bajo la curva (ABC) de concentración similar al ABC observada en pacientes con función hepática normal que reciben 500 mg por día.

Administración a pacientes con deterioro renal.

Fase Crónica recién diagnosticada Ph + CML.

En pacientes con deterioro renal moderado (eliminación de creatinina [CrCl] de 30 a <50 mL/min, calculada con la fórmula de Cockcroft-Gault), la dosis recomendada de bosutinib es de 300 mg por día con alimentos.

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En pacientes con deterioro renal severo ($\text{CrCl} < 30 \text{ mL/min}$, calculada con la fórmula de Cockcroft-Gault), la dosis recomendada de bosutinib es de 300 mg por día con alimentos.

El aumento escalonado de la dosis hasta llegar a 500 mg una vez por día con alimentos para pacientes con deterioro renal moderado o a 400 mg una vez por día con alimentos para pacientes con deterioro renal severo debe considerarse siempre y cuando los pacientes no presenten reacciones adversas moderadas persistentes y si ellos no alcanzan una respuesta hematológica, citogenética o molecular adecuada.

LMC Ph+ en Fase Crónica, acelerada o blástica con resistencia o intolerancia a terapia previa.

En pacientes con deterioro renal moderado (CrCL entre 30 a 50 mL/min calculada con la fórmula de Cockcroft-Gaut) la dosis recomendada para bosutinib es 400 mg por día con alimentos.

En pacientes con deterioro renal severo ($\text{CrCL} < 30$ a 50 mL/min calculada con la fórmula de Cockcroft-Gaut) la dosis recomendada para bosutinib es 300 mg por día con alimentos.

El escalonamiento a una dosis de 500 mg por día con alimentos para pacientes con deterioro renal moderado o de 400 mg una vez al día con alimentos para pacientes con deterioro renal severo debe ser considerada si ellos no experimentan reacciones adversas severas o moderadas de manera persistente y si ellos no alcanzan una respuesta hematológica, citogenética o molecular adecuada.

Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias y precauciones especiales de administración.

Anormalidades de la función hepática.

El tratamiento con bosutinib puede estar asociado con elevaciones en las transaminasas séricas (ALT, AST).

En 2 estudios aleatorizados de fase 3 en pacientes con LMC Ph+ de FC recientemente diagnosticada como en el estudio clínico de un solo grupo de fase 1/2 en pacientes con leucemia Ph+ tratados con terapia previa, las elevaciones de transaminasas ocurrieron, por lo general, al inicio del curso de tratamiento; de los pacientes que presentaron elevaciones

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de transaminasas de cualquier grado, más del 80% presentó su primer evento dentro de los primeros 3 meses.

En estudios clínicos con pacientes con cáncer, se presentaron elevaciones concurrentes en ALT o AST $\geq 3 \times$ LSN y la bilirrubina total superior a $2 \times$ LSN con el nivel de fosfatasa alcalina $< 2 \times$ LSN en 1 de cada 1611 ($< 0,1\%$) pacientes con datos de laboratorio disponibles de estudios clínicos de bosutinib. Estos resultados se observaron en un estudio de cáncer de mama de bosutinib en combinación con letrozol.

Los pacientes que reciben bosutinib deben realizarse pruebas de función hepática mensuales durante los primeros 3 meses de tratamiento, o según indicación clínica. Los pacientes con elevaciones de transaminasas pueden controlarse mediante la suspensión temporaria de la administración del bosutinib, la reducción de la dosis y/o la interrupción del tratamiento con bosutinib.

Diarrea / vómitos.

El tratamiento con bosutinib puede estar asociado a eventos de diarrea y vómitos. Los pacientes que presenten estos eventos se deben controlar mediante tratamientos estándares, incluidos los medicamentos antidiarreicos y/o el reemplazo de líquidos. Además, estos eventos también pueden controlarse mediante la suspensión temporaria de la administración de bosutinib, la reducción de la dosis y/o la interrupción del tratamiento con bosutinib.

Mielosupresión.

El tratamiento con bosutinib puede estar asociado a la mielosupresión, definida como anemia, neutropenia y trombocitopenia.

A los pacientes con leucemia Ph+ que realizaron un tratamiento previo y que reciben bosutinib, se les debe realizar un hemograma por semana durante el primer mes y, a partir de ahí, mensualmente o según indicación clínica.

Para aquellos pacientes con LMC Ph+ de FC recientemente diagnosticada, los hemogramas deben realizarse mensualmente durante los primeros 3 meses de tratamiento, o según indicación clínica.

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La mielosupresión se puede controlar mediante la suspensión temporaria de la administración de bosutinib, la reducción de la dosis y/o la interrupción del tratamiento con bosutinib.

Retención de líquidos.

El tratamiento con bosutinib puede estar asociado a la retención de líquidos, que incluye los derrames pericardial y pleural y los edemas pulmonar y/o periférico.

Los pacientes deben monitorearse y controlarse mediante tratamientos estándares. Además, estos eventos también pueden controlarse mediante la suspensión temporaria de la administración de bosutinib, la reducción de la dosis y/o la interrupción del tratamiento con bosutinib.

Deterioro hepático.

La exposición al bosutinib aumenta en pacientes con función hepática deteriorada. Se recomienda una dosis inicial más baja para los pacientes con deterioro hepático de leve a severo (en el periodo inicial).

Disfunción renal.

Se ha observado una disminución en el tiempo de la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) en pacientes que reciben tratamiento con bosutinib.

Entre los 247 pacientes con LMC de FC tratado por lo menos por 3 meses, la disminución mediana desde la línea base en TFGe a los 3 meses fue de 4.9 ml/min/1.73 m². Entre los 216 pacientes tratados por al menos 12 meses, la disminución media de la línea base en TFGe a los 12 meses fue 11.1 ml/min/1.73 m².

Entre los 429 pacientes con tipos de leucemia Ph⁺ tratados durante al menos 3 meses en el ensayo clínico de un solo grupo de Fase 1/2, la mediana de la disminución con respecto al valor inicial de la TFGe a los 3 meses fue de 5,29 mL/min/1,73 m². Entre los 167 pacientes tratados durante al menos 48 meses, la mediana de la disminución con respecto al valor inicial de la TFGe a los 48 meses fue de 10.51 mL/min/1,73 m². Monitoree a los pacientes para controlar su función renal en el periodo inicial y durante el tratamiento con bosutinib, y preste atención especial a aquellos pacientes con compromiso renal preexistente o factores de riesgo de la disfunción renal.

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En un estudio de deterioro renal, las exposiciones al bosutinib aumentaron en pacientes con deterioro renal moderado o severo. Se recomienda una reducción en la dosis para los pacientes con deterioro renal moderado o severo.

Reactivación de la hepatitis B.

Se ha reportado reactivación de la hepatitis B en pacientes que son portadores crónicos de este virus que reciban otros inhibidores de la tirosin quinasa (BCR-ABL) del punto de ruptura de la región de grupo-Abelson. Algunos casos resultaron en falla hepática aguda o hepatitis fulminante resultante en transfusión de hígado o en un desenlace fatal.

Las pruebas para la infección por el virus de la hepatitis B (HBV) deben ser consideradas en pacientes que inicien el tratamiento con bosutinib. Los Expertos en daño hepático y en el tratamiento de la hepatitis B deben ser consultados en pacientes con serología positiva de hepatitis B (incluyendo aquellos con la enfermedad activa) y para pacientes que se muestren como positivo para infección por HBV durante el tratamiento. Los portadores de HBV que requieran tratamiento con bosutinib deben ser monitoreados constantemente por signos y síntomas de infección activa por HBV a través de la terapia y varios meses después de finalizada la terapia.

Inhibidores del citocromo P-450 (CYP)3A.

La exposición al bosutinib puede aumentarse cuando se lo administra de manera concomitante con inhibidores de CYP3A. Evite la administración concomitante de inhibidores de CYP3A potentes o moderados.

Inductores de CYP3A.

La exposición al bosutinib disminuye cuando se lo administra de manera concomitante con inductores de CYP3A. Evite la administración concomitante de inductores de CYP3A potentes o moderados.

Nuevas reacciones adversas

Perfil de seguridad.

Estudio de Bosutinib 500 mg.

LMC Ph+ de Fase Crónica (FC) recientemente diagnosticada.

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los datos descritos a continuación reflejan la exposición al bosutinib 500 mg en 248 pacientes de un estudio clínico aleatorizado de fase 3 en pacientes recientemente diagnosticados con LMC Ph+ de FC. Los pacientes del grupo de tratamiento con bosutinib recibieron una mediana de 1655 dosis durante una mediana de 55.4 meses (rango: 0,03 a 75.7 meses), la mediana de la intensidad de la dosis fue de 467 mg/día.

Las reacciones adversas de cualquier grado de toxicidad informadas para $\geq 20\%$ de los pacientes del grupo de bosutinib fueron diarrea (70,2% de los pacientes), náuseas (35,0%), vómitos (34,6%), aumento del nivel de ALT (34,2%), trombocitopenia (33,0%), dolor abdominal (30,6%), anemia (28,2%), incremento en el nivel de AST (28,2%), y erupciones (27,8%).

Las reacciones adversas grado 3 o 4 reportadas para $\geq 10\%$ de los pacientes en el grupo de bosutinib fueron aumento de nivel de ALT (19,4% de los pacientes), trombocitopenia (13,7%), incremento de lipasa (12,5%), y diarrea (12,1%).

La mediana de tiempo de la aparición de diarrea (todos los grados) en el grupo de bosutinib del estudio clínico aleatorizado de fase 3 fue de 3 días, y la mediana de la duración de un evento fue de 3 días. Entre los pacientes que experimentaron diarrea, la mediana de episodios de diarrea por paciente durante el tratamiento con Bosulif fue 3 (rango 1-88). El tiempo promedio para la aparición de las elevaciones de ALT o AST (de todos los grados) observados en pacientes recientemente diagnosticados con LMC Ph+ de FC en el estudio fue de 29 días y la duración promedio de un evento fue de 19 días y 15 días, respectivamente.

En el grupo de bosutinib del estudio clínico aleatorizado de fase 3 de pacientes recientemente diagnosticados con LMC Ph+ de FC, 2 pacientes (0,8%) presentaron un intervalo QTcF (intervalo QT corregido con el método de Fridericia) mayor de 500 ms en el grupo de bosutinib.

En este estudio clínico, no se incluyó a pacientes con enfermedad cardiovascular importante o no controlada incluida la prolongación del intervalo QT.

Se han realizado 2 informes de shock anafiláctico en el estudio sobre LMC Ph+ de FC recientemente diagnosticada de fase 3. Se interrumpió el tratamiento con bosutinib en ambos pacientes, y los eventos se resolvieron con tratamiento sintomático. Un evento ocurrió el primer día de la administración de bosutinib, y el otro se produjo el primer día de la reanudación del tratamiento con bosutinib luego de una interrupción de la dosis de, aproximadamente, 4 semanas.

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



LMC Ph+ en Fase Crónica (FC), Fase Acelerada (FA) y Fase Blástica (FB) con Resistencia o Intolerancia al imatinib.

En el estudio clínico en fase 1/2 de un solo grupo, se inscribieron pacientes con leucemia mieloide crónica (LMC) Ph+ en fase crónica, acelerada o blástica o con leucemia linfoblástica aguda (LLA) Ph+ con resistencia o intolerancia a tratamientos anteriores. La población de seguridad (que recibió, al menos, 1 dosis de bosutinib) incluía 570 pacientes. Dentro de la población de seguridad, los 284 pacientes con LMC Ph+ de FC resistentes o intolerantes al imatinib tuvieron una mediana de duración del tratamiento con bosutinib de 26 meses, y la mediana de la intensidad de la dosis fue de 442 mg/día. Hubo 119 pacientes con LMC Ph+ de

FC que tenían resistencia o intolerancia a ≥ 2 inhibidores de tirosina quinasa (TKI, incluidos imatinib, dasatinib y/o nilotinib), cuya mediana de duración del tratamiento con bosutinib fue de 9 meses y cuya mediana de la intensidad de la dosis fue de 442 mg/día. Hubo 167 pacientes con LMC Ph+ de FA, LMC Ph+ de FB o LLA que tenían resistencia o intolerancia, al menos, al imatinib y cuya mediana de duración del tratamiento con bosutinib fue de 10 meses, 3 meses y 1 mes, respectivamente. La mediana de las intensidades de la dosis fueron de 425 mg/día, 456 mg/día y 475 mg/día, en las cohortes de LMC de FA, LMC de FB y LLA Ph+, respectivamente.

Después de un mínimo de 48 meses de seguimiento, las reacciones adversas de cualquier grado de toxicidad reportadas para $\geq 20\%$ de los pacientes en la población de seguridad de fase 1/2 fueron diarrea (82%), náuseas (47%), trombocitopenia (41%), vómitos (39%), erupciones (34%), anemia (31%), pirexia (29%), dolor abdominal (25%), fatiga (24%), tos (22%), y dolor de cabeza (21%).

En el estudio de fase 1/2 de un solo grupo en pacientes con Leucemia Ph+ que fueron resistentes o intolerantes a la terapia previa, el tiempo promedio de aparición para diarrea (todos los grados) fue de 2 días, y la mediana de duración de un evento fue 2 días. Entre los pacientes que experimentaron diarrea, la mediana de episodios de diarrea por paciente durante el tratamiento con bosulif fue de 3 (rango 1-268). Basado en las reacciones adversas reportadas, la mediana de tiempo de la aparición de elevaciones tanto de ALT como de AST fue de 29 y 30 días, respectivamente, y la mediana de duración fue de 18 días y 18 días, respectivamente.

En el estudio de fase 1/2 de un solo grupo en pacientes con Leucemia Ph+ que eran resistentes o intolerantes a la terapia previa, 1 paciente (0,2%) presentó un intervalo QTcF (intervalo QT corregido con el método de Fridericia) mayor de 500 ms. Los pacientes con

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



enfermedad cardiovascular importante o no controlada, incluida la prolongación del intervalo QT, estaban excluidos de este estudio clínico por los criterios del protocolo.

En la Tabla 3 se identifican las reacciones adversas informadas para $\geq 10\%$ de los pacientes, para todos los grados y el porcentaje para las reacciones de Grados 3 o 4 para la población de seguridad de fase 1/2.

Tabla 3. Cantidad (en %) de Pacientes que Informaron $\geq 10\%$ de Reacciones Adversas por Todos los Grados y Grados 3 o 4 para la Población de Seguridad de Fase 1/2 con CML que fueron resistentes o intolerantes a la terapia previa

Clasificación Órgano-Sistema Término preferido	LMC de FC Resistente o Intolerante al Imatinib N=284		LMC de FC Resistente o Intolerante a ≥ 2 TKI N=119		LMC de FA, LMC de FB, LLA Ph+ N= 167	
	Todos los grados n (%)	Grado 3/4 n (%)	Todos los grados n (%)	Grado 3/4 n (%)	Todos los grados n (%)	Grado 3/4 n (%)
Cualquier evento Adverso	283 (99.6)	197 (69.3)	119 (100)	73 (61.3)	164 (98.2)	128 (76.6)
Infecciones e infestaciones						
Infección de tracto respiratorio ^b	41 (14.4)	1 (<1)	18 (15.1)	1 (<1)	15 (8.9)	0
Nasofaringitis	38 (13.3)	0	13 (10.9)	0	8 (4.7)	0
Trastornos de la sangre y Sistema linfático						
Trombocitopenia ^c	118 (41.5)	72 (25.3)	45 (37.8)	31 (26.0)	73 (43.7)	64 (38.3)
Anemia ^d	83 (29.2)	38 (13.3)	24 (20.1)	8 (6.7)	65 (38.9)	43 (25.7)

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 3. Cantidad (en %) de Pacientes que Informaron $\geq 10\%$ de Reacciones Adversas por Todos los Grados y Grados 3 o 4 para la Población de Seguridad de Fase $\frac{1}{2}$ con CML que fueron resistentes o intolerantes a la terapia previa

Clasificación Órgano-Sistema Término preferido	LMC de FC Resistente o Intolerante al Imatinib N=284		LMC de FC Resistente o Intolerante a ≥ 2 TKI N=119		LMC de FA, LMC de FB, LLA Ph+ N= 167	
	Todos los grados n (%)	Grado 3/4 n (%)	Todos los grados n (%)	Grado 3/4 n (%)	Todos los grados n (%)	Grado 3/4 n (%)
Neutropenia ^a	46 (16.1)	28 (9.8)	25 (21.0)	19 (15.9)	36 (21.5)	33 (19.7)
Leucopenia ^a	37 (13.0)	15 (5.2)	5 (4.2)	1 (<1)	25 (14.9)	20 (11.9)
Trastornos de nutrición y metabolismo						
Apetito disminuido	42 (14.7)	2 (<1)	15 (12.6)	1 (<1)	20 (11.9)	0
Trastornos del sistema nervioso						
Cefalea	53 (18.6)	0	32 (26.8)	4 (3.3)	31 (18.5)	7 (4.1)
Mareos	25 (8.8)	0	18 (15.1)	0	21 (12.5)	1 (<1)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos						
Tos ^a	65 (22.8)	0	25 (21.0)	0	33 (19.7)	0
Disnea	34 (11.9)	5 (1.7)	14 (11.7)	2 (1.6)	32 (19.1)	9 (5.3)
Efusión pleural	30 (10.5)	9 (3.1)	20 (16.8)	6 (5.0)	15 (8.9)	7 (4.1)
Trastornos gastrointestinales						
Diarrea	243 (85.5)	27 (9.5)	99 (83.1)	11 (9.2)	123 (73.6)	7 (4.1)
Nausea	131 (46.1)	5 (1.7)	57 (47.8)	1 (<1)	80 (47.9)	3 (1.7)
Vómito	106 (37.3)	11 (3.8)	45 (37.8)	1 (<1)	72 (43.1)	6 (3.5)
Dolor abdominal ^a	127 (44.7)	7 (2.4)	43 (36.1)	1 (<1)	49 (29.3)	9 (5.3)
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo						
Erupción ^h	106 (37.3)	26 (9.1)	36 (30.2)	5 (4.2)	52 (31.1)	8 (4.7)
Prurito	27 (9.5)	2 (<1)	20 (16.8)	1 (<1)	10 (5.9)	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo						
Artralgia	47 (16.5)	3 (1.0)	21 (17.6)	1 (<1)	23 (13.7)	1 (<1)
Dolor en la espalda	38 (13.3)	1 (<1)	14 (11.7)	3 (2.5)	16 (9.5)	3 (1.7)
Trastornos generales y condiciones en el sitio de aplicación						
Pirexia	76 (26.7)	3 (1.0)	18 (15.1)	0	64 (38.3)	4 (2.3)
Fatiga ^a	78 (27.4)	5 (1.7)	27 (22.6)	2 (1.6)	35 (20.9)	8 (4.7)
Edema ^a	43 (15.1)	2 (<1)	16 (13.4)	0	28 (16.7)	1 (<1)
Astenia	42 (14.7)	7 (2.4)	9 (7.5)	0	20 (11.9)	1 (<1)
Investigaciones						
Incremento Alanina aminotransferasa	63 (22.1)	24 (8.4)	18 (15.1)	7 (5.8)	17 (10.1)	7 (4.1)
Incremento Aspartato aminotransferasa	56 (19.7)	11 (3.8)	9 (7.5)	3 (2.5)	17 (10.1)	5 (2.9)

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 3. Cantidad (en %) de Pacientes que Informaron $\geq 10\%$ de Reacciones Adversas por Todos los Grados y Grados 3 o 4 para la Población de Seguridad de Fase $\frac{1}{2}$ con CML que fueron resistentes o intolerantes a la terapia previa

Clasificación Órgano-Sistema Término preferido	LMC de FC Resistente o Intolerante al Imatinib N=284		LMC de FC Resistente o Intolerante a ≥ 2 TKI N=119		LMC de FA, LMC de FB, LLA Ph+ N= 167	
	Todos los grados n (%)	Grado 3/4 n (%)	Todos los grados n (%)	Grado 3/4 n (%)	Todos los grados n (%)	Grado 3/4 n (%)

*No incluido en CDS.

Abreviaturas: LLA = leucemia linfoblástica aguda; LMC de FA = leucemia mieloide crónica de fase acelerada; LMC de FB = leucemia mieloide crónica de fase blástica; LMC de FC = leucemia mieloide crónica de fase crónica; Ph+ = cromosoma Filadelfia positivo; TKI = Inhibidores de tirosina quinasa

* Totales para el No. De sujetos en un nivel más alto no son necesariamente la suma de aquellos en los niveles menores ya que un sujeto puede reportar 2 o más eventos adversos diferentes dentro de la categoría más alta. La COS para algunos términos preferidos no sigue la clasificación MedDRA. Las clasificaciones de los eventos adversos están basados en el MedDRA version 19.0

^a La infección de tracto respiratorio incluye los siguientes términos preferidos: Infección de vías respiratorias bajas, Infección de tracto respiratorio, infección viral del tracto respiratorio, infección del tracto respiratorio superior, infección viral del tracto respiratorio superior.

^b La trombocitopenia incluye los siguientes términos preferidos: Disminución en el conteo de plaquetas, trombocitopenia.

^c Anemia incluye los siguientes términos preferidos: Anemia, Disminución en la Hemoglobina.

^d Neutropenia incluye los siguientes términos preferidos: Neutropenia, Disminución en el conteo de Neutrófilos.

^e Leucopenia incluye los siguientes términos preferidos: Leucopenia, disminución del conteo de células blancas sanguíneas.

^f Dolor abdominal incluye los siguientes términos preferidos: Molestia abdominal, dolor Abdominal, Dolor abdominal inferior, Dolor abdominal superior, sensibilidad Abdominal, Dolor gastrointestinal.

^g Erupción incluye los siguientes términos preferidos: Erupción, Erupción generalizada, Erupción macular, Erupción maculopapular, Pápula eruptiva, Erupción con prurito.

^h Fatiga incluye los siguientes términos preferidos: Fatiga, Malestar.

ⁱ Edema incluye los siguientes términos preferidos: Edema facial, Edema localizado, Edema, Edema periférico.

Resumen tabulado de las reacciones adversas (Tabla 4).

Las siguientes reacciones adversas fueron informadas en sujetos de estudios clínicos de bosutinib. Representan una evaluación de los datos de eventos adversos a partir de 1521 sujetos que recibieron al menos 1 dosis de bosutinib como agente único para el tratamiento de LMC de FC recientemente diagnosticada, LMC resistente o intolerante a la terapia previa, de otras leucemias Ph+ y de tumores sólidos malignos avanzados. Estas reacciones adversas se presentan conforme a la clasificación por órganos y sistemas y la frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen como: muy comunes ($\geq 1/10$), comunes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco comunes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $1/1000$), muy raras ($< 1/10.000$), se desconoce (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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





Tabla 4. Reacciones Adversas del Bosutinib

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Muy comunes	Trombocitopenia (Incluyendo conteo de plaquetas disminuido, trombocitopenia), Anemia (Incluye anemia, disminución de la hemoglobina), Neutropenia (incluye neutropenia y disminución en el conteo de neutrófilos, Leucopenia (incluyendo leucopenia y disminución en el conteo de células blancas sanguíneas).
Poco comunes	neutropenia febril, granulocitopenia
Neoplasias Benignas, malignas y no especificadas (Incluyendo quistes y polipos)	
Poco Común	Síndrome de Lisis tumoral
Trastornos del sistema inmune	
Poco comunes	Shock anafiláctico, hipersensibilidad al medicamento.
Trastornos metabólicos y alimentarios	
Muy comunes	disminución del apetito
Comunes	Hiperpotasemia (incluyendo incremento en el potasio sérico, hiperpotasemia), hipofosfatemia (incluyendo incremento en el fósforo sérico, Hipofosfatemia), deshidratación.
Trastornos del sistema nervioso	
Muy comunes	Dolor de cabeza
Comunes	Disgeusia, mareos
Trastornos del oído y el laberinto	
Comunes	Tinnitus
Trastornos cardíacos	
Comunes	Derrame pericárdico. QT Electrocardiográfico prolongado(síndrome QT largo)
Poco comunes	Pericarditis
Trastornos vasculares	
Comunes	Hipertensión (Incluyendo aumento de la presión sanguínea, incremento de la presión sistólica, hipertensión esencial, crisis hipertensiva)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Muy comunes	Disnea
Comunes	Derrame pleural
Poco comunes	Edema pulmonar agudo, insuficiencia respiratoria, hipertensión pulmonar
Trastornos gastrointestinales	
Muy comunes	Diarrea, vómitos, dolor abdominal, (que incluye dolor en la parte alta del abdomen, dolor en la parte baja del abdomen, malestar abdominal, sensibilidad abdominal, dolor gastrointestinal), náuseas
Comunes	Gastritis, hemorragia gastrointestinal (incluyendo hemorragia anal, hemorragia gástrica, hemorragia intestinal, hemorragia gastrointestinal inferior, hemorragia rectal, hemorragia gastrointestinal alta.
Poco comunes	Pancreatitis aguda.
Trastornos hepato biliares	
Muy Comunes	Incremento Alanina aminotransferasa, incremento aspartato aminotransferasa
Comunes	Hepatotoxicidad (que incluye hepatitis, hepatitis tóxica, hepatotoxicidad , trastorno hepático), función hepática anormal (que incluye función hepática anormal, prueba de función hepática anormal, prueba de función hepática aumentada, incremento de transaminasas)
Poco comunes	lesión hepática
Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos	
Muy comunes	Erupción (que incluye erupción, erupción generalizada, erupción macular, erupción maculopapular, erupción papular, erupción pruriginosa).
Comunes	Urticaria, prurito, acné



Tabla 4. Reacciones Adversas del Bosutinib

Poco comunes	Eritema multiforme, erupción exfoliativa, erupción medicamentosa.
Frecuencia desconocida	Síndrome de Stevens- Johnson
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	
Muy comunes	Artralgia, dolor de espalda.
Comunes	mialgia
Trastornos renales y urinarios	
Comunes	insuficiencia renal aguda, insuficiencia renal, falla renal
Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración	
Muy comunes	Fatiga (que incluye fatiga, malestar), pirexia, edema (que incluye edema facial, edema localizado, edema, edema periférico),astenia.
Comunes	Dolor en el pecho (que incluye malestar en el pecho), dolor.
Investigaciones	
Muy comunes	Aumento de ALT, aumento de AST, aumento de lipasa (incluyendo Hiperlipasemia).
Comunes	Aumento de amilasa en sangre, aumento de GGT, aumento de fosfoquinasa creatina en sangre, aumento de bilirubina en sangre (incluyendo hiperbilirubinemia), electrocardiograma de intervalo QT prolongado (incluyendo síndrome de QT prolongado, taquicardia ventricular), aumento de creatinina en sangre.

ALT = alanina aminotransferasa; AST = aspartato aminotransferasa;

GGT = gamma-glutamyltransferasa.

Nota: Los términos preferidos entre paréntesis se agruparon para determinar una frecuencia más exacta.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora informa que ya se pronunció en Acta No. 15 de 2020 SEM, numeral 3.1.9.21.

3.1.9.11. NEO QUIPENYL®

Expediente : 57641
Radicado : 20191068873 / 20191233858
Fecha : 26/11/2019
Interesado : Sanofi Aventis de Colombia S.A

Composición: Cada tableta contiene 15 mg de Primaquina Base

Forma farmacéutica: Tableta

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Indicaciones:

Antipaludico, Antimalarico, Uso Especifico En Casos De Plasmodium Vivax Como Preventivo De Recidias.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a la primaquina.
- deficiencia severa de g6pd
- embarazo.
- no debe administrarse conjuntamente con quinacrina por incrementarse los riesgos de toxicidad

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019012024 emitido mediante Acta No. 17 de 2019 numeral 3.1.9.5, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de dosificación
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones

Nueva dosificación

Posología y administración

General

Se deben considerar las pautas oficiales sobre el uso adecuado de especialidades farmacéuticas antipalúdicas.

Primaquina se recomienda únicamente para la cura radical del paludismo por P. vivax y P. ovale, la prevención de la recidiva de paludismo por P. vivax y P. ovale o después de la finalización del tratamiento de supresión con fosfato de cloroquina en una zona donde P. vivax y P. ovale son endémicos.

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los pacientes que sufren un ataque de paludismo por *P. vivax* o *P. ovale* o que tienen glóbulos rojos parasitados deben recibir primero un ciclo de un esquizonticida hemático, que destruya rápidamente los parásitos eritrocitarios y termine el paroxismo. A continuación, debe administrarse el fosfato de primaquina con el fin de erradicar los parásitos exoeritrocitarios.

Cuando primaquina se utiliza para la prevención de los ataques primarios y las recidivas del paludismo por *Plasmodium vivax* o *Plasmodium ovale* en personas que han regresado a su hogar provenientes de zonas donde estas especies de plasmodios son endémicas, generalmente se inicia durante las últimas dos semanas del tratamiento con cloroquina u otro antipalúdico adecuado, o inmediatamente después de estos.

Adultos:

Pacientes adultos sin déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD):

Para pacientes que pesan hasta 70 kg:

- Para cepas de clima templado: 1 tableta de 15 mg (base de primaquina) al día durante 14 días.
- Para cepas de clima tropical, frecuentemente recidivantes: 2 tabletas de 15 mg (base de primaquina); es decir, 30 mg al día durante 14 días.

Para pacientes que pesan >70 kg:

Se debe utilizar una dosis de, al menos, 30 mg al día, independientemente de la cepa, para alcanzar una dosis total de 3,5 a 7 mg/kg durante 14 días.

Pacientes adultos con déficit de G6PD de leve a moderado:

0,75 mg/kg de base de primaquina una vez a la semana durante 8 semanas, que no supere una dosis unitaria de 45 mg.

Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos sin déficit de G6PD:

La dosis habitual es de 0,25 a 0,5 mg/kg/día durante 14 días hasta alcanzar una dosis total de 3,5 a 7 mg/kg.

NEO-QUIPENYL 15 mg tabletano es adecuado para niños que pesan menos de 15 kg o que no pueden tragar tabletas.

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La tableta puede fraccionarse en mitades iguales de 7,5 mg.

En la tabla a continuación se muestran los regímenes posológicos recomendados, de acuerdo con el peso de los niños, según los cálculos de la dosis total.

Peso del paciente	Cepas de clima templado Dosis diaria durante 14 días:	Cepas tropicales, frecuentemente recidivantes Dosis diaria durante 14 días:
15-29 kg	Mitad de una tableta	Mitad de una tableta
30-44 kg	1 tableta	1 tableta
45-59 kg	1 tableta	1,5 tabletas
≥60 kg	1 tableta	2 tabletas

Pacientes pediátricos con déficit de G6PD de leve a moderado:

0,75 mg/kg de base de primaquina una vez a la semana durante 8 semanas.

NEO-QUIPENYL 15 mg tabletano es adecuado para niños que pesan menos de 20 kg o que no pueden tragar tabletas.

Peso del paciente	Dosis semanal
20-29 kg	1 tableta
30-39 kg	1,5 tabletas
40-49 kg	2 tabletas
50-59 kg	2,5 tabletas
≥60 kg	3 tabletas

Pacientes de edad avanzada

No existen estudios específicos en los pacientes de edad avanzada. Debido a la mayor frecuencia de disminución de la función renal, hepática o cardíaca y de enfermedad concomitante u otra farmacoterapia en las personas de edad avanzada, es necesario monitorear la eficacia y las reacciones adversas.

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Deficiencia hepática

La eficacia y la seguridad de primaquina no se han evaluado en pacientes con deficiencia hepática. Primaquina se metaboliza en el hígado, donde se generan los metabolitos activos, y no se sabe si la eficacia podría resultar afectada en pacientes con deficiencia hepática. Si se administra primaquina a dichos pacientes, es necesario hacer un monitoreo de la eficacia y de reacciones adversas, en particular en pacientes con deficiencia hepática grave.

Deficiencia renal

La seguridad de primaquina después de dosis repetidas no se ha evaluado en pacientes con deficiencia renal. Si se administra primaquina a dichos pacientes, es necesario hacer un monitoreo de las reacciones adversas, en particular en pacientes con deficiencia renal grave.

Administración

Administración oral.

Tomar primaquina después de una comida puede reducir el dolor abdominal o los cólicos asociados a la ingesta del fármaco.

Nuevas contraindicaciones

- Hipersensibilidad a primaquina o a cualquiera de los ingredientes inactivos
- Déficit grave de G6PD
- Mujeres embarazadas
- No debe administrarse conjuntamente con quinacrina por incrementarse los riesgos de toxicidad

Nuevas precauciones o advertencias

Anemia hemolítica y déficit de G6PD:

- Debido al riesgo de anemia hemolítica en los pacientes con déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD), se debe hacer la prueba de G6PD antes de usar primaquina. Antes de iniciar el tratamiento, es aconsejable verificar si los pacientes presentan signos clínicos de anemia grave o analizar el nivel de hemoglobina, si es posible. En caso de anemia grave, la prueba de G6PD y el tratamiento con primaquina deben posponerse hasta la recuperación.

Acta No. 18 de 2020 SEM

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Debido a las limitaciones de las pruebas de G6PD, los médicos deben estar conscientes del riesgo residual de hemólisis, y se debe disponer del apoyo y seguimiento médicos adecuados para controlar el riesgo hemolítico.
- Se debe tener especial precaución en individuos con antecedentes personales o familiares de anemia hemolítica.
- En caso de déficit de G6PD de leve a moderado, la decisión de recetar primaquina debe basarse en una evaluación de los riesgos y beneficios del uso de primaquina; si se considera la administración de primaquina, el régimen posológico se deberá adaptar según corresponda y se requiere un monitoreo hematológico cuidadoso.
- Cuando se desconoce el estado de G6PD y no se dispone de pruebas de G6PD, la decisión de recetar primaquina debe basarse en una evaluación de los riesgos y beneficios del uso de primaquina. Se deben evaluar los factores de riesgo de déficit de G6PD o favismo; si se considera el tratamiento con primaquina, es posible que el régimen posológico deba adaptarse. Se debe verificar la hemoglobina y el hematocrito iniciales antes del tratamiento y se requiere un monitoreo hematológico cuidadoso (p. ej., el día 3 y 8). Se debe disponer del apoyo médico adecuado para controlar el riesgo hemolítico.
- En pacientes con G6PD normal, se recomienda realizar un examen de sangre de rutina, especialmente recuentos de glóbulos sanguíneos y determinaciones de hemoglobina durante el tratamiento.
- En todos los pacientes, se debe evitar la administración simultánea de agentes hemolíticos. Se debe advertir a los pacientes con respecto a que deben interrumpir el uso de primaquina de inmediato si surgen signos indicativos de anemia hemolítica (como oscurecimiento de la orina, piel pálida, dificultad para respirar, mareos y fatiga) y que se comuniquen con su profesional de atención médica de inmediato.

Metahemoglobinemia

Es posible que primaquina cause aumento transitorio en los niveles de metahemoglobina hasta el 10 % en pacientes sin factores de riesgo. La metahemoglobinemia puede ser grave en pacientes con déficit de la nicotinamida adenina dinucleótido (NADH)-metahemoglobina reductasa o tratados con fármacos que inducen metahemoglobinemia (como dapsona o sulfonamida). En estos casos, se requiere un monitoreo cuidadoso de la sangre.

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se debe aconsejar a todos los pacientes que busquen atención médica inmediata si surgen signos de metahemoglobinemia (como color azulado en los labios o las uñas).

Leucopenia

Se debe utilizar con precaución en pacientes con granulocitopenia establecida, como artritis reumatoide y lupus eritematoso, dado que primaquina puede causar leucopenia en esos pacientes.

Se debe evitar la administración concomitante de depresores de la médula ósea.

Interrumpir el uso de primaquina de inmediato si existe una disminución repentina del recuento de leucocitos.

Prolongación del intervalo QT

Debido al potencial de prolongación del intervalo QT, se recomienda precaución en pacientes con enfermedad cardíaca, antecedentes de disritmias ventriculares, hipomagnesemia o hipopotasemia no corregida, o bradicardia (<50 lpm) y, durante la administración concomitante de medicamentos que prolongan el intervalo QT (consulte las secciones 6, 9 y 10).

Genotipo CYP2D6 y fracaso del tratamiento

Según datos no clínicos, la actividad de primaquina probablemente dependa de la formación de metabolitos de CYP2D6. Por lo tanto, el polimorfismo de CYP2D6 posiblemente se asocie a variabilidad en la respuesta clínica a primaquina.

En escasos datos clínicos se informaron tasas más elevadas de fracaso del tratamiento en los pacientes con estado de metabolizadores lentos o intermedios de CYP2D6 que en los pacientes con estado de metabolizadores normales/rápidos. En caso de fracaso terapéutico, después de verificar el cumplimiento terapéutico por parte del paciente, es posible que sea útil que reconsidere el posible uso concomitante de inhibidores de CYP2D6 y que evalúe al paciente en cuanto a su estado de CYP2D6, si es factible. En el caso de los metabolizadores lentos de CYP2D6, se debe considerar el tratamiento alternativo.

Advertencias relacionadas a excipientes

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa (deficiencia de lactasa de Lapp o mala absorción de glucosa-galactosa) no deben tomar este medicamento.

REPRODUCCIÓN

EMBARAZO

No se ha establecido la seguridad de primaquina en el embarazo humano. Primaquina está contraindicada en mujeres embarazadas (incluso si la mujer embarazada tiene G6PD normal, es posible que el feto no).

Los datos preclínicos muestran un posible riesgo de genotoxicidad y una posible toxicidad para el desarrollo embrionario. Aunque no se han identificado consecuencias clínicas, los datos de seres humanos son escasos. Se debe informar el potencial de riesgo genotóxico a los pacientes. Los pacientes deben evitar el embarazo y se recomienda una anticoncepción adecuada durante el tratamiento y durante el periodo siguiente después del fin del tratamiento:

- En mujeres tratadas capaces de quedar embarazadas, hasta la finalización de 2 ciclos ovulatorios (es decir, hasta que hayan pasado 2 menstruaciones),
- En varones tratados cuyas parejas puedan quedar embarazadas, durante 3 meses.

LACTANCIA

Después de la administración de primaquina a mujeres que amamantaban a bebés con G6PD normal de más de 1 mes, se midió un nivel bajo de primaquina tanto en la leche como en el plasma del bebé (la dosis absorbida por el bebé estimada es de menos de 1 % de una dosis diaria de 0,5 mg/kg). Hay muy pocos datos de seguridad sobre lactantes.

Debido a la posibilidad de que primaquina o sus metabolitos produzcan reacciones adversas hematológicas graves en bebés lactantes, especialmente aquellos que pueden tener déficit de G6PD, se debe decidir si interrumpir la lactancia o diferir el tratamiento materno hasta el final de la lactancia.

FERTILIDAD

No existen datos sobre los seres humanos

Nuevas reacciones adversas

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se usa la siguiente clasificación de frecuencia del Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (Council for International Organizations of Medical Sciences, CIOMS):

Muy frecuente $\square$ 10 %; frecuente $\square$ 1 y $\square$ 10 %; poco frecuente $\square$ 0,1 y $\square$ 1 %; Rara $\square$ 0,01 y $\square$ 0,1 %; muy rara $\square$ 0,01 %; desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	<i>Frecuencia*</i>
Pérdida de hemoglobina (en pacientes sin déficit de G6PD)	Rara
Anemia hemolítica (en pacientes sin déficit de G6PD)	Rara
Metahemoglobinemia	Rara
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	
Mareos	Se desconoce
<i>Trastornos cardíacos</i>	
Prolongación del intervalo QT	Poco frecuente
Arritmia cardíaca	Se desconoce
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	
Dolor abdominal	Poco frecuente
Náuseas	Poco frecuente
Vómitos	Poco frecuente
Molestia epigástrica	Rara
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	
Prurito	Poco frecuente
Erupción	Rara

*Las frecuencias se calcularon en una muestra agrupada de estudios de 4132 pacientes sin déficit de G6PD

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Descripción de las reacciones adversas seleccionadas:

– Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

En pacientes con déficit de G6PD, la anemia hemolítica se produce con mucha frecuencia y puede ser grave o mortal en los pacientes con déficit grave de G6PD.

Los niveles de metahemoglobinemia son generalmente <10 %, pero la metahemoglobinemia puede ser grave en las personas con déficit de NADH metahemoglobina reductasa o en pacientes con otros factores de riesgo.

Se observó leucopenia en pacientes con artritis reumatoide o lupus eritematoso.

- Trastornos gastrointestinales:

Los síntomas a menudo se alivian tomando el fármaco a la hora de la comida.

- Trastornos cardíacos:

La arritmia cardíaca y la prolongación del intervalo QT se producen principalmente con dosis más altas.

Población pediátrica

El perfil de seguridad en niños >4 años de edad es similar al de los adultos, con la excepción de una mayor frecuencia de trastornos gastrointestinales.

Nuevas interacciones

Interacciones farmacodinámicas

- El uso concomitante de quinacrina (mepacrina) y primaquina está contraindicado, ya que se observó un aumento de la toxicidad cuando se usó quinacrina con primaquina, otra 8-aminoquinolina
- Se debe evitar la administración simultánea de agentes hemolíticos o fármacos que induzcan la metahemoglobinemia. Si la asociación no puede evitarse, se requiere un monitoreo cuidadoso de la sangre.

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Se aconseja precaución si se utiliza primaquina de forma concomitante con otros fármacos que prolongan el intervalo QT como los antiarrítmicos de clase IA y III, algunos antidepresivos tricíclicos, algunos antipsicóticos, algunos antiinfecciosos, algunos antipalúdicos, especialmente halofantrina, algunos antiparasitarios (pentamidina).

-

Interacciones farmacocinéticas:

Efecto de otros agentes en primaquina:

- Se aconseja tener precaución en caso de uso concomitante con inhibidores potentes de CYP2D6 (como los ISRS), ya que podrían afectar la formación de metabolitos activos de primaquina.
- La exposición a primaquina aumentó ligeramente después de la administración concomitante con inhibidores leves a moderados de CYP2D6 (como cloroquina o artesunato de pironaridina) o con inhibidores leves a moderados de CYP3A (como dihidroartemisinina-piperaquina o jugo de toronja o pomelo), sin indicios de importancia clínica.
- La farmacocinética de primaquina no resultó significativamente afectada en presencia de mefloquina, artemetero o quinina.

Efecto de primaquina en otros fármacos:

Primaquina inhibe CYP1A2, con lo cual posiblemente cause un aumento de la exposición a los sustratos de CYP1A2, como duloxetine, alosetrón, teofilina y tizanidina. Dado que los datos son escasos, no se pueden hacer predicciones sobre la medida del efecto en los parámetros de farmacocinética de los fármacos metabolizados por CYP1A2. Se recomienda precaución (es decir, monitoreo de reacciones adversas) cuando se administren sustratos de CYP1A2 de manera concomitante.

- Se desconoce el efecto de primaquina en la farmacocinética de los sustratos de la gp-P in vivo. Sin embargo, observaciones in vitro indican que primaquina inhibe la gp-P. Por lo tanto, existe el potencial de aumento de las concentraciones de sustratos de la gp-P. Se recomienda precaución (es decir, monitoreo de reacciones adversas) cuando se administran concomitantemente sustratos de la gp-P que tienen un índice terapéutico estrecho, como digoxina y dabigatrán.

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- La administración concomitante de primaquina con antipalúdicos (cloroquina, mefloquina, artemetero o dihidroartemisinina-piperaquina y pironaridina-artesunato), etinil-estradiol/levonorgestrel o paracetamol no tiene ningún efecto relevante en la farmacocinética

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 17 de 2019 numeral 3.1.9.5, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos:

Nueva dosificación

Posología y administración

General

Se deben considerar las pautas oficiales sobre el uso adecuado de especialidades farmacéuticas antipalúdicas.

Primaquina se recomienda únicamente para la cura radical del paludismo por P. vivax y P. ovale, la prevención de la recidiva de paludismo por P. vivax y P. ovale o después de la finalización del tratamiento de supresión con fosfato de cloroquina en una zona donde P. vivax y P. ovale son endémicos.

Los pacientes que sufren un ataque de paludismo por P. vivax o P. ovale o que tienen glóbulos rojos parasitados deben recibir primero un ciclo de un esquizonticida hemático, que destruya rápidamente los parásitos eritrocitarios y termine el paroxismo. A continuación, debe administrarse el fosfato de primaquina con el fin de erradicar los parásitos exoeritrocitarios.

Cuando primaquina se utiliza para la prevención de los ataques primarios y las recidivas del paludismo por Plasmodium vivax o Plasmodium ovale en personas que han regresado a su hogar provenientes de zonas donde estas especies de plasmodios son endémicas, generalmente se inicia durante las últimas dos semanas del tratamiento con cloroquina u otro antipalúdico adecuado, o inmediatamente después de estos.

Adultos:

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Pacientes adultos sin déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD):
Para pacientes que pesan hasta 70 kg:

- Para cepas de clima templado: 1 tableta de 15 mg (base de primaquina) al día durante 14 días.
- Para cepas de clima tropical, frecuentemente recidivantes: 2 tabletas de 15 mg (base de primaquina); es decir, 30 mg al día durante 14 días.

Para pacientes que pesan >70 kg:

Se debe utilizar una dosis de, al menos, 30 mg al día, independientemente de la cepa, para alcanzar una dosis total de 3,5 a 7 mg/kg durante 14 días.

Pacientes adultos con déficit de G6PD de leve a moderado:

0,75 mg/kg de base de primaquina una vez a la semana durante 8 semanas, que no supere una dosis unitaria de 45 mg.

Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos sin déficit de G6PD:

La dosis habitual es de 0,25 a 0,5 mg/kg/día durante 14 días hasta alcanzar una dosis total de 3,5 a 7 mg/kg.

NEO-QUIPENYL 15 mg tabletano es adecuado para niños que pesan menos de 15 kg o que no pueden tragar tabletas.

La tableta puede fraccionarse en mitades iguales de 7,5 mg.

En la tabla a continuación se muestran los regímenes posológicos recomendados, de acuerdo con el peso de los niños, según los cálculos de la dosis total.

Peso del paciente	Cepas de clima templado Dosis diaria durante 14 días:	Cepas tropicales, frecuentemente recidivantes Dosis diaria durante 14 días:
15-29 kg	Mitad de una tableta	Mitad de una tableta
30-44 kg	1 tableta	1 tableta
45-59 kg	1 tableta	1,5 tabletas
≥60 kg	1 tableta	3 tabletas

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Pacientes pediátricos con déficit de G6PD de leve a moderado:

0,75 mg/kg de base de primaquina una vez a la semana durante 8 semanas.
NEO-QUIPENYL 15 mg tabletano es adecuado para niños que pesan menos de 20 kg o que no pueden tragar tabletas.

Peso del paciente	Dosis semanal
20-29 kg	1 tableta
30-39 kg	1,5 tabletas
40-49 kg	2 tabletas
50-59 kg	2,5 tabletas
≥60 kg	3 tabletas

Pacientes de edad avanzada

No existen estudios específicos en los pacientes de edad avanzada. Debido a la mayor frecuencia de disminución de la función renal, hepática o cardíaca y de enfermedad concomitante u otra farmacoterapia en las personas de edad avanzada, es necesario monitorear la eficacia y las reacciones adversas.

Deficiencia hepática

La eficacia y la seguridad de primaquina no se han evaluado en pacientes con deficiencia hepática. Primaquina se metaboliza en el hígado, donde se generan los metabolitos activos, y no se sabe si la eficacia podría resultar afectada en pacientes con deficiencia hepática. Si se administra primaquina a dichos pacientes, es necesario hacer un monitoreo de la eficacia y de reacciones adversas, en particular en pacientes con deficiencia hepática grave.

Deficiencia renal

La seguridad de primaquina después de dosis repetidas no se ha evaluado en pacientes con deficiencia renal. Si se administra primaquina a dichos pacientes, es necesario hacer un monitoreo de las reacciones adversas, en particular en pacientes con deficiencia renal grave.

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Administración

Administración oral.

Tomar primaquina después de una comida puede reducir el dolor abdominal o los cólicos asociados a la ingesta del fármaco.

3.1.9.12. CLOROQUINA TABLETAS 250 mg

Expediente : 19973372
Radicado : 20201091465
Fecha CR : 22/05/2020
Interesado : Humax Pharmaceutical S.A. / Grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora

Composición:

Cada tableta contiene 250 mg de Cloroquina Fosfato equivalente a Cloroquina Base

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones:

Antipalúdico, antiinflamatorio no esteroide, antiamebiano.

Contraindicaciones

Úlcera péptica, neuropatías, discrasias sanguíneas, embarazo, hipersensibilidad a la cloroquina. Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico. Reacciones alérgicas a ácido acetil salicílico o aines. Sangrado gastrointestinal y antecedente de enfermedad ácido péptica. Debe administrarse con precaución en pacientes con enfermedad hepática, alcoholismo o conjuntamente con medicamentos hepatotóxicos. Durante el tratamiento deberán hacerse exámenes oftalmológicos periódicos. Insuficiencia renal grave (depuración de creatinina <30 ml/min). Se recomienda que debe iniciar tratamiento con las dosis mas bajas. El uso concomitante con el ácido acetil salicílico (asa) incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones.

Se ha reportado degeneración macular y puede ocurrir daño retiniano irreversible con el tratamiento prolongado con cloroquina, el examen oftalmológico debe ser realizado antes de iniciar y regularmente durante el tratamiento, los factores de riesgo para el desarrollo de

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



retinopatía incluyen; edad, duración del tratamiento, daño renal, dosis alta diaria y/o dosis acumulativa, se recomienda realizar el cálculo de la dosis por peso ideal, el uso del peso corporal absoluto como guía para la posología, podría resultar en sobredosificación en personas obesas.

No se recomienda el uso concomitante de cloroquina con medicamentos que causen toxicidad retiniana como tamoxifén. Ante cualquier alteración visual indicativo de retinopatía / maculopatía ocurrida durante el tratamiento, cloroquina/hidroxiclороquina debe ser inmediatamente discontinuada y el paciente debe ser observado debido a la posibilidad de progresión de los cambios en la retina (y alteraciones visuales) incluso después del cese de la terapia.

Debe considerarse toxicidad cardíaca crónica cuando sean diagnosticados trastornos de la conducción (bloqueo de la rama del haz / bloqueo cardíaco atrio ventricular) en pacientes tratados con cloroquina, se han reportado casos de cardiomiopatía que resultan en falla cardíaca, con desenlace fatal en algunos casos, se recomienda monitoreo clínico de los signos y síntomas de cardiomiopatía, en caso de presentarse, la terapia con cloroquina debe ser discontinuada.

Solicitud: El Grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar sobre la posología y grupo etario para el producto Cloroquina Tabletas 250 mg.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda que la posología para el producto de la referencia debe ser:

Dosificación y grupo etario

Tratamiento de la malaria

- **Tratamiento de la malaria no complicada producida por P. Vivax**

A diferencia de la malaria por P. falciparum, el P. vivax continua altamente sensible a la cloroquina y por lo tanto este sigue siendo el medicamento de elección, sin embargo ya ha sido documentada la resistencia en algunas partes del mundo. Para obtener la cura radical, las recaídas deben ser prevenidas usando junto con primaquina.

Tabla 1. Esquema de tratamiento de la malaria por P. vivax no complicada

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Medicamento	Dosis y vía de administración - Adultos	Dosis y vía de administración - Adultos
Cloroquina fosfato tabletas 250 mg contenido de base 150 mg	Dosis total: 25 mg base/Kg 10mg/Kg inicial 7.5 mg/kg a las 24 y 48 horas	Dosis total: 25 mg base/Kg 10mg/Kg inicial 7.5 mg/kg a las 24 y 48 horas

Tabla 2. Esquema de tratamiento de la malaria por *P. vivax* no complicada. Número de tabletas por edad y peso.

Edad/Peso	Número de tabletas por día		
	Día 1	Día 2	Día 3
6 – 11 m 5-9 Kg	1/2	1/4	1/4
1 – 3 años 10 – 14 Kg	1	1/2	1/2
4-8 años 15-24 kg	1	1	1
9 -11 años 25-34 kg	2	2	2
12-14años 35-49 kg	3	2	2
> 15 años >50 kg	4	3	3

- Manejo de recrudescencias y recaídas en malaria por *P. vivax*

Las recrudescencias (una limpieza incompleta de la parasitemia) en *P. vivax* son raras en nuestro medio (porque las cepas siguen siendo muy sensibles a la cloroquina), pero pueden ocurrir, especialmente por problemas de absorción, mala dispensación (niños) o falta de adherencia al esquema prescrito.

En caso de ocurrir se esperaría que sean tardías, entre el día 21 o 28 del inicio del tratamiento, pero podrían ocurrir antes, especialmente si el tratamiento se ha tomado incorrectamente. Ante esta situación debe indagarse sobre cómo fué la adherencia al tratamiento y la ocurrencia de vómitos en los primeros 30 minutos posteriores a alguna de las dosis.

Deberá revisarse si la dosificación estuvo acorde con el peso y deberá descartarse también que no se trate de un error de diagnóstico ante una malaria mixta o en una

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



malaria por *P. falciparum*. Confirmado el diagnóstico de persistencia de formas asexuales de *P. vivax* y con la sospecha de una ingesta inadecuada, lo indicado es repetir la cloroquina (25 mg/kg dosis total en tres días) (Tabla 1) y realizar un seguimiento cuidadoso de la respuesta terapéutica con controles los días 3, 7, 14, 21 y 28 post tratamiento. Artemeter+lumefantrine en la misma dosis que en *P. falciparum* puede usarse como alternativa y como opción en un caso donde se considere que la dosificación de cloroquina fue adecuada. En estos casos (recurrencia posterior al día 16) se recomienda también repetir la primaquina a una dosis de 0,25 mg/kg/día por 14 días.

Ante la presencia de una recaída (que en áreas endémicas, será imposible de diferenciar de una reinfección), lo indicado es realizar el tratamiento completo de cloroquina (25 mg/kg dosis total en tres días) y repetir el tratamiento con primaquina en la misma dosificación que el episodio inicial.

En caso de una segunda o tercera recaída deberá prescribirse la cloroquina en la misma dosis y la primaquina al doble de la dosis.

- Tratamiento de la malaria no complicada producida por *P. malariae* y *P. ovale*
Las infecciones por *P. malariae* y *P. ovale* no son frecuentes en Colombia. Casos autóctonos por *P. malariae* se notifican en números bajos y se considera que no hay transmisión por *P. ovale* en el país. La resistencia de *P. ovale* y *P. malariae* a los antimaláricos no está bien caracterizada y a nivel mundial se considera que las infecciones por estos parásitos son en general sensibles a la cloroquina. La dosificación de la cloroquina en estas dos situaciones es la misma que la usada en el tratamiento de la malaria por *P. vivax* (Tabla 1). *P. ovale* puede presentar recaídas, al igual que *P. vivax*, por eso en caso de un diagnóstico de infección por *P. ovale* (raro en nuestro medio) la cloroquina debe ir acompañada de primaquina a 0.25 mg/kg/día por 14 días. Para el tratamiento de malaria por *P. malariae* no se requiere administrar primaquina.

Hepatitis amebiana

Adultos: 1g diario durante dos días seguido de 250 mg dos veces al día durante dos a tres semanas

Lupus eritematoso

Adultos: 250 mg dos veces al día durante una o dos semanas seguida de una dosis de mantenimiento de 250 mg al día.

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Artritis reumatoidea

Adultos: La dosis habitual es de 250 mg al día.

Pacientes de edad avanzada: No hay recomendaciones de dosis especiales, pero puede ser aconsejable controlar a los pacientes de edad avanzada para que la dosis pueda determinarse individualmente.

Pacientes con insuficiencia hepática o renal: se debe tener precaución al administrar Fosfato de cloroquina a pacientes con enfermedad renal o hepática.

Adicionalmente, una vez realizada la evaluación de la IPP versión 1, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe:

1. Ajustar las contraindicaciones a la siguiente información:

- Hipersensibilidad al principio activo, 4-aminoquinolinas o cualquiera de los excipientes.
- Retinopatía y restricciones del campo visual.

2. Incluir en el ítem de advertencias y precauciones la siguiente información:

- Cuando se usa como profilaxis contra la malaria, se deben considerar las directrices oficiales y la información local sobre la prevalencia de la resistencia a los medicamentos antipalúdicos.
- El uso de cloroquina en pacientes con psoriasis puede precipitar un ataque severo.
- Se recomienda precaución en pacientes con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PDD), ya que puede existir riesgo de hemólisis.
- También es necesario tener precaución en pacientes con porfiria. La cloroquina puede precipitar síntomas severos y un aumento en la cantidad de porfirinas excretadas en la orina. Esta reacción es especialmente evidente en pacientes con alto consumo de alcohol.

3. Ajustar el ítem de reacciones adversas a la siguiente información:

Sistema de clasificación de órganos	Efecto indeseable y frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Raro Agranulocitosis Trombocitopenia

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	Pancitopenia Muy Raro Eosinofilia Metahemoglobinemia No conocida Insuficiencia de médula ósea Anemia aplásica Neutropenia
Trastornos del sistema inmunitario	No conocida Hipersensibilidad y anafiláctica. reacciones, incluida la urticaria, angioedema y vasculitis.
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuente Perdida de apetito No conocida Hipoglucemia
Desórdenes psiquiátricos	Raro Alucinaciones No conocida Trastorno psicótico que incluye ansiedad, cambio de personalidad Insomnio Confusión depresión
Trastornos del sistema nervioso	Poco Frecuente Estados de confusión Mareo Dolor de cabeza Trastornos del sueño Disestesia Somnolencia No conocida Convulsión Defectos del campo visual Neuromiopatía Trastornos extrapiramidales agudos (como distonía, discinesia, protrusión de la lengua, tortícolis)

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos oculares	Frecuentes Opacidad corneal y depósitos pigmentados. Alteraciones visuales Defectos maculares de la visión del color. Poco frecuente Pasajero: Trastornos de acomodación Raro Retinopatía Perdida del campo visual Escotomas parpadeantes Desconocidos Pigmentación Ceguera Visión borrosa Diplopia
Trastornos del oído y del laberinto.	Raro Perdida de la audición Tinnitus Sordera neurosensorial
Trastornos cardíacos	Raro Miocardopatía No conocida Bloqueo auriculoventricular QT prolongación
Trastornos vasculares	No conocidos Hipotensión
Respiratorio, torácico y mediastínico	Desconocido Enfermedad pulmonar parenquimatosa difusa
Desórdenes gastrointestinales	Frecuente Trastorno gastrointestinal Náusea Vómitos Diarrea Dolor abdominal
Trastornos hepatobiliares	Raro

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	Cambios en la función hepática, que incluyen Hepatitis y función hepática anormal
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Raro Alopecia Precipitación de psoriasis Trastorno de pigmentación * del pelo (Desvanecimiento o sanas) Reacciones de fotosensibilidad Prurito Trastornos pigmentarios de la piel Erupción cutánea No conocida Piel macular, urticarial y purpúrica erupciones Eritema multiforme Reacción farmacológica con eosinofilia y síndrome de síntomas sistémicos (DRESS) Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) Necrólisis epidérmica tóxica (TEN) Queratosis liquenoide Dermatitis exfoliativa Exantematoso agudo genérico pustulosis (AGEP)
Tejido musculoesquelético y conectivo	Raro Síndrome miasténico Miopatía No conocida Investigaciones desconocidas Cambio de electrocardiograma **

**3.1.9.13. TARKA® SR TABLETAS
TARKA® SR 240/4 TABLETAS**

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Expediente : 230359 / 19980087
Radicado : 20191142808 / 20191142809
Fecha : 12/12/2019
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S.

Principio activo y concentración:

- Cada tableta de liberación sostenida contiene 180 mg de Verapamilo Clorhidrato + 2 mg de Trandolapril
- Cada tableta de liberación sostenida contiene 240 mg de Verapamilo Clorhidrato + 4 mg de Trandolapril

Forma farmacéutica: Tabletas de liberación sostenida

Indicaciones:

Medicamento alternativo para aquellos pacientes hipertensos que no han respondido a la monoterapia y que han logrado ajustarse a la administración combinada de ieca y un antihipertensivo.

Contraindicaciones:

Tarka® sr está contraindicado en los siguientes casos:

Hipersensibilidad a los ingredientes activos o a los excipientes mencionados en la sección lista de excipientes.

Uso en niños y adolescentes (< 18 años de edad).

Pacientes tratados concomitantemente con antagonistas de los receptores beta-adrenérgicos intravenosos (excepción: unidad de cuidados intensivos).

Debido al componente clorhidrato de verapamilo, tarka® sr está contraindicado en los siguientes casos:

Choque cardiogénico.

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Bloqueo auriculoventricular de segundo o tercer grado (excepto en pacientes con un marcapasos artificial en funcionamiento).

Síndrome del seno enfermo (excepto en pacientes con un marcapasos artificial en funcionamiento).

Insuficiencia cardíaca con disminución de la fracción de eyección menor al 35% y/o presión de enclavamiento superior a 20 mmhg.

Fibrilación/aleteo auricular en presencia de una vía accesoria (por ejemplo, Síndromes de wolff-parkinson-white y lown-ganong-levine). Estos pacientes están en riesgo de desarrollar taquiarritmia ventricular que incluye fibrilación ventricular si se administra clorhidrato de verapamilo.

Combinación con ivabradina

Debido al componente trandolapril, tarka® sr está contraindicado en los siguientes casos:
Antecedentes de angioedema asociado con la administración de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (eca).

Angioedema hereditario/idiopático.

Uso concomitante con inhibidores de la endopeptidasa neutra (en) como sacubitrilo y racecadotril (ver las secciones advertencias y precauciones especiales de utilización e, interacciones medicamentosas).

Segundo y tercer trimestre del embarazo (ver las secciones advertencias y precauciones especiales de utilización y, embarazo y lactancia).

Insuficiencia renal grave (depuración de creatinina <30 ml/min).

Diálisis.

Uso concomitante con productos que contienen aliskiren en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (tasa de filtración glomerular [tfg] < 60 ml/min/1,73 m²) (ver las secciones interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción y, propiedades farmacodinámicas).

Cirrosis hepática con ascitis.

Advertencias y precauciones especiales de utilización

Debido al componente trandolapril, tarka® sr tiene las siguientes advertencias:

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Angioedema

Trandolapril podría producir angioedema que incluye inflamación de rostro, extremidades, lengua, glotis y/o laringe. Se ha demostrado que los inhibidores de la eca producen una mayor tasa de angioedema en pacientes negros que en pacientes de otra raza. El riesgo de angioedema podría aumentar en pacientes que toman inhibidores de la diana mecanicista de rapamicina (mTOR) concomitantes (por ejemplo, sirolimus, everolimus, temsirolimus)

Debido a que la inhibición concomitante de la eca y la neprilisina (endopeptidasa neutra, en) podría aumentar el riesgo de angioedema, la administración concomitante de inhibidores de la eca e inhibidores de la en (por ejemplo, sacubitrilo y racecadotril) está contraindicada (ver las secciones contraindicaciones e, interacciones medicamentosas).

También se ha reportado angioedema intestinal en pacientes tratados con inhibidores de la eca. Esto se debe considerar en los pacientes bajo tratamiento con trandolapril que presentan dolor abdominal (con o sin náuseas o vómito).

Los pacientes que experimenten edema angioneurótico deben interrumpir inmediatamente el tratamiento y deben recibir supervisión hasta la resolución del edema.

El angioedema del rostro generalmente normalmente se resuelve de forma espontánea. El edema que afecta no sólo el rostro sino también la glotis podría ser potencialmente mortal debido al riesgo de obstrucción de las vías respiratorias.

El angioedema que afecta la lengua, la glotis o la laringe requiere administración subcutánea inmediata de 0,3 a 0,5 ml de solución de adrenalina (1:1000) junto con otras medidas terapéuticas, según corresponda.

Pacientes con hipertensión renovascular

Los inhibidores de la eca podrían ser útiles hasta que se pueda llevar a cabo el tratamiento curativo de la hipertensión renovascular, o en caso de que no se vaya a realizar dicho procedimiento. El riesgo de hipotensión arterial e insuficiencia renal graves aumenta cuando los pacientes con estenosis de la arteria renal unilateral o bilateral previa reciben tratamiento con un inhibidor de la eca. Los diuréticos podrían aumentar aún más el riesgo.

Puede presentarse pérdida de la función renal sólo con pequeños cambios en la creatinina sérica, incluso en pacientes con estenosis de la arteria renal unilateral. Para estos pacientes, el tratamiento debe iniciarse en el hospital bajo estricta supervisión médica con dosis bajas y un cuidadoso ajuste de la dosis. Se debe interrumpir el tratamiento diurético,

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



y se debe controlar la función renal y el potasio sérico durante las primeras semanas de tratamiento.

Insuficiencia renal

Los pacientes con depuración de creatinina menor a 30 ml/min podrían requerir disminución de las dosis de trandolapril. La evaluación de los pacientes hipertensos siempre debe incluir una evaluación de la función renal. En los pacientes con insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca congestiva o estenosis de la arteria renal bilateral, o estenosis de la arteria renal unilateral en pacientes con un solo riñón funcional (por ejemplo, pacientes con trasplante renal), existe el riesgo de deterioro de la función renal. Algunos pacientes hipertensos sin enfermedad renal preexistente aparente podrían presentar aumento en el nitrógeno ureico en la sangre y en la creatinina sérica cuando trandolapril se administra concomitantemente con un diurético.

Proteinuria

Podría presentarse proteinuria, especialmente en pacientes con deterioro existente de la función renal o bajo tratamiento con dosis relativamente altas de inhibidores de la eca.

Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (sraa)

Existe evidencia de que el uso concomitante de inhibidores de la eca, bloqueadores de los receptores de angiotensina ii o aliskiren, aumenta el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y deterioro de la función renal (incluida insuficiencia renal aguda). Por lo tanto, no se recomienda el bloqueo dual del sraa mediante el uso combinado de inhibidores de la eca, bloqueadores de los receptores de angiotensina ii o aliskiren (ver las secciones interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción y, propiedades farmacodinámicas).

Si el tratamiento con bloqueo dual se considera absolutamente necesario, debe realizarse únicamente bajo la supervisión de un especialista y con un frecuente control estricto de la función renal, los electrolitos y la presión arterial. Los inhibidores de la eca y bloqueadores de los receptores de angiotensina ii no deben utilizarse concomitantemente en pacientes con nefropatía diabética.

Hiperpotasemia

Tarka® sr podría producir hiperpotasemia en pacientes hipertensos, especialmente aquellos con disfunción renal. Los factores de riesgo para el desarrollo de hiperpotasemia incluyen insuficiencia renal, diuréticos ahorradores de potasio, el uso concomitante de medicamentos para tratar la hipopotasemia, diabetes mellitus y/o disfunción del ventrículo izquierdo después de un infarto de miocardio; o el uso concomitante de otros ingredientes

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



activos asociados con aumentos en el potasio sérico (por ejemplo, cotrimoxazol, también conocido como trimetoprima/sulfametoxazol).

Tos

Durante el tratamiento con un inhibidor de la eca, podría presentarse tos seca y no productiva que desaparece después de la interrupción del medicamento.

Embarazo

No se deben administrar inhibidores de la eca durante el embarazo. A menos que se considere esencial el tratamiento continuo con inhibidores de la eca, las pacientes que planeen quedar embarazadas deben cambiar a tratamientos antihipertensivos alternativos que tengan un perfil de seguridad establecido para su uso en el embarazo. Cuando se diagnostica embarazo, debe interrumpirse inmediatamente el tratamiento con inhibidores de la eca y, si es apropiado, iniciarse un tratamiento alternativo.

Lactancia

No se recomienda el uso de trandolapril/verapamilo en mujeres lactantes.

Hipotensión sintomática

En pacientes con hipertensión no complicada, se ha observado hipotensión sintomática después de la dosis inicial de trandolapril y después de aumentar la dosis de trandolapril.

Es más probable que se presente en pacientes con depleción de volumen y sodio debido a tratamiento diurético prolongado, dieta hiposódica, diálisis, diarrea o vómito. Por lo tanto, en estos pacientes, se debe interrumpir el tratamiento diurético y corregir la depleción de volumen y/o sodio antes de iniciar el tratamiento con trandolapril.

Agranulocitosis y depresión de la médula ósea

Se ha observado agranulocitosis y depresión de la médula ósea en pacientes bajo tratamiento con inhibidores de la eca. El riesgo de neutropenia parece estar relacionado con la dosis y el tipo y depende del estado clínico del paciente. Estas reacciones son más frecuentes en pacientes con insuficiencia renal, especialmente aquellos con enfermedad vascular del colágeno. Sin embargo, se debe considerar el control regular del recuento de glóbulos blancos y los niveles de proteínas en la orina, en pacientes con enfermedad vascular del colágeno (por ejemplo, lupus eritematoso y esclerodermia), especialmente asociada con el deterioro de la función renal y el tratamiento concomitante, particularmente con corticosteroides y antimetabolitos. Es reversible después de la interrupción del inhibidor de la eca.

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Estenosis aórtica/obstrucción del tracto de salida

No se debe utilizar trandolapril en pacientes con estenosis aórtica u obstrucción del tracto de salida.

Deterioro de la función hepática

Debido a que trandolapril es un profármaco metabolizado a su fracción activa en el hígado, se debe tener especial precaución y supervisar estrictamente a los pacientes con deterioro de la función hepática.

Cirugía/anestesia

En pacientes sometidos a cirugía o durante la anestesia con medicamentos que producen hipotensión, trandolapril podría bloquear la formación de angiotensina ii secundaria a la liberación compensadora de renina.

Desensibilización

Podrían presentarse reacciones anafilactoides (en algunos casos potencialmente mortales) en pacientes que reciben tratamiento con inhibidores de la eca y desensibilización concomitante contra venenos de animales.

Aféresis de lipoproteínas de baja densidad

Se han observado reacciones anafilactoides potencialmente mortales cuando los pacientes sometidos a aféresis de lipoproteínas de baja densidad toman inhibidores de la eca al mismo tiempo.

Debido al componente verapamilo, tarka® sr tiene las siguientes advertencias:

Infarto agudo de miocardio

Debido al componente verapamilo, el medicamento se debe utilizar con precaución en pacientes con infarto agudo de miocardio complicado por bradicardia, hipotensión marcada o disfunción del ventrículo izquierdo.

Bloqueo cardíaco/bloqueo auriculoventricular (av) de primer grado/bradicardia/asistolia

Clorhidrato de verapamilo afecta los nodos auriculoventricular (av) y sinoauricular (sa) y prolonga el tiempo de conducción av. Se debe utilizar con precaución debido a que el desarrollo del bloqueo av de segundo o tercer grado (contraindicación) o el bloqueo de rama unifascicular, bifascicular o trifascicular requieren la interrupción de dosis posteriores o la interrupción de clorhidrato de verapamilo y, de ser necesario, el establecimiento de un tratamiento adecuado.

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Clorhidrato de verapamilo afecta los nodos av y sa y podría producir en raras ocasiones bloqueo av de segundo o tercer grado, bradicardia y, en casos extremos, asistolia. Es más probable que esto ocurra en pacientes con síndrome del seno enfermo (enfermedad del nodo sa), que es más común en pacientes adultos mayores.

La asistolia en pacientes que no padecen síndrome del seno enfermo suele ser de corta duración (algunos segundos o menos), con retorno espontáneo al ritmo nodal o sinusal normal. Si esto no ocurre de inmediato, se debe iniciar inmediatamente un tratamiento apropiado. Ver la sección efectos indeseables.

Medicamentos betabloqueadores adrenérgicos

Potenciación mutua de los efectos cardiovasculares (bloqueo av de mayor grado, disminución de la frecuencia cardíaca de mayor grado, inducción de insuficiencia cardíaca y potenciación de la hipotensión). Se observó bradicardia asintomática (36 latidos/min) con marcapasos auricular migratorio en un paciente que recibió concomitantemente timolol (bloqueador beta adrenérgico) colirio y clorhidrato de verapamilo oral.

Digoxina

Si verapamilo se administra concomitantemente con digoxina, se debe reducir la dosis de digoxina. Ver la sección interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.

Insuficiencia cardíaca

Debido al componente verapamilo, los pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección mayor a 35% deben compensarse antes de iniciar el tratamiento con tarka y deben recibir tratamiento adecuado en todo momento.

Hipotensión

En algunos pacientes que ya reciben tratamiento diurético, especialmente si este tratamiento se ha establecido recientemente, la disminución de la presión arterial al inicio del tratamiento con trandolapril puede ser excesiva.

Inhibidores de la hmg-coa reductasa ("estatinas")

Ver la sección interacciones medicamentosas.

Trastornos de la transmisión neuromuscular

Enfermedades en las que se ve afectada la transmisión neuromuscular (miastenia gravis, síndrome de lambert-eaton, distrofia muscular de duchenne avanzada).

Otros

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Poblaciones especiales de pacientes

Aún no se ha establecido la seguridad y eficacia de tarka® sr en niños y adolescentes. Por lo tanto, no se recomienda su uso en este grupo etario.

Insuficiencia renal

Aunque se ha demostrado en estudios sólidos con comparador que el deterioro de la función renal no tiene ningún efecto sobre la farmacocinética de verapamilo en pacientes con insuficiencia renal en etapa terminal, varios reportes de casos sugieren que verapamilo se debe utilizar con precaución y bajo supervisión estricta en pacientes con insuficiencia renal.

Verapamilo no puede eliminarse mediante hemodiálisis.

Insuficiencia hepática

Se debe utilizar con precaución en pacientes con deterioro grave de la función hepática (ver también la sección posología para insuficiencia hepática).

Lactosa

El medicamento contiene lactosa, por lo tanto, los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa de lapp o síndrome de malabsorción de glucosa-galactosa, no deben tomar este medicamento.

Sodio

Para tarka 240 mg/4 mg tabletas:

El medicamento contiene 1,49 mmol (o 34,3 mg) de sodio por dosis. Los pacientes con una dieta controlada en sodio deben tener esto en cuenta.

Para tarka 180 mg/2 mg tabletas

El medicamento contiene 1,12 mmol (o 25,71 mg) de sodio por dosis. Los pacientes con una dieta controlada en sodio deben tener esto en cuenta.

Embarazo y lactancia

Embarazo

No se recomienda el uso de inhibidores de la eca durante el primer trimestre del embarazo (ver la sección advertencias y precauciones especiales de utilización). El uso de inhibidores de la eca está contraindicado durante el segundo y tercer trimestre del embarazo (ver las secciones contraindicaciones y, advertencias y precauciones especiales de utilización).

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se ha documentado adecuadamente el uso seguro de tarka® sr en mujeres embarazadas. Sin embargo, se han presentado reportes anecdóticos de hipoplasia pulmonar neonatal, retraso en el crecimiento intrauterino, conducto arterioso persistente e hipoplasia craneal después de la exposición del feto a inhibidores de la eca.

La evidencia epidemiológica con respecto al riesgo de teratogenicidad después de la exposición a inhibidores de la eca durante el primer trimestre del embarazo no es concluyente; sin embargo, no se puede excluir un pequeño aumento de riesgo. A menos que se considere esencial el tratamiento continuo con inhibidores de la eca, las pacientes que planeen quedar embarazadas deben cambiar a tratamientos antihipertensivos alternativos que tengan un perfil de seguridad establecido para su uso en el embarazo.

Cuando se diagnostica embarazo, debe interrumpirse inmediatamente el tratamiento con inhibidores de la eca y, si es apropiado, iniciarse un tratamiento alternativo.

La exposición al tratamiento con inhibidores de la eca durante el segundo y tercer trimestre es conocida por inducir fetotoxicidad en humanos (deterioro de la función renal, oligohidramnios, retraso en la osificación del cráneo) y toxicidad neonatal (insuficiencia renal, hipotensión, hiperpotasemia). En caso de que se haya producido exposición a trandolapril a partir del segundo trimestre del embarazo, se recomienda realizar un ultrasonido de la función renal y el cráneo. Se debe supervisar de manera estricta a los bebés cuyas madres hayan tomado inhibidores de la eca para detectar hipotensión.

Verapamilo podría inhibir las contracciones si se utiliza al final del embarazo. Además, con base en las propiedades farmacológicas, no se puede excluir bradicardia e hipotensión fetales.

Lactancia

Clorhidrato de verapamilo se excreta en pequeñas cantidades en la leche materna humana. No existe información disponible sobre el uso de trandolapril durante la lactancia. No se recomienda el uso de tarka® sr y son preferibles los tratamientos alternativos con perfiles de seguridad mejor establecidos durante la lactancia, especialmente al amamantar a un recién nacido o prematuro.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Dependiendo de la susceptibilidad individual, la capacidad del paciente para conducir un vehículo u operar maquinaria podría verse afectada, especialmente en las etapas iniciales del tratamiento.

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Tarka® se podría aumentar los niveles de alcohol en la sangre y ralentizar su eliminación. Por lo tanto, los efectos del alcohol podrían ser exagerados.

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

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

- **Modificación de dosificación**
- **Inserto versión RDCCDS000287/18 v.18**
- **información para prescribir versión RDCCDS000287/18 v.18**

Nueva dosificación

Dosis habitual es una cápsula diaria, tomada por la mañana antes, durante o después del desayuno.

Pacientes de edad avanzada: Dado que la disponibilidad sistémica es mayor en pacientes ancianos en comparación con jóvenes hipertensos, algunos pacientes de edad avanzada pueden experimentar un efecto más pronunciado en la disminución de la presión sanguínea.

Pacientes con insuficiencia renal: el uso de Tarka está contraindicado en caso de insuficiencia renal grave.

Pacientes con insuficiencia hepática: el uso de Tarka no está recomendado en pacientes con insuficiencia hepática grave; Tarka está contraindicado en pacientes con cirrosis hepática acompañada de ascitis.

Población pediátrica

Tarka está contraindicado en niños y adolescentes (<18 años).

Forma de administración

Las cápsulas deben tragarse enteras.

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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





3.1.9.14. SALOFALK 500 mg COMPRIMIDOS GASTRO-RESISTENTES

Expediente : 207357
Radicado : 20191033304 / 20191252595
Fecha : 18/12/2019
Interesado : Biotoscana Farma S.A

Composición: Cada comprimido gastro-resistente contiene 500 mg de mesalazina

Forma farmacéutica: comprimido gastro-resistente

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019012631, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Inserto para usuario, Versión 03. Junio 2018, basado en PALDE Octubre 2017.
- Información para prescribir, Versión 03 Junio 2018. Basado in SMPC Falk Octubre 2017
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de interacciones
- Modificaicon de dosificación

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

- Inserto para usuario, Versión 03. Junio 2018, basado en PALDE Octubre 2017.
- Información para prescribir, Versión 03 Junio 2018. Basado in SMPC Falk Octubre 2017
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de interacciones
- Modificación de dosificación

NUEVAS CONTRAINDICACIONES

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Salofalk® 500 mg comprimidos está contraindicado en pacientes con:

- Hipersensibilidad conocida a los salicilatos o a cualquiera de los excipientes
- Insuficiencia hepática o renal severas.

NUEVAS PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

Antes y durante el tratamiento se deben realizar exámenes de laboratorio en sangre (recuento hemático diferencial, parámetros de la función hepática como ALT o AST; creatinina sérica) y se debe determinar el estado urinario (tiras reactivas), a criterio del médico tratante. Como guía, se recomienda que se realicen exámenes de seguimiento 14 días después del inicio del tratamiento, después otros dos a tres exámenes en intervalos de 4 semanas.

Si los resultados son normales, deben realizarse exámenes de seguimiento cada tres meses. Si se producen síntomas adicionales, estos exámenes de seguimiento deben realizarse inmediatamente.

Se recomienda precaución en pacientes con insuficiencia hepática.

Salofalk® 500 mg comprimidos no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia renal. Si la función renal se deteriora durante el tratamiento, debe considerarse la toxicidad renal inducida por mesalazina.

Los pacientes con enfermedad pulmonar, en particular asma, deben ser monitoreados cuidadosamente durante el tratamiento con Salofalk® 500 mg comprimidos.

Los pacientes con antecedentes de reacciones adversas a las preparaciones que contienen sulfasalazina, deben ser sometidos a una estricta vigilancia médica cuando inicien el tratamiento con Salofalk® 500 mg comprimidos. En caso de que Salofalk® 500 mg comprimidos provoque reacciones de intolerancia aguda, como calambres abdominales, dolor abdominal agudo, fiebre, cefalea severa y sarpullido, debe interrumpirse inmediatamente el tratamiento.

Nota:

En casos raros, en pacientes que han sido sometidos a resección intestinal/cirugía intestinal en la región ileocecal con eliminación de la válvula ileocecal, se ha

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



observado que Salofalk® 500 mg comprimidos fue excretado no disuelto en las heces, debido al paso excesivamente rápido por el intestino.

Una comprimido de Salofalk 500 mg contiene 2,1 mmol (49 mg) de sodio. Esto debe tenerse en cuenta en pacientes con una dieta controlada de sodio (baja en sodio/baja en sal).

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se dispone de datos adecuados sobre el uso de Salofalk® 500 mg comprimidos en mujeres embarazadas. Sin embargo, los datos sobre un número limitado de embarazos expuestos al medicamento no indican efectos adversos de la mesalazina en el embarazo o en la salud del feto/recién nacido. Actualmente no existen otros datos epidemiológicos relevantes disponibles. Se ha reportado un caso de insuficiencia renal en un neonato después del uso prolongado de una dosis alta de mesalazina (2-4 g, vía oral) durante el embarazo.

Los estudios en animales sobre la administración oral de mesalazina no indican efectos perjudiciales directos o indirectos sobre el embarazo, el desarrollo embrionario/fetal, el parto o desarrollo postnatal.

Salofalk® 500 mg comprimidos únicamente debe utilizarse durante el embarazo si los beneficios potenciales superan los posibles riesgos.

Lactancia

El ácido N-acetil-5-aminosalicílico y en menor grado la mesalazina se eliminan en la leche materna. Actualmente sólo existe experiencia limitada durante la lactancia en mujeres. No se pueden excluir reacciones de hipersensibilidad, como diarrea en el lactante. Por lo tanto, Salofalk® 500 mg comprimidos únicamente debe utilizarse durante la lactancia si los beneficios potenciales superan los posibles riesgos. Si el lactante desarrolla diarrea, debe interrumpirse la lactancia.

Efectos sobre la capacidad de conducir y operar máquinas

No se han observado efectos sobre la capacidad de conducir u operar máquinas.

NUEVAS INTERACCIONES

No se han realizado estudios específicos de interacciones.

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En los pacientes tratados concomitantemente con azatioprina, 6-mercaptopurina o tioguanina, debe tenerse en cuenta un posible aumento de los efectos mielosupresores de azatioprina, 6-mercaptopurina o tioguanina.

Existe poca evidencia de la disminución del efecto anticoagulante de la warfarina producida por la mesalazina.

NUEVA DOSIFICACIÓN

Adultos y personas de la tercera edad

Se recomiendan las siguientes dosis diarias dependiendo de las necesidades clínicas específicas de cada caso

Niños

Sólo existe documentación limitada sobre el efecto en niños (6-18 años de edad).

Niños de 6 o más años de edad

Enfermedad activa: la dosis se debe determinar individualmente, iniciando con 30–50 mg/kg/día en dosis divididas. Dosis máxima: 75 mg/kg/día. La dosis total no debe superar la dosis máxima para adultos.

Por lo general, se recomienda administrar la mitad de la dosis de un adulto a niños con un peso hasta 40 kg; y la dosis normal de un adulto a niños con un peso superior a 40 kg.

Método de administración

Salofalk® 500 mg comprimidos debe tomarse en la mañana, al mediodía y en la noche, 1 hora antes de las comidas. Las comprimidos deben ser ingeridas enteras, sin masticar y con abundante líquido.

El tratamiento con Salofalk® 500 mg comprimidos se debe administrar regular y consistentemente, para lograr el efecto terapéutico deseado.

La duración del tratamiento es determinada por el médico.

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

3.1.9.15. MESALAZINA TABLETAS DE LIBERACIÓN RETARDADA 500 mg

Expediente : 19940343
Radicado : 20191248137
Fecha : 12/12/2019
Interesado : Humax Pharmaceutical S.A

Composición:

Cada tableta de liberación retardada contiene 500 mg de mesalazina

Forma farmacéutica: Tableta de liberación retardada

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

- Información para Prescribir, Versión 1.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada Medicamentos de la Comisión Revisora considera que la Información para Prescribir, Versión 1, debe ajustarse al concepto emitido en el numeral 3.1.9.14. de la presente acta para el producto de referencia.

3.1.9.16. SABRIL® 500 mg

Expediente : 51881
Radicado : 20191062128 / 20191249072
Fecha : 13/12/2019
Interesado : Sanofi Aventis de Colombia.

Composición: Cada comprimido contiene 500mg de vigabatrina

Forma farmacéutica: Tabletas Recubiertas

Indicaciones:

Tratamiento de la epilepsia refractaria a otros antiepilépticos

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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





La salud
es de todos

Minsalud

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019010919 con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de dosificación
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas

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 Posología**
- **Modificación de precauciones y advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**

Nueva posología

GENERAL

Vigabatrina está destinada a la administración oral una o dos veces diarias. La dosis diaria inicial de 1 g puede añadirse al régimen antiepiléptico actual del paciente. Si es necesario, la dosis diaria puede valorarse en incrementos de 0.5 g semanales o a intervalos mayores, dependiendo de la respuesta clínica y la tolerabilidad. La eficacia máxima se presenta usualmente en el rango de 2 a 3 g diarios.

Las dosis superiores a los 3 g/día sólo deben usarse en circunstancias excepcionales con un monitoreo estrecho en busca de efectos adversos.

POBLACIONES ESPECIALES

Pediatría

Tratamiento de epilepsias parciales resistentes

La dosis inicial recomendada para recién nacidos, niños y adolescentes de 40 mg/Kg/día.

Para la dosificación de mantenimiento, las recomendaciones son:

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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





Peso Corporal	Posología
10 - 15 kg	0,5 - 1 g/día
15 - 30 kg	1 - 1,5 g/día
30 - 50 kg	1,5 - 3 g/día
> 50 kg	2 - 3 g/día

Las dosis superiores a los 3 g/día sólo deben usarse en circunstancias excepcionales con un monitoreo estrecho en busca de efectos adversos.

Monoterapia para Espasmos Infantiles (Síndrome de West):

La dosis inicial recomendada es de 50 mg/Kg/día. Si es necesario, esta dosis puede ser valorada en un período de una semana hasta máximo 150 mg/Kg/día. La respuesta se presentará usualmente dentro de las dos primeras semanas.

Ancianos e insuficiencia renal

Puesto que Vigabatrina se elimina por vía renal, debe tenerse precaución cuando el medicamento se administra a pacientes con depuración de creatinina menor a 60 ml/min. Debido a una menor depuración en los pacientes ancianos con función renal normal o disminuida se hacen necesarias precauciones similares. Debe considerarse el ajuste de la dosis o la frecuencia de la administración. Es probable que estos pacientes respondan a una dosis menor de mantenimiento. Se deben monitorear cuidadosamente para detectar cualquier efecto adverso como sedación o confusión.

ADMINISTRACIÓN

Vía Oral. Las dosis pueden ser tomadas antes o después de las comidas.

Nuevas precauciones y advertencias

ADVERTENCIAS

Defectos del campo visual: Se han reportado defectos del campo visual en cerca de 1/3 de los pacientes que reciben Vigabatrina. Los hombres pueden estar en un riesgo mayor que las mujeres.

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Con base en los datos actualmente disponibles, el patrón usual es una constricción concéntrica del campo visual de ambos ojos, el cual es por lo general más marcado nasal que temporalmente.

En el campo visual central (dentro de los 30 grados de excentricidad), frecuentemente se ve un defecto anular nasal. Los casos graves pueden caracterizarse por la visión de túnel.

La mayoría de los pacientes con defectos confirmados en la perimetría no han notado espontáneamente ningún síntoma previo (fueron asintomáticos), aun en los casos donde se observó un defecto severo. Por tanto, este efecto indeseable sólo puede ser detectado confiablemente mediante una perimetría sistemática, lo cual usualmente sólo es posible en pacientes con una edad superior a los 9 años de desarrollo físico.

Los casos severos de defectos en el campo visual pueden tener consecuencias prácticas para el paciente. La evidencia disponible sugiere que los defectos en el campo visual pueden persistir aún después de la suspensión del tratamiento. No se puede excluir un deterioro de los defectos del campo visual, después de que el tratamiento es suspendido.

El inicio se presenta después de meses a años de terapia con Vigabatrina.

Una asociación posible entre el riesgo de defectos en el campo visual y la extensión de la exposición de Vigabatrina, en función de dosis diaria (de 1 g a más de 3 g) y en función de la duración del tratamiento ha sido mostrada en un estudio clínico abierto.

Los datos a la fecha de tamización sistemática de participantes en los estudios clínicos parecen indicar que es bajo el riesgo de desarrollar defectos en el campo visual con la continuación de la terapia con Vigabatrina, si un paciente no ha desarrollado defectos después de 3 a 4 años de tratamiento.

Vigabatrina no debe usarse concomitantemente con medicamentos retinotóxicos.

Con base en los datos actualmente disponibles, los defectos en el campo visual pueden ser producidos por niveles incrementados de GABA en la retina.

Ideación y comportamiento suicida

Ideación y comportamiento suicida han sido reportados en pacientes tratados con medicamentos antiepilépticos en varias indicaciones. Un metanálisis de estudios

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



clínicos aleatorizados comparativos con placebo, también mostró un aumento pequeño del riesgo de ideación y comportamiento suicida. El mecanismo de este efecto no se conoce (*ver sección de reacciones adversas*).

Por lo tanto, los pacientes deben ser monitoreados para signos de ideación y comportamiento suicida, y se debe considerar el tratamiento adecuado. Pacientes (y los que cuidan de ellos) deben ser advertidos de buscar consejería médica inmediatamente, si surgieran signos de ideación o comportamiento suicida.

PRECAUCIONES

Vigabatrina debe usarse con precaución en los pacientes con una historia de psicosis, depresión o problemas del comportamiento. Durante la terapia con Vigabatrina se han reportado eventos psiquiátricos (como agitación, depresión, pensamiento anormal, reacciones paranoides). Estos eventos se presentaron en pacientes con o sin historia psiquiátrica, y usualmente fueron reversibles cuando las dosis de Vigabatrina se redujeron o se suspendieron gradualmente. En los estudios clínicos, la depresión se presentó en menos del 10% de los pacientes y rara vez requirió suspensión de Vigabatrina. Los eventos menos comunes incluyeron síntomas psicóticos.

Han sido reportados casos de MRI (imágenes por resonancia magnética) cerebral anormal, en particular en bebés tratados con altas dosis de Vigabatrina para tratamiento de espasmos infantiles. La importancia clínica de estos hallazgos es actualmente desconocida.

Trastornos del movimiento incluidos distonía, discinesia e hipertonía han sido reportados en pacientes tratados para espasmos infantiles. La relación riesgo/beneficio debe ser evaluado de forma individual para cada paciente. Si nuevos trastornos del movimiento ocurren durante el tratamiento con Vigabatrina se debe considerar la reducción de la dosis o la suspensión del tratamiento.

Poco después de la iniciación del tratamiento de Vigabatrina se han descrito raros informes de síntomas de encefalopatía como sedación, estupor y confusión marcados, en asocio con lentificación no específica en el electroencefalograma. Los factores de riesgo para el desarrollo de estas reacciones incluyen una dosis inicial mayor a la recomendada, un incremento de la dosis más rápido que lo recomendado y falla renal. Estos eventos han sido reversibles con posterioridad a la reducción de la dosis o a la suspensión de Vigabatrina.

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Defectos del Campo Visual

No se recomienda el uso de Vigabatrina en pacientes con cualquier defecto pre-existente clínicamente significativo en el campo visual.

Antes de que se inicie el tratamiento con Vigabatrina, todos los pacientes deben tener consulta oftalmológica con examen del campo visual.

Para detectar los defectos en el campo visual, si es posible con anterioridad al tratamiento y en intervalos de seis meses deben realizarse pruebas adecuadas del campo visual (perimetría) mediante el uso de una perimetría estática estandarizada (como la de Humphrey u Octopus) o de una perimetría cinética (como la de Goldmann). La perimetría estática es el método preferido para detectar los defectos en el campo visual asociados con Vigabatrina.

En raras ocasiones es posible realizar una perimetría adecuada en niños menores a 9 años. En la actualidad no existe un método disponible para diagnosticar o establecer o excluir los defectos en los campos visuales en niños en los cuales no es posible realizar una perimetría.

Varios parámetros electrorretinográficos parecen estar correlacionados con los defectos en el campo visual asociados con Vigabatrina; por tanto, una electrorretinografía puede ser útil sólo en los adultos que sean incapaces de cooperar en la perimetría o en los niños menores de 3 años de edad. Con base en los datos disponibles, el primer potencial oscilatorio y las respuestas de pestañeo a 30 Hz del electrorretinograma parecen estar correlacionados con defectos en el campo visual asociados con Vigabatrina. Estas respuestas son demoradas y reducidas más allá de los límites normales. Tales cambios no se han visto en los pacientes tratados con Vigabatrina sin un defecto del campo visual.

El paciente y/o quien lo cuida deben recibir una descripción completa de la frecuencia e implicaciones del desarrollo de los defectos en el campo visual durante el tratamiento con Vigabatrina. Los pacientes deben ser instruidos acerca de la necesidad de que reporten cualquier nuevo problema en la visión y los síntomas que pueden estar asociados con la constricción del campo visual. Si se desarrollan los síntomas visuales, el paciente debe ser referido a un oftalmólogo.

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Si los defectos en el campo visual se identifican durante el seguimiento, la decisión de continuar o suspender el tratamiento con Vigabatrina debe basarse en una evaluación individual riesgo beneficio.

Si se toma la decisión de continuar el tratamiento, debe considerarse un seguimiento más frecuente (perimetría) con el fin de detectar la progresión o prever defectos amenazantes.

Como con otros medicamentos antiepilépticos, algunos pacientes pueden experimentar con Vigabatrina un aumento en la frecuencia de las convulsiones, incluyendo el status epilepticus, o el inicio de un nuevo tipo de convulsiones.

En raros casos, pueden presentarse por primera vez mioclonus o haber exacerbación de los existentes.

Como con otros medicamentos antiepilépticos, el retiro repentino puede conducir a convulsiones de rebote; por tanto, se recomienda que la suspensión del tratamiento con Vigabatrina se haga mediante la reducción gradual de la dosis durante un período entre 2 y 4 semanas.

Puesto que Vigabatrina se elimina por vía renal, debe tenerse precaución cuando el Medicamento se administra a pacientes con depuración de creatinina menor a 60 ml/min. Debido a una menor depuración, en los pacientes ancianos con función renal normal o disminuida se hacen necesarias precauciones similares. Estos pacientes deben monitorearse estrechamente en busca de eventos adversos tales como la sedación o la confusión.

El uso concomitante de vigabatrina y clonazepam puede exacerbar los efectos sedantes o llevar a coma. La necesidad del uso concomitante de estos medicamentos debe ser cuidadosamente evaluado.

Nuevas Reacciones Adversas

REACCIONES ADVERSAS

Los datos agrupados de las encuestas de prevalencia sugieren que tanto como 1/3 de los pacientes que reciben terapia con Vigabatrina desarrollan defectos en el campo visual.

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las reacciones adversas fueron mayormente relacionadas con el sistema nervioso central tales como sedación, somnolencia; fatiga, y alteración de la concentración. Los efectos adversos más comúnmente reportados en los niños son excitación y agitación. La incidencia de estos efectos adversos es generalmente mayor al inicio del tratamiento y disminuye con el tiempo.

Con el tratamiento con Vigabatrina, algunos pacientes pueden experimentar un aumento en la frecuencia de las convulsiones, incluyendo status epilepticus. Los pacientes con convulsiones mioclónicas pueden ser particularmente propensos a este efecto. En raros casos se pueden presentar por primera vez mioclonus o exacerbación de los existentes.

Las reacciones adversas, clasificadas por orden de frecuencia, se enumeran a continuación, utilizando la siguiente convención: Muy común $\geq 10\%$, común ≥ 1 y $< 10\%$, poco común $\geq 0,1$ y $< 1\%$, raras $\geq 0,01$ y $< 0,1\%$; muy raras $< 0,01\%$, no conocidas (no puede ser estimado a partir de los datos disponibles).

Investigaciones

Común: aumento de peso

Trastornos del sistema nervioso

Muy común: somnolencia

Común: trastorno del lenguaje, dolor de cabeza, mareo, parestesias, trastorno de atención y de la memoria, deterioro mental (trastorno del pensamiento), tremor

Poco común: coordinación anormal (ataxia); trastornos del movimiento que incluyen distonía, discinesia, hipertonía, solas o asociadas a anomalías en la resonancia magnética nuclear.

Raros: encefalopatía

Muy raros: neuritis óptica

No conocidos: casos de anomalías en la MRI, que sean sugestivas de edema citotóxico, hanseniosis o reportadas.

Trastornos de la visión:

Muy común: Defectos del campo visual

Común: visión borrosa, diplopía, nistagmus.

También han sido reportados raros casos de desórdenes en la retina (principalmente atrofia periférica de la retina) y muy raros casos de neuritis o atrofia óptica.

Trastornos gastrointestinales:

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Común: náuseas, vomito, dolor abdominal.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Común: Alopecia

Poco común: rash

Raros: angioedema, urticaria

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Muy común: fatiga,

Común: edema, irritabilidad

Trastornos psiquiátricos:

Muy comunes: excitación (niños), agitación (niños)

Comunes: agitación, agresión, nerviosismo, depresión, reacción paranoide, insomnio.

Poco común: hipomanía y manía, desórdenes psicóticos.

Raro: intento de suicidio

Muy raro: alucinaciones

Trastornos en el sistema sanguíneo y linfático

Comunes: anemia

Trastornos muscular esqueléticos y del tejido conectivo

Muy común: artralgia

Se han observado descensos en la ALT y la AST, que son considerados producto de la inhibición de estas aminotransferasas por parte de Vigabatrina.

Casos raros de síntomas encefalopáticos como sedación marcada, estupor y confusión asociados a actividad no específica de ondas lentas en el electroencefalograma han sido descritos después de iniciar Vigabatrina. Estas reacciones han sido totalmente reversibles después de la reducción o discontinuación de la dosis de Vigabatrina.

Reacciones psiquiátricas han sido reportadas durante el tratamiento con Vigabatrina. Estas reacciones han ocurrido en pacientes con y sin antecedentes psiquiátricos y fueron, usualmente, reversibles cuando las dosis de Vigabatrina fueron reducidas o discontinuadas gradualmente. La depresión fue una reacción psiquiátrica frecuente en estudios clínicos pero raramente requirió la discontinuación de la Vigabatrina.

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



SOBREDOSIS

Signos y síntomas:

Síntomas: Se han reportado sobredosis con Vigabatrina. Cuando se ha presentado, las dosis más comúnmente fueron de 7.5 a 30 g; sin embargo, se han reportado ingestiones de hasta 90g. Casi la mitad de los casos involucró ingestión de múltiples medicamentos. Cuando se reportaron, los síntomas más comunes incluyeron somnolencia o coma; otros síntomas reportados menos frecuentemente incluyeron vértigo, cefalea, psicosis, depresión respiratoria o apnea, bradicardia, hipotensión, agitación, irritabilidad, confusión, comportamiento anormal o desórdenes del habla. Ninguna de las sobredosis resultó fatal.

Manejo

No hay antídoto específico. Deben emplearse las medidas usuales de apoyo. Deben considerarse medidas para remover el fármaco no absorbido. En un estudio in vitro el carbón activado no demostró absorción significativa de Vigabatrina. Se desconoce la efectividad de la hemodiálisis en el tratamiento de la sobredosis de Vigabatrina. En informes de caso aislados en pacientes con falla renal que recibieron dosis terapéuticas de Vigabatrina, la hemodiálisis redujo las concentraciones de Vigabatrina en plasma entre un 40 y un 60%.

3.1.9.17. NOXAFIL® SUSPENSIÓN ORAL

Expediente : 19985477
Radicado : 20191220549
Fecha : 08/11/2019
Interesado : Grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora

Composición: Cada 100 mL contiene 4.0 g de Posaconazol Micronizado

Forma farmacéutica: Suspensión Oral

Indicaciones:

Noxafil (posaconazol) está indicado en el tratamiento de las siguientes infecciones en pacientes mayores de 13 años:

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Candidiasis orofaríngea, incluyendo a pacientes con enfermedad refractaria a itraconazol y a fluconazol.

Aspergilosis invasiva en pacientes con enfermedad que sea refractaria a la anfotericina b, itraconazol o al voriconazol; o en pacientes que no toleren estos medicamentos.

Candidiasis esofágica o candidemia en pacientes con enfermedad refractaria a la anfotericina b, fluconazol o itraconazol, o en pacientes que no toleren estos productos.

Fusariosis, zygomycosis, criptococosis, cromoblastomycosis y micetoma en pacientes con enfermedad refractaria a otro tratamiento, o en pacientes que no toleren otros tratamientos.

Coccidioidomycosis Noxafil también está indicado para la profilaxis de infecciones micóticas invasivas, incluyendo tanto levaduras como mohos, en pacientes mayores de 13 años, que tengan riesgo de desarrollar estas infecciones, como pacientes con neutropenia prolongada o receptores de trasplantes de células madre hematopoyéticas.

La refractariedad se define como la progresión de la infección o la falla de la mejoría después de un período mínimo de tratamiento (fungemia persistente: 3 días; infecciones no micóticas: 7 días; candidiasis esofágica: 14 días) de dosis terapéuticas previas de tratamiento antimicótico efectivo.

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

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**

Nueva posología

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No intercambiabilidad entre diferentes formulaciones de posaconazol

Posaconazol está disponible en otras formas y concentraciones. La tableta y la suspensión oral no se deben usar indistintamente debido a las diferencias entre estas dos formulaciones en la frecuencia de dosificación, administración con alimentos y concentración plasmática del fármaco lograda. Por lo tanto, siga las recomendaciones específicas de dosificación para cada formulación.

El tratamiento debe iniciarlo un médico con experiencia en el tratamiento de infecciones fúngicas o en la atención de apoyo en pacientes de alto riesgo para los cuales el posaconazol está indicado como profilaxis .

Posología

La dosis recomendadas se describen en la Tabla 1.

Tabla 1. Posología recomendada según la indicación	
Indicación	Dosis y duración de la terapia
Infecciones fúngicas invasivas (IFI) refractarias / pacientes con IFI intolerante a la terapia de primera línea.	200 mg (5 ml) cuatro veces al día. Alternativamente, los pacientes que pueden tolerar alimentos o un suplemento nutricional pueden tomar 400 mg (10 ml) dos veces al día durante o inmediatamente después de una comida o suplemento nutricional. La duración de la terapia debe basarse en la gravedad de la enfermedad subyacente, la recuperación de la inmunosupresión y la respuesta clínica
Candidiasis orofaríngea	Dosis de carga de 200 mg (5 ml) una vez al día el primer día, luego 100 mg (2.5 ml) una vez al día durante 13 días. Cada dosis de suspensión oral de posaconazol se debe administrar durante o inmediatamente después de una comida, o un suplemento nutricional en pacientes que no pueden tolerar los alimentos para mejorar la absorción oral y garantizar una exposición adecuada.
Profilaxis de infecciones fúngicas invasivas	200 mg (5 ml) tres veces al día. Cada dosis de suspensión oral de posaconazol se debe administrar durante o inmediatamente después de una comida, o un suplemento nutricional en pacientes que no pueden

Acta No. 18 de 2020 SEM

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	tolerar los alimentos para mejorar la absorción oral y garantizar una exposición adecuada. La duración de la terapia se basa en la recuperación de la neutropenia o la inmunosupresión. Para los pacientes con leucemia mielógena aguda o síndromes mielodisplásicos, la profilaxis con suspensión oral de Posaconazol debe comenzar varios días antes del inicio anticipado de neutropenia y continuar durante 7 días después de que el recuento de neutrófilos aumente por encima de 500 células por mm ³ .
Coccidioidomicosis	400mg (10mL) dos veces al día*. En pacientes que no pueden tolerar una comida o un suplemento nutricional, NOXAFIL® se debe administrar en dosis de 200mg (5mL) cuatro veces al día. La duración del tratamiento se debe basar en la severidad de la enfermedad subyacente, la recuperación de la inmunosupresión y la respuesta clínica.
Candidiasis esofágica y orofaríngea refractaria	400mg (10mL) dos veces al día*. La duración del tratamiento debe basarse en la severidad de la enfermedad subyacente del paciente y en la respuesta clínica.
*Aumentar la dosis diaria total de la suspensión oral por encima de 800mg no mejora la exposición al NOXAFIL®.	

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de posaconazol en niños menores de 18 años. Por tanto, no se puede hacer una recomendación posológica.

Insuficiencia renal

No se espera que la insuficiencia renal tenga un efecto sobre la farmacocinética de posaconazol y no se recomienda ningún ajuste de dosis

Insuficiencia hepática

Los datos limitados sobre el efecto de la insuficiencia hepática (incluida la enfermedad hepática de clase C de clasificación de Child-Pugh) sobre la

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



farmacocinética de posaconazol han demostrado un aumento en la exposición plasmática en comparación con sujetos con función hepática normal, pero no parece que sea necesario un ajuste de dosis. Se recomienda un control especial debido al riesgo de una mayor exposición plasmática.

Método de administración

Para uso oral La suspensión oral debe agitarse bien antes de su uso (5 - 10 segundos).

Nuevas precauciones y advertencias

Hipersensibilidad: No existe información acerca de sensibilidad cruzada entre posaconazol y otros agentes antimicóticos azoles. Se debe tener precaución cuando se prescriba posaconazol a pacientes con hipersensibilidad a otros azoles.

Toxicidad hepática: En estudios clínicos, se presentaron casos infrecuentes de reacciones hepáticas (por ejemplo, elevación leve a moderada de la ALT, la AST, la fosfatasa alcalina, la bilirrubina total y/o hepatitis clínica). La elevación de las pruebas de función hepática generalmente fue reversible al suspender el tratamiento, y en algunos casos estas pruebas se normalizaron sin interrumpir el medicamento y rara vez requirieron la interrupción del medicamento. En casos raros, se reportaron reacciones hepáticas más severas (incluyendo casos que han resultado en desenlaces fatales) en pacientes con enfermedades subyacentes serias (por ejemplo, neoplasias hematológicas) durante el tratamiento con posaconazol.

Prolongación del intervalo QT: Algunos azoles se han asociado con prolongación del intervalo QT. A pesar que un estudio en voluntarios sanos no demostró aumento en el promedio del intervalo QTc, posaconazol no debe administrarse con medicamentos que produzcan prolongación del intervalo QTc y que sean metabolizados a través de la CYP3A4.

Posaconazol debe administrarse con precaución a pacientes con afecciones proarrítmicas tales como:

- Prolongación QTc congénita o adquirida.
- Miocardiopatía, especialmente en presencia de insuficiencia cardíaca.
- Bradicardia sinusal.

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Arritmias sintomáticas existentes
- Uso concomitante con medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QTc

Alteraciones Electrolíticas: Las alteraciones electrolíticas, especialmente las que involucren los niveles de potasio, magnesio o calcio, deben ser monitoreadas y corregidas, si es necesario, antes y durante el tratamiento con posaconazol.

Toxicidad de Vincristina: La administración concomitante de antifúngicos azólicos, incluyendo posaconazol, con vincristina ha sido asociado con neurotoxicidad y otras reacciones adversas serias, incluyendo convulsiones, neuropatía periférica, síndrome de secreción inapropiada de la hormona antidiurética e íleo paralítico. Reserve los antifúngicos azólicos, incluyendo el posaconazol, para los pacientes que reciben un alcaloide de la vinca, incluyendo vincristina, que no tienen opciones alternativas de tratamiento antifúngico (ver Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Se debe evitar la inyección de noxafil en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave (aclaramiento de creatinina <50 ml / min), a menos que una evaluación del beneficio / riesgo para el paciente justifique el uso de la inyección de noxafil.

Nuevas reacciones adversas

Las reacciones adversas graves relacionadas con el tratamiento más comúnmente informadas incluyeron náuseas, vómitos, diarrea, pirexia y aumento de la bilirrubina.

Tabla de reacciones adversas.

Dentro de las clases de sistemas de órganos, las reacciones adversas se enumeran por frecuencia utilizando las siguientes categorías: muy frecuentes ($\geq 1 / 10$); común ($\geq 1 / 100$, $< 1 / 10$); poco frecuentes ($\geq 1 / 1,000$, $< 1 / 100$); raro ($\geq 1 / 10,000$, $< 1 / 1,000$); muy raro ($< 1 / 10,000$); frecuencia no conocida.

Tabla 2. Reacciones adversas por clase de sistema de órganos y frecuencia *

Trastornos de la sangre y del sistema linfático.	Frecuentes:	neutropenia.
	Poco frecuentes:	trombocitopenia, leucopenia, anemia, eosinofilia, linfadenopatía, infarto esplénico

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	Raras: síndrome urémico hemolítico, púrpura trombocitopénica trombótica, pancitopenia, coagulopatías, hemorragia.
Trastornos del sistema inmunitario.	Poco frecuentes: reacción alérgica. Raras: reacción de hipersensibilidad.
Desordenes endocrinos	Raras: insuficiencia suprarrenal, disminución de los niveles sanguíneos de gonadotropinas.
Trastornos del metabolismo y de la nutrición.	Frecuentes: desequilibrio electrolítico, anorexia, disminución del apetito, hipocalcemia, hipomagnesemia. Poco frecuentes: hiperglucemia, hipoglucemia.
Desórdenes psiquiátricos	Poco frecuentes: sueños anormales, confusión, trastornos del sueño. Raras: trastornos psicóticos, depresión.
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes: parestesia, mareos, somnolencia, dolor de cabeza, disgeusia. Poco frecuentes: convulsiones, neuropatía, hipoestesia, temblores, afasia, insomnio. Raras: accidente cerebrovascular, encefalopatía, neuropatía periférica, síncope
Afecciones oculares	Poco frecuentes: visión borrosa, fotofobia, agudeza visual reducida Raras: diplopía, escotoma.
Trastornos del oído y del laberinto.	Raras: pérdida de audición.
Enfermedades del corazón	Poco frecuentes: síndrome de QT largo, electrocardiograma anormal, palpitaciones, bradicardia, extrasístoles supraventriculares, taquicardia Raras: torsade de pointes, muerte súbita, taquicardia ventricular, paro cardiorrespiratorio, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio
Trastornos vasculares	Frecuentes: hipertensión Poco frecuentes: hipotensión, vasculitis.

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	Raras: embolia pulmonar, trombosis venosa profunda.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos.	Poco frecuentes: tos, epistaxis, hipo, congestión nasal, dolor pleural, taquipnea Raras: hipertensión pulmonar, neumonía intersticial, neumonitis inflamatoria.
Desórdenes gastrointestinales	Muy frecuentes: náuseas. Frecuentes: vómitos, dolor abdominal, diarrea, dispepsia, sequedad de boca, flatulencia, estreñimiento, molestias anorrectales. Poco frecuentes: pancreatitis, distensión abdominal, enteritis, molestias epigástricas, eructos, reflujo gastroesofágico, edema bucal Raras: hemorragia gastrointestinal, íleo.
Trastornos hepatobiliares.	Frecuentes: pruebas de función hepática elevadas (aumento de ALT, aumento de ASAT, aumento de bilirrubina, aumento de fosfatasa alcalina, aumento de gamma GT) Poco frecuentes: lesión hepatocelular, hepatitis, ictericia, hepatomegalia, colestasis, toxicidad hepática, función hepática anormal Raras: insuficiencia hepática, hepatitis colestásica, hepatoesplenomegalia, sensibilidad del hígado a la palpación, asterixis.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo.	Frecuentes: erupción cutánea, prurito. Poco frecuentes: ulceración bucal, alopecia, dermatitis, eritema, petequias. Raras: síndrome de Stevens Johnson, erupción vesicular
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo.	Poco frecuentes: dolor de espalda, dolor de cuello, dolor musculoesquelético, dolor en las extremidades
Trastornos renales y del tracto urinario	Poco frecuentes: insuficiencia renal aguda, insuficiencia renal, elevación de la creatinina en sangre

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	Raras: acidosis tubular renal, nefritis intersticial.
Trastornos del sistema reproductor y de las mamas.	Poco frecuentes: trastornos menstruales. Raras: dolor en los senos.
Desordenes generales y condiciones administrativas del sitio	Frecuentes: pirexia (fiebre), astenia, fatiga. Poco frecuentes: edema, dolor, escalofríos, malestar, molestias en el pecho, intolerancia a los medicamentos, nerviosismo, inflamación de las membranas mucosas. Raras: edema de lengua, edema facial.
Investigaciones	Poco frecuentes: cambios en los niveles de fármaco, disminución del nivel de fósforo en sangre, radiografía de tórax anormal

* Basado en los efectos secundarios observados con la suspensión oral, tabletas gastrorresistentes y concentrado para solución para perfusión.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Trastornos hepatobiliares.

Desde la comercialización de la suspensión oral de posaconazol, se han notificado casos de lesión hepática grave con muerte del paciente

3.1.12 INCLUSIÓN / EXCLUSIÓN DE MEDICAMENTOS VITALES

3.1.12.1. ACETATO DE MEDROXIPROGESTERONA 50 mg + CIPIONATO DE ESTRADIOL 10 mg/1ml SUSPENSIÓN INYECTABLE

Radicado : 20201102351
Fecha : 11/06/2020
Interesado : Lafrancol SAS/ American Generics

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la exclusión del medicamento acetato de medroxiprogesterona 50 mg + cipionato de estradiol 10 mg/1mL suspensión inyectable del listado de medicamentos vitales no disponibles (LMVND).

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



CONCEPTO: Revisada la información allegada por el interesado y la disponible en el Invima, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora precisa:

1. El 12/10/2019 se publicó en la página web del Invima, la declaración de estado de desabastecimiento del medicamento de la referencia, donde se expresó la necesidad mensual que se consume en el país.
2. El medicamento medroxiprogesterona 50 mg + cipionato de estradiol 10 mg/1mL suspensión inyectable se encuentra incluido en las normas farmacológicas 9.1.2.0.N10 Anticonceptivos hormonales y hace parte del plan de beneficios (Medicamentos esenciales)
3. El medicamento de la referencia cuenta con evaluación farmacológica aprobada para las siguientes indicaciones anticonceptivo hormonal parenteral de aplicación mensual
4. En la monitorización de la disponibilidad del medicamento en el país, se ha identificado que se ha logrado mantener el abastecimiento, tanto con la fabricación como con la importación en calidad de medicamento vital no disponible, mientras se solucionan los factores que han afectado la importación durante la pandemia.
5. En resumen los tres titulares autorizados para comercializar este producto medicamento en el país no disponen aún de la capacidad de resolver las necesidades del país sin el mecanismo de la importación como medicamento vital no disponible.

Por lo anterior, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora concluye que no se ha solucionado la causa que originó la inclusión en el Listado de Medicamentos Vitales no disponibles y mantiene el medicamento en este listado (LMVND).

3.1.12.2. INDOMETACINA SOLUCIÓN INYECTABLE X 0,5 MG/1ML

Radicado : 20201107907
Fecha : 23/06/2020
Interesado : Liminal Therapeutics S.A.S

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la exclusión del medicamento indometacina solución inyectable x 0,5 mg/1mL del listado de medicamentos vitales no disponibles (LMVND), teniendo en cuenta que el interesado manifiesta que cuenta con las unidades necesarias para cubrir la demanda del país con registro sanitario INVIMA 2017M-0017909.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, ha revisado la información allegada por el interesado y la disponible en el Invima teniendo en cuenta:

1. Que el Acuerdo 003 de 2017 por el cual se establece la composición y funciones de la Comisión Revisora del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA en el artículo 17 dentro de las funciones de la Sala Especializada de Medicamentos, estipula en su numeral 17.4 el emitir concepto técnico para la inclusión de un medicamento al listado de medicamentos vitales no disponibles, de acuerdo con las disposiciones sanitarias
2. El Decreto 481/2004 en su artículo 3 estipula que “La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora del Invima, con base en los criterios definidos en el presente decreto y en la información disponible en el Invima, establecerá y actualizará en forma permanente el listado de los medicamentos vitales no disponibles. En todo caso los medicamentos vitales no disponibles que hagan parte del listado deberán estar incluidos en normas farmacológicas”
3. El Decreto 2498 de 2018 determino la permanencia del reglamento técnico en materia de medicamentos vitales no disponibles en el país, especifica entre sus consideraciones que “en cumplimiento de la precitada norma, se efectuó la revisión del reglamento técnico contenido en el Decreto 481 de 2004, que dicta normas tendientes a incentivar la oferta de medicamentos vitales no disponibles en el país, y regula los procesos, requisitos e incentivos para la investigación, desarrollo, producción, importación y comercialización de bienes esenciales, como son los medicamentos vitales no disponibles” y “Que tales requisitos sanitarios son exigibles a los fabricantes, importadores y comercializadores para que garanticen la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos vitales no disponibles en el país”

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



4. A partir del 01 de mayo de 2018, la notificación y gestión de las alertas de desabastecimiento de medicamentos se trasladó al Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima.
5. En el análisis del abastecimiento de indometacina inyectable se evidenció que cuentan con registro sanitario INVIMA 2017M-0017909 para la fabricación y reportan disponibilidad para abastecer al mercado, solucionando la causal de ingreso del acta 10 de 2004 SEMPB.

Por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, SEM excluye el medicamento Indometacina solución inyectable del listado de medicamentos vitales no disponibles. Se recuerda que de acuerdo con el Decreto 843 de 2016 la obligatoriedad de los titulares de reportar en forma inmediata al INVIMA: “(...) Cuando los titulares e importadores de medicamentos, autorizados mediante registros sanitarios, dejen de comercializar temporal o definitivamente los productos en el país, deberán informar de manera inmediata al INVIMA (...)”

3.1.12.3. INDOMETACINA POLVO LIOFILIZADO PARA RECONSTITUIR A SOLUCIÓN INYECTABLE X 0,5 MG/1ML

Radicado : 20191198247 / 20201097609
Fecha : 09/10/2019 // 03/06/2020
Interesado : Liminal Therapeutics SAS

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la exclusión del medicamento indometacina polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable x 0,5 mg/1mL del listado de medicamentos vitales no disponibles (LMVND), teniendo en cuenta que el interesado manifiesta que cuenta con las unidades necesarias para cubrir la demanda del país con registro sanitario INVIMA 2017M-0017909.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, SEM ha revisado la información allegada por el interesado y la disponible en el Invima teniendo en cuenta:

1. Que el Acuerdo 003 de 2017 por el cual se establece la composición y funciones de la Comisión Revisora del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA en el artículo 17 dentro de las funciones de la Sala Especializada de Medicamentos, estipula en su numeral 17.4 el

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



emitir concepto técnico para la inclusión de un medicamento al listado de medicamentos vitales no disponibles, de acuerdo con las disposiciones sanitarias

2. El Decreto 481/2004 en su artículo 3 estipula que “La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora del Invima, con base en los criterios definidos en el presente decreto y en la información disponible en el Invima, establecerá y actualizará en forma permanente el listado de los medicamentos vitales no disponibles. En todo caso los medicamentos vitales no disponibles que hagan parte del listado deberán estar incluidos en normas farmacológicas”
3. El Decreto 2498 de 2018 determino la permanencia del reglamento técnico en materia de medicamentos vitales no disponibles en el país, especifica entre sus consideraciones que “en cumplimiento de la precitada norma, se efectuó la revisión del reglamento técnico contenido en el Decreto 481 de 2004, que dicta normas tendientes a incentivar la oferta de medicamentos vitales no disponibles en el país, y regula los procesos, requisitos e incentivos para la investigación, desarrollo, producción, importación y comercialización de bienes esenciales, como son los medicamentos vitales no disponibles” y “Que tales requisitos sanitarios son exigibles a los fabricantes, importadores y comercializadores para que garanticen la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos vitales no disponibles en el país”
4. A partir del 01 de Mayo de 2018, la notificación y gestión de las alertas de desabastecimiento de medicamentos se trasladó al Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima.
5. En el análisis del abastecimiento de indometacina Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable x 0,5 mg/1mL se evidenció que cuentan con registro sanitario INVIMA 2017M-0017909 para la fabricación y disponibilidad para abastecer al mercado, solucionando la causal de inclusión e el LMVND del acta 07 de 2012 SEMPB.

Por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, SEM excluye el medicamento Indometacina del listado de medicamentos vitales no disponibles. Se recuerda que de acuerdo con el Decreto 843 de 2016 la obligatoriedad de los titulares de reportar en forma inmediata al INVIMA: “(...) Cuando los titulares e importadores de medicamentos, autorizados mediante registros sanitarios, dejen de

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



comercializar temporal o definitivamente los productos en el país, deberán informar de manera inmediata al INVIMA (...)"

3.1.12.4. TESTOSTERONA UNDECANOATO SOLUCIÓN INYECTABLE 250 mg / 1 mL

Radicado : 20201102293
Fecha : 11/06/2020
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora se reevalúe la inclusión del medicamento testosterona undecanoato solución inyectable 250 mg / 1 ml del listado de medicamentos vitales no disponibles, presentado la información relacionada con la disponibilidad suficiente y oportuna del medicamento en el país.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora ha revisado la solicitud teniendo en cuenta la siguiente información:

1. Que el Acuerdo 003 de 2017 por el cual se establece la composición y funciones de la Comisión Revisora del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA en el artículo 17 dentro de las funciones de la Sala Especializada de Medicamentos, estipula en su numeral 17.4 el emitir concepto técnico para la inclusión de un medicamento al listado de medicamentos vitales no disponibles, de acuerdo con las disposiciones sanitarias
2. Que el Decreto 481/2004 en su artículo 3 estipula que “La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora del Invima, con base en los criterios definidos en el presente decreto y en la información disponible en el Invima, establecerá y actualizará en forma permanente el listado de los medicamentos vitales no disponibles. En todo caso los medicamentos vitales no disponibles que hagan parte del listado deberán estar incluidos en normas farmacológicas”
3. Que el Decreto 2498 de 2018 determinó la permanencia del reglamento técnico en materia de medicamentos vitales no disponibles en el país, especifica entre sus consideraciones que “en cumplimiento de la precitada norma, se efectuó

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



la revisión del reglamento técnico contenido en el Decreto 481 de 2004, que dicta normas tendientes a incentivar la oferta de medicamentos vitales no disponibles en el país, y regula los procesos, requisitos e incentivos para la investigación, desarrollo, producción, importación y comercialización de bienes esenciales, como son los medicamentos vitales no disponibles” y “Que tales requisitos sanitarios son exigibles a los fabricantes, importadores y comercializadores para que garanticen la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos vitales no disponibles en el país”

4. Que a partir del 01 de Mayo de 2018, la notificación y gestión de las alertas de desabastecimiento de medicamentos se trasladó al Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima.

5. Que de acuerdo con la revisión realizada de los soportes allegados por el interesado, se observa disponibilidad del medicamento undecanoato de Testosterona en el mercado

Por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, SEM, excluye el medicamento de la referencia del listado de medicamentos vitales no disponibles.

Se recuerda que de acuerdo con el Decreto 843 de 2016 es obligatorio el reporte de la no comercialización del medicamento en el país: “(...) Cuando los titulares e importadores de medicamentos, autorizados mediante registros sanitarios, dejen de comercializar temporal o definitivamente los productos en el país, deberán informar de manera inmediata al INVIMA.”

3.1.12.5. GANCICLOVIR SOLUCIÓN INYECTABLE

Radicado : 20201101177
Fecha : 10/06/2020
Interesado : Calier Farmaceutica de Colombia S.A

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la inclusión del medicamento Ganciclovir solución inyectable en el listado de medicamentos vitales no disponibles. No han comercializado el medicamento con registro sanitario durante el I semestre del año y describen opción de importar con otro etiquetado.

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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





CONCEPTO: Revisada la información allegada por el interesado y la disponible en el Invima, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, precisa:

1. El Acuerdo 003 de 2017 por el cual se establece la composición y funciones de la Comisión Revisora del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA, estipula en el artículo 17, numeral 17.4 dentro de las funciones de la SEM, emitir concepto técnico para la inclusión de un medicamento al listado de medicamentos vitales no disponibles, de acuerdo con las disposiciones sanitarias
2. El Decreto 481/2004 Por el cual se dictan normas tendientes a incentivar la oferta de medicamentos vitales no disponibles en el país” en su artículo 3, estipula que “La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora del Invima, con base en los criterios definidos en el presente decreto y en la información disponible en el Invima, establecerá y actualizará en forma permanente el listado de los medicamentos vitales no disponibles. En todo caso los medicamentos vitales no disponibles que hagan parte del listado deberán estar incluidos en normas farmacológicas” Es decir debe contar con evaluación de la eficacia y seguridad
3. El Decreto 2498 de 2018 determino la permanencia del reglamento técnico en materia de medicamentos vitales no disponibles en el país, especifica entre sus consideraciones que “en cumplimiento de la precitada norma, se efectuó la revisión del reglamento técnico contenido en el Decreto 481 de 2004, “Que tales requisitos sanitarios son exigibles a los fabricantes, importadores y comercializadores para que garanticen la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos vitales no disponibles en el país”
4. La Evaluación de la seguridad y eficacia de los medicamentos (evaluación farmacológica) es función privativa de la Comisión Revisora de Productos Farmacéuticos, prevista en el Decreto 677 de 1995 y Decreto 1782 de 2014 y es realizada por la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas indicaciones y Medicamentos Biológicos, SEMNNMB, donde se analiza la evidencia científica alegada por los interesados.

La Evaluación comprende el análisis las siguientes características del producto: Eficacia, seguridad, dosificación, indicaciones, contraindicaciones, interacciones, y advertencias, relación beneficio-riesgo, toxicidad, farmacocinética, condiciones de comercialización y restricciones especiales.

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



5. La Normatividad relacionada con las inclusiones y exclusiones de medicamentos en el listado de medicamentos vitales no disponibles se encuentra establecida por:

- El Decreto 481/2004 que en su artículo 2 define el Medicamento vital no disponible como un medicamento indispensable e irremplazable para salvaguardar la vida o aliviar el sufrimiento de un paciente o un grupo de pacientes y que por condiciones de baja rentabilidad en su comercialización, no se encuentra disponible en el país o las cantidades no son suficientes
- En el artículo 3 el decreto mencionado, estipula la competencia para la determinación de medicamento vital no disponible: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora del Invima, con base en los criterios definidos en el presente decreto y en la información disponible en el Invima, establecerá y actualizará en forma permanente el listado de los medicamentos vitales no disponibles. En todo caso los medicamentos vitales no disponibles que hagan parte del listado deberán estar incluidos en normas farmacológicas.
- En su Artículo 4º se contemplan los criterios para determinar un medicamento como vital no disponible. Para determinar la condición de un medicamento vital no disponible, este deberá ajustarse a la definición de que trata el artículo 2º del presente decreto y cumplir con los siguientes criterios: a) Que no se encuentre en fase de investigación clínica; b) Que no se encuentre comercializado en el país o habiéndose comercializado las cantidades no sean suficientes para atender las necesidades; c) Que no cuente con sustitutos en el mercado

6. El medicamento Ganciclovir se encuentra en normas farmacológicas. 4.1.3.0.N10 antivirales

7. Se dispone de alternativas terapéuticas con registro sanitario para el manejo de pacientes que cursan con infección por citomegalovirus o herpes

En conclusión lo solicitado no cumple con lo establecido en el Decreto 481 de 2004. Por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, no aprueba la inclusión del medicamento Ganciclovir. Se recomienda revisar la opción de importación del medicamento por única vez ya que cuenta con registro sanitario

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.1.12.6. PPD TUBERCULINA 50 U /1mL

Radicado : 20201027947 / 20201101448
Fecha : 13/02/2020 // 10/06/2020
Interesado : Advance Scientific de Colombia S.A.S

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la exclusión del medicamento PPD tuberculina 50 U / 1mL del listado de medicamentos vitales no disponibles, manifestando disponibilidad y proyección de importación del medicamento para garantizar la disponibilidad suficiente y oportuna en el país.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora ha revisado la solicitud teniendo en cuenta la siguiente información:

1. Que el Acuerdo 003 de 2017 por el cual se establece la composición y funciones de la Comisión Revisora del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA en el artículo 17 dentro de las funciones de la Sala Especializada de Medicamentos, estipula en su numeral 17.4 el emitir concepto técnico para la inclusión de un medicamento al listado de medicamentos vitales no disponibles, de acuerdo con las disposiciones sanitarias
2. El Decreto 481/2004 en su artículo 3 estipula que “La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora del Invima, con base en los criterios definidos en el presente decreto y en la información disponible en el Invima, establecerá y actualizará en forma permanente el listado de los medicamentos vitales no disponibles. En todo caso los medicamentos vitales no disponibles que hagan parte del listado deberán estar incluidos en normas farmacológicas”
3. El Decreto 2498 de 2018 determino la permanencia del reglamento técnico en materia de medicamentos vitales no disponibles en el país, especifica entre sus consideraciones que “en cumplimiento de la precitada norma, se efectuó la revisión del reglamento técnico contenido en el Decreto 481 de 2004, que dicta normas tendientes a incentivar la oferta de medicamentos vitales no disponibles en el país, y regula los procesos, requisitos e incentivos para la

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



investigación, desarrollo, producción, importación y comercialización de bienes esenciales, como son los medicamentos vitales no disponibles” y “Que tales requisitos sanitarios son exigibles a los fabricantes, importadores y comercializadores para que garanticen la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos vitales no disponibles en el país”

4. A partir del 01 de Mayo de 2018, la notificación y gestión de las alertas de desabastecimiento de medicamentos se trasladó al Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima.
5. El interesado ha presentado información de la disponibilidad del medicamento en el país, con el registro sanitario INVIMA 2020M-0019544 por lo tanto han desaparecido las condiciones que generaron su inclusión.

Por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, SEM, excluye el medicamento del Listado de Medicamentos Vitales No Disponibles. Se recuerda la obligatoriedad del reporte de no comercialización del medicamento en el país. (Decreto 843 de 2016).

3.1.12.7. DAPSONA TABLETAS 50 Y 100 mg

Radicado : 20201097536
Fecha : 03/06/2020
Interesado : Liminal Therapeutics SAS

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la exclusión del medicamento DAPSONA Tabletas 50 y 100 mg del listado de medicamentos vitales no disponibles (LMVND) dado que cuentan con registro sanitario nuevo y comercialización de las unidades necesarias para cubrir demanda del país.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos ratifica el concepto emitido mediante Acta No. 13 de 2020 SEM numeral 3.1.12.7, en el sentido de recomendar la exclusión del medicamento del Listado de Medicamentos Vitales no Disponibles.

3.1.12.8. LAROTRECTINIB SULFATO CAPSULAS x 5 y 100 mg, SOLUCIÓN 20 mg/1mL.

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Radicado : 20201107241
Fecha : 22/06/2020
Interesado : Bayer A.G.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, la inclusión temporal del medicamento Larotrectinib Sulfato capsulas x 5 y 100 mg, Solución 20 mg/1mL en el Listado de Medicamento Vitales No Disponibles.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos no recomienda incluir en el listado de medicamentos vitales no disponibles ya que no cumple con los criterios establecidos en el Decreto 481 de 2004.

3.1.12.9. PPD TUBERCULINA 50 U /1mL

Radicado : 20201108864
Fecha : 24/06/2020
Interesado : Advance Scientific de Colombia S.A.S

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la exclusión del medicamento PPD tuberculina 50 U /1mL del listado de medicamentos vitales no disponibles, manifestando disponibilidad y proyección de importación del medicamento para garantizar la disponibilidad suficiente y oportuna en el país.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos ratifica el concepto emitido mediante Acta No. 13 de 2020 SEM numeral 3.1.12.3, en el sentido de recomendar la exclusión del medicamento del Listado de Medicamentos Vitales no Disponibles.

3.1.12.10. TRIENTINA TETRAHIDROCLORURO EQUIVALENTE A 150 MG DE TRIENTINA BASE (TABLETAS)

Radicado : 20191176318

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Fecha : 10/09/2019
Interesado : Valentech Pharma

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la inclusión del medicamento Trientina tetrahidrocloruro equivalente a 150 mg de trientina base (tabletas) en normas farmacológicas y en el listado de medicamentos vitales no disponibles (LMVND).

- Describen que el medicamento Trientina Clorhidrato x 250 mg en cápsulas en el acta 22 de 2016 cuenta con aprobación de la evaluación farmacológica, por tanto el medicamento Trientina clorhidrato capsulas x 250 mg se encuentran incluidas en normas farmacológicas
- El interesado afirma que la trientina tetrahidrocloruro corresponde a la misma molécula base de trientina clorhidrato, donde la diferencia se encuentra en la sal adjuntando información de bioequivalencia y la ficha técnica de otra agencia sanitaria. Adicionalmente manifiestan que el mecanismo de acción se debe a la capacidad de la trientina de formar complejos de cobre y la actividad farmacológica depende de la trientina base
- Sobre el medicamento propuesto, Trientina x 150 mg en tabletas el interesado considera que se encuentra dentro de los intervalos de dosificación soportados dentro de la evaluación farmacológica
- Citan que la SEMNNIMB en el numeral realizó una aclaración: 3.3.7.ACLARACIÓN NORMAS FARMACOLÓGICAS

El Grupo de Apoyo a Salas de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclarar si son equivalentes las inclusiones en el Manual de Normas Farmacológicas para las formas farmacéuticas tableta, gragea, tableta recubierta y cápsula dura que no modifiquen su liberación, en los productos sometidos a renovación.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclara que la inclusión en el Manual de Normas Farmacológicas de las formas farmacéuticas tableta, gragea, tableta recubierta y cápsula dura son equivalentes siempre y cuando estas no modifiquen la liberación del o los principio(s) activos contenidos en estas y en las concentraciones previamente aprobadas

Adicionalmente la Sala considera que el polvo para reconstituir a solución o suspensión inyectable es equivalente con las formas farmacéuticas solución o suspensión inyectable, manteniendo la misma concentración

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Describen que la forma farmacéutica tableta propuesta, permite fraccionamiento para dosificación en niños a diferencia de la cápsula actualmente incluida en el LMVND
- Finalmente describen que la Trientina clorhidrato capsulas requiere almacenamiento en condiciones de refrigeración y cadena de frío, mientras la Trientina tetrahidrocloruro es estable en condiciones de zona climática IV, por lo tanto contaría con demostración de eficacia y seguridad para ser incluido en normas farmacológicas y en el LMVND.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda requerir al interesado en el sentido de allegar soportes de seguridad y eficacia que justifiquen la inclusión de normas farmacológicas para el producto TRIENTINA TETRAHIDROCLORURO EQUIVALENTE A 150 MG DE TRIENTINA BASE TABLETAS, surtiendo el proceso de evaluación farmacológica a la luz de la normatividad sanitaria vigente.

Lo allegado corresponde a resumen de estudio de bioequivalencia entre dos formulaciones orales solidas de diferentes sales de Trientina con administración de dosis única de 600 mg en cada periodo. Adicionalmente los resultados obtenidos demuestran que las diferentes sales de las formulaciones no son bioequivalentes dado que no cumplen con el criterio de rango de aceptación de bioequivalencia (80,00% – 125,00%).

Finalmente tener en cuenta que el producto aprobado por la sala en acta 22 de 2016 (TRIENTINA CLORHIDRATO X 250 MG EN CÁPSULAS) es diferente al producto de estudio (TRIENTINA TETRAHIDROCLORURO EQUIVALENTE A 150 MG DE TRIENTINA BASE TABLETAS) en cuanto a concentración y forma farmacéutica, lo cual indica que no son equivalentes farmacéuticos de acuerdo con lo establecido en el numeral 2 del anexo técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016:

“Equivalencia farmacéutica: Dos productos son equivalentes farmacéuticos si contienen la misma cantidad molar de los mismos IFAs en la misma forma farmacéutica, si cumplen con los estándares de comparación y si están destinados a ser administrados por la misma vía. Equivalencia farmacéutica no implica necesariamente una equivalencia terapéutica, ya que las diferencias en las propiedades de estado sólido del IFA, los excipientes y/o en el proceso de fabricación y otras variables puede dar lugar a diferencias en el desempeño del producto.

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Equivalencia terapéutica. Dos productos farmacéuticos se consideran terapéuticamente equivalentes si son farmacéuticamente equivalentes o alternativas farmacéuticas y si después de la administración de la misma dosis molar, sus efectos, con respecto tanto a la eficacia y como a la seguridad, son esencialmente los mismos cuando se administra por la misma ruta en las condiciones especificadas en el etiquetado. Esto puede ser demostrado por estudios de equivalencia apropiados, tales como farmacocinética, farmacodinámica, clínica o en estudios in vitro.

3.1.13 UNIFICACIONES

3.1.13.1. DEXTROSA

Expediente : 20123902
Radicado : 2017026473 / 20193012398
Fecha : 12/12/2019
Interesado : Novalab S.A.S

CONCEPTO: La presente unificación aplica para todos los productos con el principio activo Dextrosa en la siguiente concentración y forma farmacéutica:

Concentración:

Cada sobre contiene 25 g de dextrosa para reconstituir a solución oral.

Forma farmacéutica:

Polvo para reconstituir a solución oral.

Indicaciones:

Para realizar las pruebas de tolerancia oral a la glucosa, glucosa sanguínea o glucosa en orina.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los componentes de la fórmula.
- Alergia a los productos derivados del maíz, ya que la dextrosa es un producto purificado proveniente del maíz.

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- **Hiperglucemia, diabetes mellitus no tratada, intolerancia a los carbohidratos, deshidratación hipotónica, desequilibrio electrolítico en pacientes con hemorragia intracraneal o intraespinal, casos de delirium tremens con deshidratación.**
- **Las soluciones hipertónicas están contraindicadas en pacientes con anuria, coma diabético, accidentes cerebrovasculares isquémicos, coma addisoniano.**

Advertencias y precauciones especiales de empleo:

Para uso exclusivo en laboratorios clínicos.

Adminístrese con precaución en pacientes diabéticos.

Antes de usar se debe practicar una prueba de glicemia en ayunas.

No realizar ningún test o prueba con dextrosa, si el resultado de la prueba con la glicemia en ayunas es igual o superior a 150 mg/dL.

En niños no es justificada la curva de glicemia, salvo en casos especiales que el médico lo solicite al laboratorio clínico.

Disolver el contenido en la cantidad exacta especificada en la sección posología, con el fin de evitar soluciones muy concentradas que puedan interferir en la absorción de los azúcares.

Precaución especial en pacientes con déficit de vitamina B1, si fuera necesario corregir la deficiencia.

Control frecuente del balance hídrico e iónico y de la glucemia. Con déficit de sodio la administración de la solución sin sodio puede originar colapso circulatorio periférico y oliguria.

En casos de insuficiencia hepática o renal puede originar hiperglucemia e hiperósmosis.

Contiene tartrazina que puede producir reacciones alérgicas tipo angioedema, asma, urticaria y shock anafiláctico.

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Fertilidad, Embarazo y Lactancia:

Embarazo:

No hay datos sobre el uso de dextrosa en mujeres embarazadas. No hay evidencia si la dextrosa puede causar daño fetal o si puede afectar la fertilidad. Solo se utiliza en mujeres embarazadas para la prueba de tamizaje entre las semanas 24 y 26 de gestación si se sospecha una diabetes gestacional.

Lactancia:

Se debe tener precaución y consultar al médico ya que se desconoce si la dextrosa pasa a la leche materna.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

No se dispone de información acerca del efecto de la dextrosa en la capacidad para conducir o utilizar máquinas. Sin embargo, se estima que su influencia sobre estas actividades sea nula o insignificante.

Dosificación y Grupo Etario:

Para la prueba curva de glicemia:

- **En adultos:** suministrar en ayunas 3 sobres del producto (equivalente a 75 g netos de dextrosa) disueltos en 300 mL de agua.
- **En mujeres embarazadas:** si se sospecha una diabetes gestacional, se puede realizar una prueba de tamizaje entre las semanas 24 y 26 de gestación, el test consiste en administrar dos (2) sobres del producto (equivalente a 50 g netos de dextrosa) disueltos en 300 mL de agua y hacer una determinación de glicemia, exactamente a la hora después (60 minutos) de ingerida la solución de dextrosa.

Nota: si el resultado de la prueba es mayor a 140 mg/dl se considera que el test es positivo y se debe realizar la prueba oral de tolerancia glucosada estándar para confirmar.

- **En niños menores de 12 años o personas con menos de 30 kg de peso (por instrucción médica):** suministrar 1.925 g de producto (equivalente a 1.75 g netos de dextrosa) por cada Kg de peso, disolver en 250 mL de agua. No utilizar en niños menores de 2 años.

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Para la prueba postprandial:

- **En adultos:** suministrar en ayunas 3 sobres de producto (equivalente a 75 g netos de dextrosa) disueltos en 300 mL de agua.
- **En niños menores de 12 años o personas con menos de 30 kg de peso (por instrucción médica):** suministrar 1.925 g de producto (equivalente a 1.75 g netos de dextrosa) por cada Kg de peso, disolver en 250 mL de agua. No utilizar en niños menores de 2 años.

Nota: la posología puede ajustarse según criterio del especialista o por instrucción médica.

El sobre de 25 g de dextrosa se reconstituye a 100 ml de solución oral.

Vía de administración: Vía oral

Interacciones:

La glucosa, como carbohidrato que es, está presente en la mayoría de los alimentos. De forma que para evitar que la glucosa de la dieta distorsione el resultado de la prueba, esta estará precedida de un período nocturno de ayuno de 8 a 12 horas.

Hay ciertos fármacos que alteran el metabolismo de la glucosa y, por tanto, pueden afectar a los resultados del examen. Por ello, es importante limitar el uso de determinados fármacos con acción hiperglucemiante o hipoglucemiante durante los 3 días anteriores a la prueba.

Fármacos con acción hiperglucemiante: Hormona Adrenocorticotropa (ACTH), ácido nicotínico, adrenalina, alanina, AMP cíclico, aminoácidos (en infusión endovenosa), amiodarona, amitriptilina, andrógenos, anestésicos, antipirina, arginina, asparaginasa, cafeína, cannabis, clorotiazida, beta adrenérgicos, clonidina, clorpromazina, clonidina, corticostereoides, corticotrofina, cortisona, dexametasona, diazóxido, diltiazem, dopamina, efedrina, epinefrina, estrógenos, etanol (transitoria, en el desarrollo de la intoxicación), éter, fenitoína, furosemida, fludrocortisona, halotano, glucagón, glucocorticoides, halotano, indometacina, isoniazida, levodopa, levonorgestrel, litio, maltosa, medroxiprogesterona, meprednisona, morfina, narcóticos, nicotina, nortriptilina, niacina, fenitoína, teofilina, tiazidas.

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Fármacos con acción hipoglucemiante: acetaminofen, allopurinol, ácido acetilsalicílico, aminofenazona, acetoacetato, anfetaminas, antihistaminas, ácido ascórbico, andrógenos, aspirina (en diabéticos si ingieren dosis tóxicas), barbituratos, clorpropamida, cimetidina, cannabis, clofibrato, ciproterona (junto a etinilestradiol), eritromicina, etanol, esteroides anabólicos (en estado de ayuno), fenfloramina, fructosa, glipizide, glyburide, guanetidina, insulina, inhibidores de la MAO, metformina, megestrol, metimazol, sulfamidas, sulfonilureas, quinina, propanolol, probenecida, salicilatos, sulfamidas, verapamilo.

Reacciones adversas:

La dextrosa puede provocar náuseas, sudoración, mareo o desmayo tras ingerir la solución. Si se presentan náuseas, mareos, sudoración o cualquier otra manifestación de hiperactividad del sistema nervioso vegetativo, debe extraerse una muestra sanguínea inmediatamente e interrumpirse la prueba, repitiéndola luego de un tiempo, si se considera indicado. Otros efectos adversos que pueden presentarse son cefalea, sensación de cansancio, molestias abdominales y sensación de hinchazón.

También se ha observado reducción de la sensibilidad del barorreflejo arterial sin cambio en la presión arterial tras la ingesta de la solución oral de dextrosa, provocando una respuesta taquicárdica a la glucosa.

Condición de Venta:

Con fórmula facultativa.

Adicionalmente, la concentración de principio activo y forma farmacéutica fueron incluidos en Norma Farmacológica 1.2.0.0.N20.

3.1.13.2. ERITROMICINA

CONCEPTO: La presente unificación aplica para todos los productos con el principio activo ERITROMICINA en la siguiente concentración y forma farmacéutica:

Concentración: (Incluidas en Norma Farmacológica)

1. Cada 5ml de suspensión contienen 200mg de Eritromicina base
2. Cada 5ml de suspensión contienen 250mg de Eritromicina base

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3. Cada 5ml de suspensión contienen 400mg de Eritromicina base
4. Cada 5ml de suspensión contienen 500mg de Eritromicina base
5. Cada tableta contiene 250mg de Eritromicina base
6. Cada tableta contiene 333mg de Eritromicina base
7. Cada tableta contiene 500mg de Eritromicina base
8. Cada tableta contiene 600mg de Eritromicina base

Forma farmacéutica:

1. Suspensión
2. Tabletas

Indicaciones:

Infecciones producidas por gérmenes sensibles a la eritromicina

La eritromicina un tratamiento alternativo en una gran variedad de infecciones clínicas como son:

1. Infecciones del tracto respiratorio superior: como amigdalitis, abscesos peri amigdalinos, faringitis, laringitis, sinusitis—(Streptococco pyogenes, Streptococco Pneumoniae, Hemophilus Influenzae)
2. Infecciones del tracto respiratorio inferior: traqueítis, bronquitis aguda y crónica, neumonía, bronquiectasias, enfermedad del legionario (Streptococco pyogenes, Streptococco Pneumoniae, Micoplasma pneumoniae, Bordetella pertussis)
3. Otitis media, externa y mastoiditis (Streptococco pneumoniae)
4. Infecciones orales como gingivitis, angina de Vincent (Streptococco pyogenes)
5. Infecciones oculares como blefaritis (Staphylococcus aureus)
6. Infecciones de la piel y tejido subcutáneo: forúnculos, carbúnculos, paroniquia, abscesos, acné pustular, impétigo, celulitis y erisipela (Staphylococcus aureus, Corynebacterium minustissimum).
7. Infecciones gastrointestinales como colecistitis, enterocolitis estafilococcica (Campylobacter fetus, jejuni)
8. Profilaxis en fiebre reumática en paciente hipersensibles a penicilinas
9. Otras infecciones como: osteomielitis, gonorrea, sífilis, linfogranuloma venéreo, prostatitis (Treponema pallidum, Neisseria gonorrhoeae, Chlamydia trachomatis)

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Contraindicaciones:

- **Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de sus excipientes**
- **Hipersensibilidad a los macrólidos**
- **Insuficiencia hepática grave**
- **Prolongación congénita o adquirida del intervalo QT**
- **Uso concomitante de Ergotamina o Dihidroergotamina**
- **Uso concomitante de medicamentos que prolongan el intervalo QT como son anti arrítmicos, ciertos neurolépticos, antidepresivos tricíclicos, trióxido de arsénico, budipina, fluoroquinolonas, antifúngicos y anti maláricos.**
- **Trastornos del equilibrio hidroelectrolítico, especialmente hipopotasemia e hipomagnesemia**
- **Durante el tratamiento con simvastatina o atorvastatina se contraindica la Eritromicina.**

Advertencias y precauciones:

1. Prolongación del Intervalo QT

La prolongación del intervalo QT y el desarrollo de arritmias ventriculares (algunas con desenlace fatal), incluyendo taquicardia ventricular (torsades de pointes), han sido reportadas con la administración de Eritromicina. Por lo tanto, su uso, está contraindicado en pacientes con alto riesgo de arritmia cardíaca. Los adultos mayores son más susceptibles a desarrollar efectos sobre el intervalo QT asociados al medicamento.

Es importante advertir sobre la aparición de palpitaciones, mareo o síncope durante el tratamiento con Eritromicina. Se recomienda la realización de electrocardiograma para en caso de sospecharse una arritmia.

Los trastornos hidroelectrolíticos aumentan la probabilidad de presentar una arritmia cardíaca. En caso de que el paciente presente dichos factores de riesgo (manejo con diuréticos, vómito, diarrea, uso de insulina, enfermedad renal), es necesario realizar un balance hidroelectrolítico adecuado.

2. Rabdomiolisis

La presencia de Rabdomiolisis con o sin daño renal, ha sido reportada en pacientes que recibieron Eritromicina concomitantemente con Simvastatina,

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Lovastatina o Atorvastatina. Por lo tanto, el uso de estas medicinas con eritromicina está contraindicado.

Los pacientes que estén recibiendo manejo con estatinas y eritromicina de manera concomitante, pueden ser guiados por el médico tratante, en la identificación de signos de miopatía como son debilidad muscular inexplicable u coluria. En caso de presentarse miopatía, debe suspenderse inmediatamente el manejo con estatinas.

Se han reportado casos de agravamiento de la debilidad en pacientes con miastenia gravis que reciben eritromicina.

3. Enfermedad asociada a Clostridium Difficile

El uso de eritromicina, puede conducir al desarrollo de colitis con formación de pseudomembranas, como resultado de la colonización por Clostridium Difficile. Asociada a diarrea de severidad variable con colitis fatal. En caso de presentarse diarrea, se debe discontinuar el tratamiento con eritromicina e iniciar colestiramina oral. En casos de diarrea moderada a severa es apropiado iniciar terapia anti bacterial efectivo contra Clostridium Difficile.

Los medicamentos que disminuyen el peristaltismo como son opiáceos y difenoxilato con atropina pueden prolongar o empeorar el cuadro, por lo tanto no deben ser usados.

4. Reacciones Alérgicas

Con la administración de eritromicina, pueden ocurrir reacciones alérgicas severas como el eritema multiforme, síndrome de Steven Johnson, Necrólisis toxica epidérmica (especialmente en niños de todas las edades), como también edema angioneurótico o anafilaxia. Alergias cruzadas en pacientes con hipersensibilidad a los macrólidos pueden existir, por lo tanto, si se conoce hipersensibilidad a los macrólidos o sustancias relacionadas, se debe tener especial precaución.

Ante la presencia de signos de hipersensibilidad, se debe suspender inmediatamente el tratamiento con eritromicina e iniciar manejo sintomático de emergencia.

Se han reportado casos de Pustulosis Exantemática Aguda Generalizada (AGEP por sus siglas en inglés) con el uso de macrólidos, por lo tanto, debe discontinuarse la terapia en caso de presentarse e iniciar manejo médico apropiado para control de los síntomas.

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



5. Tratamiento prolongado o frecuente

El crecimiento bacteriano o fúngico puede ocurrir en casos de tratamientos prolongados o frecuentes con Eritromicina. En caso de presentarse infecciones resistentes a Eritromicina, debe suspenderse el tratamiento e iniciar el manejo adecuado.

En caso de tratamientos mayores a 3 semanas, se recomienda realizar hemograma, pruebas de función hepática y renal de manera regular.

6. Trastornos oculares

Existe un riesgo de desarrollar alteraciones visuales en pacientes que reciben eritromicina y que presentan una Alteración en el metabolismo de causas genéticas como es la Neuropatía Óptica Hereditaria de Leber (LHON) y la Atrofia óptica autosómica dominante.

7. Neumonía

Debido a la resistencia común del *Streptococco pneumoniae* a los macrólidos, la eritromicina no debe ser tenida en cuenta como primera elección en el tratamiento de neumonía adquirida en la comunidad. En Neumonía nosocomial, la eritromicina debe ser usada en combinación con otra terapia antimicrobiana.

Adicionalmente la eritromicina no se considera de elección en el manejo de pacientes en estado crítico. Cuando este indicada la realización de procedimientos quirúrgicos se debe usar en combinación con otra terapia antimicrobiana.

8. Vómito y Diarrea

El uso de eritromicina puede ocasionar diarrea y vómito. Por lo anterior, la eficacia del tratamiento y otros concomitantes puede verse comprometida.

9. Daño Hepático

Se han reportado casos de disfunción hepática que incluye elevación de enzimas, hepatomegalia y hepatitis colestásica con o sin ictericia. Los pacientes deben ser informados si presentan signos y síntomas de enfermedad hepática como pérdida de apetito, ictericia, coluria, prurito y sensibilidad epigástrica.

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Debido a que la eliminación de la Eritromicina es principalmente hepática, se debe tener precaución cuando se administra a pacientes con disfunción hepática leve o moderada. Se contraindica en disfunción hepática severa.

10. Adultos mayores

Se debe tener especial precaución por el riesgo de prolongación del intervalo QT.

11. Población pediátrica

Para evitar daño hepático por sobredosis en niños y bebés, la dosis debe ser dependiente del cuadro clínico y curso de la enfermedad.

Se han reportado casos de Estenosis hipertrófica pilórica Infantil (IHPS por sus siglas en inglés), en niños que han recibido eritromicina.

Dado que la Eritromicina se usa en casos especiales con alta mortalidad como Tosferina o infecciones por *Chlamidia Trachomatis*, se debe hacer un análisis del beneficio por el riesgo de presentación de IHPS. Los tutores del menor deben ser informados sobre los riesgos y la presentación de signos y síntomas como vómito o irritabilidad.

12. Efectos sobre laboratorio

El tratamiento con Eritromicina interfiere con la determinación fluorimétrica de catecolaminas urinarias.

Embarazo y Lactancia, Efectos sobre la capacidad para conducir y operar máquinas:

Embarazo:

No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Sin embargo, estudios observacionales han reportado malformaciones cardiovasculares posteriores a la exposición a Eritromicina durante el embarazo temprano.

Adicionalmente, la eritromicina, atraviesa la barrera placentaria en humanos, pero los niveles plasmáticos fetales son generalmente muy bajos. Por lo tanto, no se considera adecuada para prevenir la sífilis congénita.

Lactancia:

La eritromicina pasa a la leche materna, ocasionando efectos adversos en el lactante como alteraciones gastrointestinales, estenosis pilórica y

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



colonización microbiana. Se debe sopesar cuidadosamente la necesidad de tratamiento.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La eritromicina tiene una influencia mínima sobre la concentración, sin embargo, la aparición de efectos secundarios podrían afectar de manera negativa la capacidad para conducir.

Interacciones:

1. Teofilina

El uso de eritromicina en pacientes que reciben altas dosis de Teofilina, puede estar asociado a toxicidad, debido a elevación de los niveles séricos de teofilina. Es necesario disminuir la dosis de teofilina en pacientes que reciben terapia conjunta con eritromicina.

Así mismo, reportes sugieren que la administración oral de eritromicina y teofilina, ocasiona disminución significativa de la concentración de eritromicina.

2. Digoxina

La administración de eritromicina y Digoxina, ocasiona elevación de los niveles séricos de Digoxina.

3. Anticoagulantes orales

El uso de eritromicina en pacientes que reciben anticoagulación oral (warfarina), incrementa su efecto, por lo tanto se debe tener precaución.

4. Medicamentos que prolongan el Intervalo QTc

El uso de eritromicina ha mostrado prolongación del Intervalo QT, con casos de arritmias tipo torsade de pointes. Adicionalmente, el uso de medicamentos antiarrítmicos que prolongan el Intervalo QT (quinidina, procainamida, amiodarona, sotalol), neurolépticos, anti depresivos tricíclicos y tetracíclicos, fluoroquinolonas, imidazoles, anti micóticos y antimalaricos pueden incrementar el riesgo de arritmias ventriculares.

5. Medicamentos metabolizados por el sistema P450

La eritromicina es un inhibidor del CYP3A, por lo tanto la co administración de medicamentos metabolizados por CYP3A, se asocia con elevaciones en las concentraciones del medicamento asociado, aumentando el riesgo d efectos

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



adversos (por ej., ciclosporina, fenitoína, carbamazepina, alfentanil, disopiramida, bromocriptina, metilprednisolona, vinblastina, sildenafil, astemizol, digoxina, Dihidroergotamina, Ergotamina, midazolam, omeprazol, domperidona, teofilina, triazolam y antifúngicos como fluconazol, ketoconazol e itraconazol). Es importante el ajuste de dosis cuando sea posible con monitorización de los pacientes.

El uso de eritromicina asociado a Inhibidores potentes del CYP3A como diltiazem, verapamilo, fluconazol, ketoconazol e itraconazol, aumenta el riesgo de muerte súbita por causas cardíacas (efectos directos en la repolarización).

Concomitantemente el uso de verapamilo y eritromicina se asocia a casos de hipotensión, bradiarritmias y acidosis láctica.

El uso de inductores del CYP3A como rifampicina, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital y Hierba de San Juan, puede inducir el metabolismo de la eritromicina, lo cual conlleva a niveles sub terapéuticos y disminución del efecto. Ergotamina y Dihidroergotamina

El uso de eritromicina y Ergotamina / Dihidroergotamina se asocia a aumento en la toxicidad, caracterizada por vasoespasma periférico severo y disestesias. Por lo anterior su uso está contraindicado en pacientes que reciben eritromicina.

Las concentraciones plasmáticas de Triazolam y alprazolam se pueden duplicar cuando se administran junto con eritromicina. Se recomienda la reducción de dosis.

Estatinas

El uso de eritromicina en pacientes que reciben lovastatina, atorvastatina o simvastatina, se asocia a casos raros de Rabdomiolisis.

Sildenafil

El uso concomitante de eritromicina, aumenta los niveles de AUC, por lo tanto, se recomienda la reducción de la dosis de sildenafil.

6. Carbamazepina

La administración de eritromicina en pacientes que reciben carbamazepina, se asocia a aumento de niveles séricos con desarrollo de signos de toxicidad por carbamazepina.

7. Cisaprida

Se han reportado niveles elevados de Cisaprida en pacientes que reciben tratamiento asociado a eritromicina. Esto puede resultar en prolongación del intervalo QT y arritmias cardíacas que incluyen taquicardia ventricular, fibrilación ventricular y torsade de pointes.

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



8. Zopiclona

La eritromicina puede incrementar los efectos farmacodinámicos de la zopiclona y sus efectos médicos.

9. Colchicina

Estudios post comercialización han mostrado toxicidad por colchicina cuando hay uso conjunto de eritromicina.

10. Inhibidores de la proteasa

Medicamentos como el ritonavir en uso concomitante con eritromicina, se asocia a incremento de los niveles de eritromicina por alteración del metabolismo.

11. Agentes anti microbianos

Se ha demostrado un antagonismo in vitro entre eritromicina y clindamicina, lincomicina y cloranfenicol. Iguaes interacciones se reportaron con tetraciclinas, y beta lactámicos como penicilina y cefalosporinas.

Reacciones Adversas:

Se han notificado las siguientes reacciones adversas para la eritromicina. Los efectos adversos se enumeran según su frecuencia:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$)

Común ($\geq 1 / 100$ a $<1/10$)

Ocasionalmente ($\geq 1 / 1000$ a $<1/100$)

Raras ($\geq 1 / 10,000$ a $<1/1000$)

Muy raro ($<1/10000$)

Frecuencia desconocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clase Sistema Órgano	Frecuencia	Evento presentado
Alteraciones de la sangre y sistema linfático	No conocida	Eosinofilia
Alteraciones cardíacas	Raras	Prolongación del intervalo QT Torsade de Pointes Palpitaciones Alteraciones del ritmo incluyendo taquiarritmias ventriculares

Acta No. 18 de 2020 SEM

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Alteraciones del oído y laberinto	Raras	Perdida reversible de la audición
	Muy raras	Tinnitus
	No conocida	Sordera
Alteraciones gastrointestinales	Muy común	Dolor abdominal superior Nausea Vomito Diarrea Anorexia
	Raras	Pancreatitis
	Muy raras	Estenosis hipertrófica pilórica infantil Colitis pseudomembranosa
Alteraciones generales y del sitio de la administración	No conocida	Dolor torácico Fiebre Malestar
Alteraciones hepato biliares	Raras	Disfunción hepática
	No conocida	Hepatitis colestásica Ictericia Hepatomegalia Falla hepática Hepatitis hepatocelular
Alteraciones del sistema inmune	Raras	Anafilaxia
	No conocidas	Reacción alérgica
Investigaciones	Común	Incremento de los valores de las enzimas hepáticas
Alteraciones del sistema nervioso	Muy raras	Confusión Convulsiones Vértigo
Alteraciones psiquiátricas	No conocidas	Alucinaciones
Alteraciones oculares	No conocidas	Neuropatía óptica mitocondrial
Alteraciones renales y urinarias	No conocidas	Nefritis intersticial
Alteraciones de la piel y tejido celular subcutáneo	Común	Exantema
	Frecuente	Urticaria
	Muy raras	Síndrome de Steven-Johnson

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



		Necrólisis epidérmica tóxica Eritema multiforme
	No conocidas	Angioedema
Alteraciones vasculares	No conocida	Hipotensión

Dosificación y Grupo Etario:

La dosis depende de la sensibilidad del patógeno y la gravedad de la enfermedad.
La siguiente información sirve de guía.

A menos que se prescriba lo contrario, se aplican las siguientes dosis:

Niños hasta los 8 años.

La dosis diaria para bebés y niños de hasta 8 años (hasta 30 kg de peso corporal) es de 30 - 50mg/kg/día, dividida en 3 a 4 dosis individuales.

Niños de 8 a 14 años.

La dosis diaria para niños de 8 a 14 años (de 30 kg a 50 kg de peso corporal) es de 1 a 2 g de eritromicina por día, dividida en 3 o 4 dosis individuales.

Adolescentes mayores de 14 años y adultos que pesan más de 50 kg.

La dosis diaria es de 1.5 a 2 g de eritromicina por día, dividida en 3 o 4 dosis individuales. Para infecciones graves o gérmenes moderadamente sensibles, la dosis diaria se puede duplicar:

La dosis diaria es entonces un máximo de 4 g de eritromicina por día, dividida en 3 o 4 dosis únicas.

Recomendaciones especiales de dosificación

- Sífilis (LUES) primaria

La dosis diaria es de al menos 3 g de eritromicina por día, dividida en 3 dosis, durante 15 días. La dosis total no debe ser inferior a 3 g de eritromicina/día. Puede aumentarse hasta 60 g, lo que corresponde a 4 g de eritromicina/día.

- Uretritis causada por Chlamydia trachomatis o Ureaplasma urealyticum

La dosis diaria es de 2,5 a 3 g de eritromicina, dividida en 3 dosis, durante 7 días.
Insuficiencia renal.

Para pacientes con disfunción moderada a severa (Filtración <10ml/min), la dosis máxima diaria para adolescentes mayores de 14 años y adultos (con un peso superior a 50 kg) es de 2 g de eritromicina por día.

Vía de Administración:

Vía Oral

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Condición de Venta:
Con formula facultativa

Adicionalmente, las concentraciones de principio activo y formas farmacéuticas fueron incluidas en Norma Farmacológica

3.1.13.3. TINIDAZOL

Radicado : 20191184549

Fecha : 20/09/2019

CONCEPTO: La presente unificación aplica para todos los productos con el principio activo TINIDAZOL, en la siguiente concentración y forma farmacéutica:

CONCENTRACIÓN:

Composición:

- Tinidazol por 500mg
- Tinidazol por 1000mg

FORMA FARMACÉUTICA

- Cápsula dura
- Tabletas

INDICACIONES:

Tratamiento para la eliminación del *Helicobacter pylori* asociado a úlceras duodenales en conjunto con antibioticoterapia y supresores de la secreción ácida, antiamebiano, tricomonicida.

CONTRAINDICACIONES:

Este medicamento está contraindicado en caso de:

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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





- **Hipersensibilidad al medicamento**
Hipersensibilidad a otros derivados del 5- nitroimidazol
- **Pacientes con trastornos neurológicos o con discrasias sanguíneas,**
- **Lactancia y en el primer trimestre de embarazo**
- **Ingerir bebidas alcohólicas.**

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

En la promoción al cuerpo médico deberá advertirse que el tinidazol produce cáncer en animales de experimentación, por lo tanto, se considera potencialmente peligroso en humanos.

Igual que sucede con los compuestos relacionados, se deben evitar las bebidas alcohólicas durante y por lo menos 72 horas después de la terminación de la terapia con tinidazol a causa de la posibilidad de una reacción parecida a la del disulfiram (enrojecimiento, calambres abdominales, vómito, taquicardia).

Los fármacos de estructura química similar, incluido el tinidazol, han sido asociados con diversos trastornos neurológicos como mareo, vértigo, ataxia, neuropatía periférica y rara vez, convulsiones. Si se presentan signos neurológicos anormales durante la terapia con tinidazol, éste debe ser suspendido.

Se ha observado carcinogénesis en ratones y ratas tratados crónicamente con metronidazol, otro agente de nitroimidazol. Si bien no hay datos disponibles sobre carcinogénesis para el tinidazol, los dos medicamentos se relacionan estructuralmente, por lo que existe la posibilidad de que causen efectos biológicos similares. Los resultados de mutagenicidad con tinidazol fueron heterogéneos (positivos y negativos). La utilización del tinidazol para tratamientos más prolongados a lo requerido normalmente debe considerarse con cuidado.

Embarazo, lactancia y efectos sobre la capacidad de conducir maquinas

Embarazo:

Estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva. El tinidazol atraviesa la barrera placentaria. Dado que los efectos de los compuestos de esta clase sobre desarrollo fetal son desconocidos, tinidazol está contraindicado durante el primer trimestre del embarazo.

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No hay evidencia de que el tinidazol sea nocivo durante las etapas posteriores del embarazo, pero este debe ser usado en el segundo y tercer trimestre solo en casos donde este sea absolutamente necesario, cuando los beneficios de la terapia superen los posibles riesgos tanto para la madre como para el feto.

Lactancia:

El tinidazol se distribuye en la leche materna. El tinidazol puede estar presente en la leche materna durante más de 72 horas después de la administración. Las mujeres se deben abstener de lactar durante y por al menos tres días después de haber suspendido la toma del tinidazol.

Fertilidad:

La fertilidad de hombres y mujeres puede verse impactada, basándose en los estudios en animales que han mostrado efectos adversos en la fertilidad de hombres y mujeres.

Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y operar maquinarias

No se ha estudiado el efecto del tinidazol sobre la capacidad de conducir vehículos u operar maquinarias. No hay evidencia que sugiera que el tinidazol pueda afectar estas capacidades.

VIA DE ADMINISTRACIÓN: Oral

POSOLOGIA Y GRUPO ETARIO

a) Tricomoniasis urogenital

Cuando se confirma la infección por *Trichomonas vaginalis*, se recomienda hacer el tratamiento simultáneo de la pareja.

Uso en adultos:

Régimen preferido: Una dosis única oral de 2 g.

Uso en niños: Una dosis única de 50 a 75 mg/kg de peso corporal. Puede ser necesario repetir la dosis una vez en algunos casos. Para el caso de los niños se recomienda el uso del preparado farmacéutico en suspensión oral correspondiente a este grupo etario, teniendo en cuenta que los preparados sólidos no son adecuados para estos casos.

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



b) Amebiasis intestinal

Uso en adultos:

Una dosis única oral diaria de 2 g durante 2 a 3 días o, como alternativa, 600 mg administrados por vía oral dos veces al día durante 5 días. En ocasiones, cuando una dosis única diaria por tres días resulta ser ineficaz, se puede continuar el tratamiento hasta por seis días. Cuando un curso de cinco días con dosificación dos veces al día resulta ser ineficaz, se puede continuar el tratamiento hasta por 10 días.

Uso en niños:

Una dosis única de 50 a 60 mg/kg de peso corporal por día por tres días sucesivos.

c) Compromiso hepático amebiano

En los casos de compromiso hepático amebiano puede ser necesario hacer una aspiración del pus además de la terapia con tinidazol.

Uso en adultos:

Oral: La dosificación total varía de 4,5 a 12 g, dependiendo de la virulencia de la *Entamoeba histolytica*.

Se inicia el tratamiento con 1,5 a 2 g por vía oral en una dosis única diaria durante 3 días.

En ocasiones cuando un curso de tres días resulta ineficaz, se puede continuar el tratamiento hasta por 6 días.

Como régimen alternativo, se pueden dar 600 mg por vía oral dos veces al día durante 5 días. En ocasiones, cuando el curso de cinco días resulta ineficaz, se puede continuar el tratamiento hasta por 10 días.

Uso en niños:

Una dosis única oral de 50 a 60 mg/kg de peso corporal por día durante cinco días sucesivos.

d) Eliminación del *H. pylori* asociado a úlceras duodenales

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Terapia secuencial adultos (Egan et al. Helicobacter. 2005): El Colegio Americano de Gastroenterología en sus guías del 2007 sugiere esta terapia, que ha sido ampliamente estudiada por varios autores. El régimen es:

Día 1 – 5: Amoxicilina 1 g dos veces al día + inhibidor de bomba de protones;
día 5 – 10: Inhibidor bomba de protones + claritromicina 500 mg dos veces al día + tinidazol 1 g día.

Uso en pacientes con deterioro de la función renal.

En general no es necesario hacer ajustes de la dosificación en pacientes que tienen deterioro de la función renal. No obstante, dado que el tinidazol puede ser fácilmente extraído por hemodiálisis, los pacientes pueden requerir dosis adicionales de tinidazol para compensar.

Administración oral.

Se recomienda tomar el tinidazol oral durante o después de una comida.

INTERACCIONES

Alcohol: El uso concurrente del tinidazol y el alcohol puede producir una reacción similar a la del disulfiram, por lo que hay que evitarlo.

Anticoagulantes: Se ha demostrado que los fármacos de estructura química similar potencian los efectos de anticoagulantes orales. Es preciso vigilar estrechamente los tiempos de protrombina y hacer ajustes a la dosis del anticoagulante si es necesario.

REACCIONES ADVERSAS

Todos los efectos no deseados listados en la ficha técnica (CDS) son presentados según el sistema de clasificación de órganos de MedDRA. Dentro de cada categoría de frecuencia, los efectos no deseados se presentan en orden de importancia clínica.

Tabla de reacciones adversas:

Sistema de clasificación de órganos	Común $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Frecuencia desconocida (no puede estimarse a partir de)
--	---	--

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



		<i>los datos disponibles)</i>
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático		Leucopenia
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad al medicamento
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Disminución del apetito	
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Convulsiones Neuropatía periférica Parestesia Hipoestesia Alteraciones de la sensibilidad Ataxia Mareo Disgeusia
Trastornos del oído y del laberinto	Vértigo	
Trastornos vasculares		Tromboflebitis ‡ Enrojecimiento
Trastornos gastrointestinales	Vómito Diarrea Náuseas Dolor abdominal	Glositis Estomatitis Decoloración de la lengua
Trastornos cutáneos y del tejido subcutáneo	Dermatitis alérgica Prurito	Angioedema Urticaria
Trastornos renales y urinarios		Cromaturia
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración		Pirexia Fatiga

Categorías CIOMS III: Común = 1/100 a < 1/10 (= 1% y < 10%), Desconocido: La frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles

‡ Se ha observado ocasionalmente tromboflebitis en el sitio de infusión con la formulación intravenosa.

Sobredosis

Signos y síntomas de sobredosis

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los informes de sobredosis en seres humanos con tinidazol son anecdóticos y no arrojan información coherente referente a los signos y síntomas de la sobredosis.

Tratamiento de la sobredosis

No existe un antídoto específico para el tratamiento de la sobredosis del tinidazol. El tratamiento es sintomático y de soporte. El lavado gástrico puede ser de utilidad. El tinidazol es fácilmente dializable.

CONDICION DE VENTA

Con fórmula facultativa

3.1.13.4. BETAMETASONA 0,05%, CLOTRIMAZOL 1%, GENTAMICINA 0,1%

Radicado : 20201106226

Fecha : 19/06/2020

Interesado : Grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora

CONCEPTO: La presente unificación aplica para todos los productos con los principios activos BETAMETASONA, CLOTRIMAZOL, GENTAMICINA en la siguiente concentración y forma farmacéutica:

Concentración:

- Cada 100 g de crema contienen 0,05 g de Betametasona + 1 g de Clotrimazol + 0,1 de Gentamicina
- Cada 100 ml de espuma en aerosol contienen 0,05 g de Betametasona + 1 g de Clotrimazol + 0,1 de Gentamicina

Forma farmacéutica:

- Crema
- Espuma en aerosol

Indicaciones:

Dermatitis causada por gérmenes sensibles al clotrimazol y/o a la gentamicina.

Contraindicaciones:

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Hipersensibilidad a clotrimazol, dexametasona, gentamicina, a otros antibióticos aminoglucósidos, otros corticoides o imidazoles, o a cualquiera de los ingredientes de la fórmula.
- Afecciones tuberculosas o virales de la piel.

Dosificación

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este producto, pregunte a su médico.

Recurrir al médico si los síntomas persisten o empeoran.

Este producto es para administración tópica.

Limpiar y secar las zonas afectadas y sus alrededores antes de su aplicación. Se debe aplicar una capa fina de crema sobre el área afectada y masajear suavemente hasta que desaparezca.

Aplicar dos veces al día, según criterio médico de acuerdo a las características del paciente, especialmente en la mañana y en la noche; mientras coexista el proceso inflamatorio con la infección, máximo una semana, una vez resuelta la inflamación continuar con el antiinfeccioso específico por el tiempo que el médico considere necesario. Si los síntomas persisten o se incrementan suspender el tratamiento e informar al médico tratante.

No se deben utilizar cantidades mayores a 45 g por semana de Betametasona + Clotrimazol + Gentamicina crema. No debe utilizarse este medicamento durante más tiempo que el período de tiempo prescrito.”

Nuevas precauciones o advertencias

Debe suspender el tratamiento si aparecen reacciones indicativas de hipersensibilidad o irritación.

No se aplique en los ojos. Sólo para uso externo. No utilizar dentro ni alrededor de los ojos. No se han reportado hasta la fecha efectos de carcinogénesis, mutagénesis o teratogénesis con la aplicación local de betametasona, clotrimazol y/o gentamicina. Así mismo, no se conocen alteraciones de la fertilidad con esta forma de administración

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La toxicidad local y sistémica es común especialmente después del uso prolongado en áreas extensas de piel dañada y en las flexiones. Si se usa en la cara, el tratamiento debe limitarse a 5 días. Pueden presentarse alteraciones visuales con el uso de corticosteroides administrados por vía sistémica y tópica. Si un paciente manifiesta síntomas como visión borrosa o alguna otra alteración visual, debe considerarse su remisión al oftalmólogo para la evaluación de posibles causas. Estas pueden incluir cataratas, glaucoma o enfermedades raras como coriorretinopatía serosa central (CSCR).

Se han reportado crisis de feocromocitoma, las cuales pueden ser fatales, tras la administración de corticosteroides. Deben administrarse corticosteroides a pacientes con sospecha o diagnóstico confirmado de feocromocitoma después de una evaluación apropiada del balance riesgo-beneficio.

Población pediátrica Se aconseja no utilizar pañales desechables o calzoncitos de plástico durante el tratamiento, ya que pueden actuar como cubiertas oclusivas. Puede producir reacciones de rebote, (al suspender la medicación brusca y prematuramente pueden presentar la mismas afecciones que indicaron su uso.

Tras la administración sistémica de glucocorticosteroides en recién nacidos prematuros, se ha notificado miocardiopatía hipertrófica. Se deben realizar ecocardiogramas para controlar la estructura y la función del miocardio en los niños que reciben glucocorticosteroides por vía sistémica.

Advertencias sobre excipientes: Este medicamento contiene Alcohol cetosteárilico y Butilhidroxianisol. Pueden provocar reacciones locales en la piel (como dermatitis de contacto o irritación de los ojos y membrana mucosa).

Este medicamento contiene Propilenglicol. Si la administración es tópica, puede producir irritación en la piel.

Este medicamento contiene Metilparabeno y Propilparabeno. Puede producir reacciones alérgicas y excepcionalmente broncoespasmo.

Este medicamento puede producir reacciones locales en la piel como dermatitis por contacto o irritación de los ojos y membrana mucosa.

Embarazo Durante el embarazo, particularmente en el primer trimestre, así como durante la lactancia, esta crema, al igual que todos los productos que contiene

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



corticosteroides, debe usarse sólo cuando la indicación ha sido bien establecida, por periodos cortos y no en superficies amplias. Lactancia Durante el periodo de lactancia, no se debe utilizar concomitantemente con una cubierta oclusiva en pacientes con eczema atópico.

Nuevas interacciones

Sirolimus y Tacrolimus: el clotrimazol (tópico) puede aumentar la concentración sérica de cualquiera de estos medicamentos. Se recomienda monitorear la terapia.

Nuevas reacciones adversas

Las reacciones adversas informadas para Betametasona/Clotrimazol incluyen: ardor y escozor, erupción maculopapular, edema, parestesia e infección secundaria.

Las reacciones informadas para Clotrimazol incluyen eritema, escozor, ampollas, descamación, edema, prurito, urticaria e irritación general de la piel. Las reacciones al dipropionato de Betametasona incluyen: Ardor, picazón, irritación, sequedad, foliculitis, hipertrichosis, erupciones acneiformes, hiperpigmentación, hipopigmentación, dermatitis perioral, dermatitis alérgica de contacto, maceración de la piel, infección secundaria, atrofia de la piel, estrías miliaria, fragilidad capilar (equimosis) y sensibilización. El tratamiento prolongado e intensivo con corticosteroides altamente activos puede causar varias reacciones adversas, particularmente cuando se usan apósitos oclusivos o cuando se ven afectados los pliegues de la piel.

En niños que reciben corticosteroides tópicos, se ha informado supresión del eje hipotálamico- hipofisario-suprarrenal, síndrome de Cushing e hipertensión intracraneal.

En raras ocasiones, el tratamiento de la psoriasis con corticosteroides (o su abstinencia) ha provocado la forma pustular de la enfermedad.

Las preparaciones para la piel de Betametasona/ Gentamicina generalmente son bien toleradas, pero si aparecen signos de hipersensibilidad, la administración debe suspenderse de inmediato.

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Puede ocurrir la exacerbación de los síntomas.

Trastornos endocrinos Frecuencia no conocida: feocromocitoma

Trastornos oculares Frecuencia no conocida: Visión borrosa, corioretinopatía

Trastornos cardiacos Miocardiopatía hipertrófica en infantes pretermino.

3.1.13.5. CEFALEXINA

Radicado : 20201105411

Fecha : 18/06/2020

CONCEPTO: La presente unificación aplica para todos los productos con el principio activo CEFALEXINA en la siguiente concentración y forma farmacéutica:

Concentración:

- Cada cápsula contiene 250 mg de Cefalexina
- Cada cápsula contiene 500 mg de Cefalexina
- Cada tableta contiene 100 mg de Cefalexina
- Cada tableta contiene 250 mg de Cefalexina
- Cada tableta contiene 500 mg de Cefalexina
- Cada tableta contiene 750 mg de Cefalexina
- Cada tableta contiene 1 g de Cefalexina
- Cada 5 mL de suspensión reconstituida contienen 125 mg de Cefalexina
- Cada 5 mL de suspensión reconstituida contienen 250 mg de Cefalexina
- Cada 100 mL de suspensión oral contienen 5 g de de Cefalexina

Forma farmacéutica:

- Cápsula
- Tableta
- Polvo para reconstituir a suspensión oral
- Suspensión oral

Indicaciones:

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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





Infecciones producidas por gérmenes sensibles a la cefalexina.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a cefalexina, a cualquier otra cefalosporina, a las penicilinas y/o carbapenémicos o a alguno de los componentes de la fórmula.

Advertencias y precauciones:

Antes de iniciar el tratamiento se debe tratar en lo posible, de determinar si el paciente ha experimentado anteriormente reacciones de hipersensibilidad a cefalexina, cefalosporinas, penicilinas u otros medicamentos. Si se considera imprescindible administrar este medicamento en pacientes alérgicos a la penicilina, deberá hacerse con extrema precaución ya que se han documentado reacciones cruzadas de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxia, entre los antibióticos beta-lactámicos.

También debe ser administrado con cautela a cualquier paciente que haya mostrado alguna forma de alergia y solo cuando sea estrictamente necesario.

Si se produce una reacción alérgica durante el tratamiento, se debe retirar de forma inmediata la cefalexina e instaurar la terapia adecuada.

Al igual que con otros antibióticos de amplio espectro, se han descrito casos de colitis pseudomembranosa. Por tanto, es importante tener en cuenta este diagnóstico en los pacientes que desarrollen una diarrea durante o después del tratamiento con antibióticos. En estos casos puede ser conveniente suspender el tratamiento con cefalexina, tomar medidas de apoyo y administrar un tratamiento específico contra *Clostridium difficile*.

Al igual que con otros antibióticos, la utilización prolongada de cefalexina puede ocasionar una proliferación de microorganismos no sensibles. Es esencial la vigilancia atenta del paciente. Si se produjera una sobreinfección durante el tratamiento, se deben tomar las medidas apropiadas.

Debe ser administrada con cautela a los pacientes con una marcada insuficiencia de la función renal; dichos pacientes deben ser observados de cerca y se deben efectuar pruebas analíticas, dado que la dosis apropiada puede ser menor que la dosis usual recomendada.

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se han informado pruebas positivas de Coombs durante el tratamiento con antibióticos de cefalosporina. Si se desarrolla anemia durante o después del tratamiento, se debe realizar un diagnóstico de anemia hemolítica inducido por medicamentos, suspender la cefalexina e instaurar la terapia adecuada.

En pacientes bajo tratamiento con cefalexina, la determinación de glucosa en orina puede dar un resultado falso positivo si se utilizan los métodos de la solución de Benedict o de Fehling o con las tabletas de sulfato de cobre.

Las formas farmacéuticas, polvo para reconstituir a suspensión oral y suspensión oral contienen azúcar (sacarosa). Los pacientes diabéticos o con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa, hipoabsorción de glucosa o galactosa o déficit de sacarosa-isomaltasa no deben tomar este medicamento.

Embarazo, lactancia y fertilidad:

Embarazo

Los estudios realizados en animales de experimentación no han indicado efectos nocivos sobre el feto. Sin embargo, no existen estudios adecuados y perfectamente controlados en mujeres embarazadas. Puesto que los estudios en animales no siempre predicen la respuesta en humanos, cefalexina solamente se debe administrar durante el embarazo si es claramente necesario.

Lactancia

Cefalexina se excreta en la leche humana. Tras la administración de una dosis de 500mg, el fármaco alcanzó un nivel máximo de 4 mcg/ml, disminuyendo a continuación de forma gradual, y habiendo desaparecido a las 8 horas de su administración. Se debe administrar a mujeres en periodo de lactancia luego de una valoración del riesgo/beneficio por parte del médico, en caso de administrarse, se recomienda suspender la lactancia.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

No existe evidencia que afecte a la capacidad para conducir o utilizar maquinaria.

Dosificación y Grupo etario:

Adultos y adolescentes a partir de 15 años de edad

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



250 a 500 mg 3 veces al día cada 6 horas, máximo 4 g/día. En pacientes con insuficiencia renal (depuración de creatinina menor de 50 ml/min) la dosis es de 250 mg a 500 mg cada 12 horas.

***Población pediátrica (mayores de 1 año)**

La dosis diaria total recomendada de cefalexina oral para pacientes pediátricos es de 25 a 50 mg/kg administrada en dosis igualmente divididas durante 7 a 14 días. En el tratamiento de las infecciones estreptocócicas β -hemolíticas, se recomienda al menos una duración de 10 días.

En infecciones graves, se puede administrar una dosis diaria total de 50 a 100 mg/kg en dosis igualmente divididas. Para el tratamiento de la otitis media, la dosis diaria recomendada es de 75 a 100 mg/kg, fraccionados en 2 a 4 dosis.

En ningún caso se debe superar la dosis máxima recomendada para adultos.

El uso de tabletas y cápsulas no es adecuado para el tratamiento en población pediátrica o en adolescentes que no puedan deglutir, para la cual, se deberá utilizar las formas farmacéuticas en suspensión.

Ajustes de dosis en pacientes adultos y pediátricos a partir de 15 años de edad con insuficiencia renal.

Tabla 1. Régimen de dosis recomendado para pacientes con insuficiencia renal

Función renal	Régimen de dosificación recomendada
Aclaramiento de creatinina >60 mL/min	Sin ajuste de dosis
Aclaramiento de creatinina 30 a 59 mL/min	Sin ajuste de dosis; la dosis máxima diaria no debe exceder de 1 g
Aclaramiento de creatinina 15 a 29 mL/min	250 mg cada 8 horas o cada 12 horas
Aclaramiento de creatinina 5 a 14 mL/min aún no en diálisis *	250 mg cada 24 horas
Aclaramiento de creatinina 1 a 4 mL/min aún no en diálisis *	250mg cada 48 horas o cada 60 horas

*No hay información suficiente para hacer recomendaciones de ajuste de dosis en pacientes en hemodiálisis.

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Interacciones:

La administración concomitante con probenecid inhibe la excreción renal de cefalexina.

La administración de cefalexina con metformina da como resultado un aumento de las concentraciones plasmáticas de metformina y disminución del aclaramiento renal de metformina. Se recomienda una monitorización cuidadosa del paciente y un ajuste de la dosis de metformina en pacientes que bajo tratamiento concomitantemente con cefalexina

La administración concomitante de determinados medicamentos, como los aminoglucósidos, furosemida u otros diuréticos de potencia semejante, pueden aumentar el riesgo de toxicidad.

Pruebas analíticas:

Se han comunicado pruebas de Coombs positivas durante el tratamiento con cefalexina. La determinación de glucosa en orina puede dar un resultado falso positivo si se utilizan los métodos de la solución de Benedict o de Fehling o con las tabletas de sulfato de cobre.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas siguientes han sido notificadas con una frecuencia inferior a 0,01% por lo que se clasifican como reacciones adversas muy raras. En la mayoría de los casos no fueron lo suficientemente importantes como para tener que suspender el tratamiento.

Trastornos gastrointestinales

Náuseas; vómitos; diarrea; dispepsia; dolor abdominal; colitis pseudomembranosa

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración

Fatiga; fiebre

Trastornos hepatobiliares

Hepatitis transitoria; ictericia; alteración de las pruebas de función hepática

Trastornos del sistema inmunológico

Anafilaxia, reacciones alérgicas, urticaria, edema angioneurótico

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Trastornos de la sangre y del sistema linfático
Eosinofilia; neutropenia; trombocitopenia; anemia hemolítica, incremento en ASAT y ALAT (reversible)

Trastornos del sistema nervioso
Mareos; dolor de cabeza

Trastornos psiquiátricos
Alucinaciones; agitación; confusión

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Erupción cutánea; eritema multiforme; síndrome de Stevens-Johnson; necrosis epidérmica tóxica

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo
Artralgia, artritis

Trastornos renales y urinarios
Nefritis intersticial

Trastornos del aparato reproductor y de la mama
Prurito genital y anal; vaginitis; moniliasis vaginal

Vértigo, tinnitus, pérdida de audición y cambios de comportamiento han sido reportados en niños pequeños con el uso de cefalexina.

Condición de Venta: Con formula facultativa.

Adicionalmente, la concentración del principio activo y las formas farmacéuticas fueron incluidas en Norma farmacológica: 4.1.1.1.N10

3.1.13.6. LACOSAMIDA

Radicado : 20191240719
Fecha : 05/12/2019
Interesado : Xinetix Pharma

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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





La salud
es de todos

Minsalud

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora unificar los conceptos emitidos para el principio activo Lacosamida en concentraciones de 50, 100, 150 y 200 mg.

CONCEPTO: La presente unificación aplica para todos los productos con el principio activo LACOSAMIDA en la siguiente concentración y forma farmacéutica:

Concentración:

Cada tableta contiene 50 mg de lacosamida

Cada tableta contiene 100 mg de lacosamida

Cada tableta contiene 150 mg de lacosamida

Cada tableta contiene 200 mg de lacosamida

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones:

Lacosamida se utiliza en el tratamiento de las crisis de inicio parcial en pacientes con o sin generalización secundaria con epilepsia.

Lacosamida está indicado como monoterapia en pacientes mayores de 16 años o en terapia de adición en pacientes a partir de 4 años.

Contraindicaciones:

Reacciones de hipersensibilidad a la lacosamida o a cualquiera de los excipientes.

Pacientes con alteraciones auriculoventriculares (bloqueo AV de segundo o tercer grado).

Embarazo, lactancia, niños menores de 4 años.

Advertencias y precauciones:

Mareo: el tratamiento con lacosamida se ha asociado con mareo el cual puede incrementar la ocurrencia de lesiones de tipo accidental o caídas. Por lo tanto, los pacientes deben ser advertidos de realizar actividades físicas con precaución hasta que se hayan familiarizado con los efectos potenciales de este medicamento.

Ritmo y conducción cardíaca: se ha observado prolongación del intervalo PR en estudios clínicos.

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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





Lacosamida debe utilizarse con cuidado en pacientes con potencial arritmogénico subyacente como es el caso de pacientes con problemas conocidos de conducción cardíaca o enfermedades cardíacas severas (por ejemplo, isquemia / infarto al miocardio, insuficiencia cardíaca, enfermedad cardíaca estructural o enfermedad del sistema de conducción por canales iónicos de sodio) o en pacientes tratados con medicamentos que afectan la conducción cardíaca, incluyendo antiarrítmicos y bloqueadores de canales de sodio.

En los estudios controlados con placebo de lacosamida en pacientes con epilepsia no se reportó fibrilación auricular o flutter; sin embargo, ambas situaciones se han reportado en estudios de etiqueta abierta en epilepsia y en la experiencia post-comercialización.

En la experiencia post-comercialización se ha reportado bloqueo AV (incluyendo bloqueo AV de segundo grado o mayor). En los pacientes con potencial arritmogénico, raramente se ha reportado taquicardia ventricular. En casos raros, estos eventos han resultado en asistolia, paro cardíaco y muerte en pacientes con potencial arritmogénico subyacente.

Se debe advertir a los pacientes sobre los síntomas de la arritmia cardíaca (por ejemplo, pulso lento, rápido o irregular, palpitaciones, falta de aliento, sensación de desorientación, desmayo). Se debe instruir a los pacientes que acudan con un médico de inmediato en caso de que aparezca alguno de estos síntomas.

En los pacientes en quienes se desarrolle una arritmia cardíaca seria, se debe discontinuar la lacosamida y se deberá realizar una evaluación clínica completa del riesgo / beneficio antes de considerar la posibilidad de reiniciar la terapia.

Ideas suicidas y trastornos del comportamiento:

Se han reportado ideas suicidas y trastornos del comportamiento en pacientes tratados con medicamentos antiepilépticos en diversas indicaciones. Un meta-análisis de estudios clínicos aleatorizados controlados con placebo de medicamentos antiepilépticos demostró un pequeño incremento en el riesgo de ideas suicidas y trastornos del comportamiento.

El mecanismo de este riesgo no se conoce y los datos disponibles no excluyen la posibilidad de un aumento de este tipo de riesgo con lacosamida. Por lo tanto, estos pacientes deben ser monitoreados para la detección de signos de ideas suicidas y

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



trastornos del comportamiento y se debe considerar un tratamiento apropiado. Los pacientes (y sus cuidadores) deberán ser advertidos de buscar ayuda médica en caso de que se presenten signos de ideas suicidas o trastornos en el comportamiento.

Hipersensibilidad:

En pacientes tratados con algunos agentes antiepilépticos, se han reportado reacciones de hipersensibilidad en múltiples órganos, también conocidas como Reacción al Medicamento con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos (DRESS), Síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y Necrólisis Epidérmica Tóxica (NET). Estas reacciones son de expresión variable pero normalmente se presentan con fiebre y rash y se pueden asociar con el compromiso de diferentes órganos y sistemas. Raramente se han reportado casos potenciales con lacosamida y si se sospecha de hipersensibilidad multiorgánica, debe discontinuarse el uso de lacosamida.

Retirada de medicamentos antiepilépticos:

Al igual que con todos los antiepilépticos, lacosamida debe retirarse gradualmente (durante un mínimo de 1 semana) para minimizar el potencial de aumento en la frecuencia de convulsiones.

Afecciones oculares:

El tratamiento con lacosamida se ha asociado alteraciones oculares como, visión borrosa y dipoplia. Se debe informar a los pacientes que si se producen alteraciones visuales, deben notificar a su médico inmediatamente, si persiste la alteración visual, se deben realizar más evaluaciones, incluyendo la reducción de dosis y considerar la posible discontinuación del tratamiento.

Se deben realizar valoraciones más frecuentes en pacientes con antecedentes de alteraciones con la visión o en aquellos que ya están monitoreados rutinariamente para detectar afecciones oculares.

Posibilidad de empeoramiento electroclínico en algunos síndromes epilépticos pediátricos específicos.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de lacosamida en pacientes pediátricos con síndromes epilépticos en los que pueden coexistir crisis focales y generalizadas.

Se recomienda precaución en el tratamiento con inhibidores potentes de CYP2C9 (p. ej., fluconazol) y CYP3A4 (p. ej., itraconazol, ketoconazol, ritonavir, claritromicina), los cuales pueden conducir a un incremento de la exposición sistémica a lacosamida.

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tales interacciones no se han establecido *in vivo* pero son posibles en base a los datos *in vitro*.

Los inductores enzimáticos fuertes como la rifampicina o la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) pueden reducir moderadamente la exposición sistémica a lacosamida. Por tanto, el inicio o el final del tratamiento con estos inductores enzimáticos debe hacerse con precaución.

Fertilidad, embarazo y lactancia:

Mujeres en edad reproductiva/anticoncepción en mujeres y hombres

En los estudios clínicos realizados no existió una interacción clínicamente significativa entre lacosamida y los anticonceptivos orales (con etinilestradiol y levonorgestrel).

Embarazo: no existen datos adecuados del uso de lacosamida en mujeres embarazadas. Estudios realizados en animales no indicaron ningún efecto teratogénico en ratas o conejos, pero sí se observó embriotoxicidad en ratas y conejos a dosis tóxicas maternas. El riesgo potencial para humanos no se conoce.

Riesgo relacionado con la epilepsia y los medicamentos antiepilépticos en general
Todos los medicamentos antiepilépticos han mostrado en la descendencia de las mujeres epilépticas tratadas, una prevalencia de malformaciones de dos a tres veces mayor que la tasa en la población general, que es aproximadamente de un 3 %. En la población tratada se ha observado un aumento de malformaciones con politerapia, sin embargo, no ha sido aclarado en qué grado es responsable el tratamiento y/o la enfermedad.

Además, el tratamiento antiepiléptico efectivo no se debe interrumpir, ya que el agravamiento de la enfermedad es perjudicial tanto para la madre como para el feto.

Lacosamida no debe emplearse durante el embarazo a menos que haya una clara necesidad de hacerlo (si el beneficio para la madre claramente sobrepasa el riesgo potencial para el feto). Si una mujer decide embarazarse, el uso de este producto debe ser cuidadosamente reevaluado.

Lactancia: se desconoce si lacosamida se excreta por la leche materna en seres humanos. En estudios con animales se ha demostrado que lacosamida se excreta por la leche materna. Debido a que muchos medicamentos se excretan en la leche

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



humana, se debe tomar una decisión acerca de si se debe discontinuar la lactancia o suspender el uso de lacosamida teniendo en cuenta la importancia del medicamento para la madre.

Fertilidad: no se han observado eventos adversos en la fertilidad masculina o femenina o en la reproducción en ratas a las dosis plasmáticas a las que fueron expuestas (abc) aproximadamente hasta 2 veces el abc plasmático en humanos a las mrhd (dosis máxima recomendada en humanos por sus siglas en inglés).

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

Lacosamida puede tener una influencia de leve a moderada sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. El tratamiento con lacosamida se ha asociado con mareo o visión borrosa.

Por ello, los pacientes deben ser advertidos de no conducir o manejar maquinaria potencialmente peligrosa hasta que estén familiarizados con los efectos de lacosamida sobre su habilidad para llevar a cabo dichas actividades.

Dosificación y Grupo etario:

Adultos:

- **Monoterapia en adultos y adolescentes mayores de 16 años**

Monoterapia inicial

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

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

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

- **Conversión a la monoterapia**

Para los pacientes que se convertirán a la monoterapia con lacosamida, la dosis

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

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

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

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

- Terapia de adición en adolescentes que pesen 50 Kg o más y en adultos

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

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

Inicio del tratamiento con lacosamida con una dosis de carga:

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

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Nervioso Central (SNC). La administración de una dosis de carga no ha sido estudiada en condiciones agudas como estado epiléptico.

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

Descontinuación:

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

Poblaciones Especiales

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

Uso en pacientes con insuficiencia renal: En pacientes adultos y pediátricos con insuficiencia renal leve y moderada ($CL_{CR} > 30$ mL/min) no es necesario un ajuste de la dosis. En pacientes pediátricos que pesan 50 Kg o más y en adultos con una insuficiencia renal leve o moderada, se puede considerar una dosis de carga de 200 mg, pero un incremento de la dosis superior a (> 200 mg diarios) se debe realizar con precaución. En pacientes pediátricos que pesan 50 Kg o más y adultos con insuficiencia renal grave ($CL_{CR} \leq 30$ mL/min) y en pacientes con enfermedad renal terminal se recomienda una dosis máxima de mantenimiento de 250 mg/día. En estos pacientes, la titulación de la dosis se debe realizar con precaución. Si está indicada una dosis de carga, en la primera semana se debe usar una dosis inicial de 100 mg seguida por un régimen de 50 mg dos veces al día. En pacientes pediátricos que pesan menos de 50 Kg con insuficiencia renal grave ($CL_{CR} \leq 30$ mL/min) y en aquellos con enfermedad terminal se recomienda una reducción del 25% de la dosis máxima.

En todos los pacientes que requieran hemodiálisis se recomienda un suplemento de hasta el 50% de la dosis diaria dividida inmediatamente después de finalizar la hemodiálisis.

El tratamiento de los pacientes con enfermedad renal terminal debe hacerse con precaución debido a la escasa experiencia clínica y a la acumulación de un

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



metabolito (sin actividad farmacológica conocida).

Uso en pacientes con insuficiencia hepática: Se recomienda una dosis máxima de 300 mg/día en pacientes pediátricos que pesan 50 Kg o más y adultos con insuficiencia hepática de leve a moderada. El ajuste de la dosis en estos pacientes debe llevarse a cabo con precaución teniendo en cuenta la coexistencia de insuficiencia renal. En adolescentes y adultos que pesan 50 Kg o más, se puede considerar una dosis de carga de 200 mg, pero se debe realizar con precaución un incremento de la dosis superior a (>200 mg diarios). Basándose en los datos obtenidos en adultos, en pacientes pediátricos que pesan menos de 50 Kg con insuficiencia hepática de leve a moderada se debe aplicar una reducción del 25% de la dosis máxima. No se ha evaluado la farmacocinética de lacosamida en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Lacosamida se debe administrar a pacientes con insuficiencia hepática severa sólo cuando los beneficios terapéuticos compensen los posibles riesgos, la dosificación y administración necesita ser ajustada con cuidado observando los síntomas del paciente.

Población pediátrica (a partir de 4 años y adolescentes que pesan menos de 50 Kg):

Lacosamida no está indicado como monoterapia en pacientes pediátricos entre 4 y 16 años de edad.

- **Terapia de Adición**

La dosis recomendada para pacientes pediátricos de 4 años a menores de 17 años de edad se incluye en la Tabla 1. En pacientes pediátricos de 4 años a menores de 17 años de edad, el régimen posológico recomendado depende del peso corporal y solo se recomienda ser administrado por vía oral. La dosis debe aumentarse en función de la respuesta clínica y la tolerabilidad, a no más de una vez por semana. Los incrementos de titulación no deben exceder a los mostrados en la Tabla 1.

La dosis en adolescentes o niños de 50 Kg o más es la misma que en adultos (ver arriba).

Tabla 1: Dosis recomendada para la vía oral para pacientes pediátricos de 4 años en adelante*

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Edad y peso corporal	Dosis inicial	Régimen de titulación	Dosis de mantenimiento
Pacientes pediátricos que pesan 50 Kg o más	50 mg dos veces al día (100 mg por día)	Incrementos de 50 mg dos veces al día (100 mg por día) cada semana	Terapia de Adición: 100 mg a 200 mg dos veces al día (200 mg a 400 mg por día)
Pacientes pediátricos que pesan 30 Kg o menos de 50 Kg	1 mg/Kg dos veces al día (2 mg/Kg/día)	Incrementos de 1 mg/Kg dos veces al día (2 mg/Kg/día) cada semana	Terapia de Adición: 2 mg/Kg a 4 mg/Kg dos veces al día (4 mg/Kg/día a 8 mg/Kg/día)
Pacientes pediátricos que pesan 11 Kg o menos de 30 Kg	1 mg/Kg dos veces al día (2 mg/Kg/día)	Incrementos de 1 mg/Kg dos veces al día (2 mg/Kg/día) cada semana	Terapia de Adición: 3 mg/Kg a 6 mg/Kg dos veces al día (6 mg/Kg/día a 12 mg/Kg/día)

- **Dosis de carga**

No se ha estudiado la dosis de carga en niños menores de 17 años.

Sin embargo, en adolescentes o niños con un peso de 50 Kg o mayor, el tratamiento con lacosamida también se puede iniciar con una dosis de carga única por vía oral. La dosificación es la misma que en los adultos (ver arriba). Una dosis de carga se debe administrar bajo supervisión médica considerando la farmacocinética de la lacosamida, y el potencial de incidencia aumentado derivado de las reacciones adversas del SNC. La administración de una dosis de carga no se ha estudiado en condiciones agudas tales como un estado epiléptico.

Método de Administración:

Lacosamida se debe administrar dos veces al día.

Lacosamida puede tomarse con o sin alimentos. Las tabletas no deben ser partidas.

Vía de administración: Oral

Interacciones:

Lacosamida debe emplearse con precaución en pacientes que están recibiendo tratamiento con otros medicamentos que se saben están asociados con prolongación del PR (incluyendo medicamentos antiepilépticos bloqueadores de canales de sodio) y en pacientes tratados con medicamentos antiarrítmicos. Sin

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



embargo, un análisis de subgrupo en estudios clínicos no identificó un incremento en la magnitud de la prolongación de PR en pacientes con administración concomitante de carbamazepina o lamotrigina.

Datos *in vitro*

En general los datos sugieren que lacosamida tiene un bajo potencial de interacción. Los estudios de metabolismo *in vitro* indican que lacosamida no induce la actividad enzimática de medicamentos que son metabolizados por el citocromo P450 y las isoformas CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19 y 3A4. Lacosamida no inhibió al CYP 1A1, 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6, 2E1, 3A4/5 a las concentraciones plasmáticas observadas en los estudios clínicos.

Los datos *in vitro* sugieren que lacosamida tiene potencial de inhibir al CYP2C19 a concentraciones terapéuticas. Lacosamida no fue un sustrato o un inhibidor para la glicoproteína P.

Datos *in vivo*

Los datos clínicos indican que lacosamida no inhibe ni induce el CYP2C19 y 3A4. Además, un estudio de interacción con omeprazol (inhibidor CYP2C19) no mostró ningún cambio clínicamente relevante en las concentraciones de lacosamida en plasma ni un efecto inhibitorio en la farmacocinética del omeprazol.

Medicamentos antiepilépticos

En los estudios clínicos de interacción, lacosamida (400 mg/día) no afectó en forma significativa las concentraciones plasmáticas de carbamazepina (400 mg/día) ni de ácido valproico (600 mg/día). Las concentraciones plasmáticas de lacosamida tampoco se vieron afectadas por carbamazepina ni por ácido valproico.

En los estudios clínicos controlados con placebo, en pacientes con crisis parciales mostraron que las concentraciones plasmáticas en estado estable de levetiracetam, carbamazepina, epóxido de carbamazepina, lamotrigina, topiramato, derivado monohidroxi (MHD) de oxcarbazepina, fenitoína, ácido valproico, fenobarbital, gabapentina, clonazepam y zonisamida no se vieron afectadas por la ingesta concomitante de lacosamida a ninguna dosis.

Un análisis de farmacocinética de la población estimó que el tratamiento concomitante con otros fármacos antiepilépticos conocidos como inductores de enzimas (carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, a diferentes dosis) disminuyó en general la exposición sistémica de lacosamida en cerca del 25%.

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Anticonceptivos orales

En un estudio clínico de interacción no hubo una interacción clínicamente significativa entre lacosamida (400 mg/día) y los anticonceptivos orales con etinilestradiol (0.03 mg) y levonorgestrel (0.15 mg). Las concentraciones de progesterona no se vieron afectadas cuando se co-administró este medicamento.

Otros

Los estudios clínicos de interacción mostraron que lacosamida (400 mg/día) no tuvo efecto sobre la farmacocinética de digoxina (0.5 mg una vez al día). No existe interacción clínicamente relevante entre lacosamida (400 mg/día) y metformina (500 mg tres veces al día).

Omeprazol (40 mg una vez al día) incrementó el ABC de lacosamida en un 19% (300 mg, una sola dosis) y dentro del intervalo de bioequivalencia aceptado. Por lo tanto, este efecto no se considera clínicamente significativo. Lacosamida (600 mg/día) no afectó la farmacocinética de una dosis única de omeprazol (40 mg).

La co-administración de warfarina con lacosamida no provoca un cambio clínicamente relevante en los efectos farmacocinéticos y farmacodinámicos de la warfarina.

Lacosamida administrada en sujetos sanos no tuvo ningún efecto clínicamente relevante sobre el AUC de midazolam.

Aunque no hay datos farmacocinéticos disponibles sobre la interacción de lacosamida con alcohol, no se puede excluir un efecto farmacodinámico.

Unión a proteínas

Lacosamida tiene una baja unión a proteínas de menos del 15%. Por lo tanto, las interacciones clínicamente relevantes con otros medicamentos a través de la competencia por sitios de unión a proteínas se consideran poco probables.

Reacciones adversas:

Estudios clínicos

- Panorama General

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

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

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

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

Con base en el análisis de los datos de un estudio clínico de no-inferioridad de la monoterapia, el cual compara la lacosamida con carbamazepina de Liberación Controlada (LC), las reacciones adversas más comunes para lacosamida fueron dolor de cabeza y mareo. La tasa de discontinuación debida a las reacciones adversas fue del 10.6% para los pacientes aleatorizados a lacosamida y del 15.6% para los pacientes aleatorizados a carbamazepina LC.

Listado de Reacciones Adversas

La lista a continuación muestra las frecuencias de reacciones adversas clasificadas por órganos y sistemas, las cuales han sido reportadas en los estudios clínicos. Las frecuencias se definen de la siguiente manera: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq$

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



1/100 a <1/10), poco frecuente ($\geq 1/1,000$ a < 1/100). Dentro de cada uno de los grupos de frecuencia, los efectos no deseables se presentan en orden decreciente de seriedad.

- **Trastornos psiquiátricos.**
Frecuente: Depresión, estado de confusión, insomnio.
- **Trastornos del sistema nervioso.**
Muy frecuente: Mareo, cefalea.
Frecuente: Trastornos cognitivos, nistagmo, trastornos del balance, coordinación anormal, trastornos de la memoria, temblor, somnolencia, disartria, trastornos de la atención, hipoestesia, parestesia.
Poco frecuente: Síncope.
- **Trastornos oftalmológicos.**
Muy frecuente: Diplopía.
Frecuente: Visión borrosa.
- **Trastornos del oído y el laberinto.**
Frecuente: Vértigo, tinnitus.
- **Trastornos del tracto gastrointestinal.**
Muy frecuente: Náusea.
Frecuente: Vómito, constipación, flatulencia, dispepsia, boca seca, diarrea.
- **Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo.**
Frecuente: Prurito.
- **Trastornos de los tejidos músculo esquelético y conectivo.**
Frecuente: Espasmos musculares.
- **Trastornos generales y condiciones del sitio de administración.**
Frecuente: Alteraciones de la marcha, astenia, fatiga, irritabilidad, sensación de embriaguez.
- **Lesiones, envenenamiento y complicaciones de los procedimientos.**
Frecuente: Caídas, laceraciones en la piel, contusión.

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Descripción de las reacciones adversas seleccionadas:

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

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

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

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

- Administración de la dosis de carga:

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

- Experiencia post-comercialización:

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

- **Trastornos del sistema linfático y circulatorio.**
Agranulocitosis.

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- **Trastornos del sistema inmune.**
Reacciones de hipersensibilidad al medicamento.
En pacientes tratados con algunos agentes antiepilépticos se han reportado reacciones de hipersensibilidad en múltiples órganos, también conocidas como **Reacción al Medicamento con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos (DRESS)**. Estas reacciones son de expresión variable pero normalmente se presentan con fiebre y rash y se pueden asociar con el compromiso de diferentes órganos y sistemas. Raramente se han reportado casos potenciales con lacosamida y si se sospecha de hipersensibilidad multiorgánica, debe discontinuarse el uso de lacosamida.
- **Trastornos psiquiátricos.**
Intentos de suicidio, pensamientos suicidas, trastornos psicóticos, alucinación, agresión, agitación, estado eufórico.
- **Trastornos del sistema nervioso.**
Crisis: Se han informado muy pocos casos de empeoramiento de las crisis (incluida la aparición del estado epiléptico).
- **Trastornos cardíacos**
Taquicardia ventricular, bloqueo auriculoventricular, flutter auricular, fibrilación auricular, bradicardia.
- **Trastornos hepatobiliares.**
Pruebas de función hepática anormales, incremento en las enzimas hepáticas (> 2x LSN).
- **Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo.**
Necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, angioedema, urticaria, rash

Población pediátrica:

En estudios controlados con placebo y en estudios abiertos (n = 408) de terapia de adición en niños a partir de 4 años de edad, el perfil de seguridad de lacosamida fue coherente con el perfil de seguridad observado en adultos, aunque se aumentó la frecuencia de algunas reacciones adversas (somnolencia, vómitos y convulsiones) y en pacientes pediátricos se notificaron reacciones adversas adicionales (nasofaringitis, pirexia, faringitis, disminución del apetito, letargo y conducta anormal): nasofaringitis (15.7 %), vómitos (14.7 %), somnolencia (14.0 %), mareo (13.5

Acta No. 18 de 2020 SEM

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



%), pirexia (13.0 %), convulsiones (7.8 %), disminución del apetito (5.9 %), faringitis (4.7 %), letargo (2.7 %) y conducta anormal (1.7 %).

Un total del 67.8 % de los pacientes aleatorizados a lacosamida y del 58.1 % de los pacientes aleatorizados a placebo notificaron, como mínimo, 1 reacción adversa.

El comportamiento y las funciones cognitivas y emocionales se determinaron mediante los cuestionarios Achenbach CBCL y BRIEF que se aplicaron en el momento inicial y a lo largo de todos los estudios y fueron principalmente estables durante el transcurso de los ensayos clínicos.

Condición de venta: con fórmula facultativa.

Adicionalmente, la concentración del principio activo y las formas farmacéuticas fueron incluidas en Norma farmacológica: 19.9.0.0.N10

3.1.13.7. BORTEZOMIB

Radicado : 20191240717
Fecha : 05/12/2019
Interesado : Xinetix Pharma

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora unificar los conceptos emitidos para el principio activo Bortezomib 3.5 mg.

CONCEPTO: La presente unificación aplica para todos los productos con el principio activo BORTEZOMIB, en las siguientes concentraciones y formas farmacéuticas:

CONCENTRACIÓN:

- Cada vial contiene 2.5 mg de Bortezomib
- Cada vial contiene 3.5 mg de Bortezomib

FORMA FARMACÉUTICA:

Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

INDICACIONES

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Indicado en monoterapia, o en combinación con doxorubicina liposomal pegilada o con dexametasona, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple en progresión que han recibido previamente al menos 1 tratamiento y que han sido sometidos o no son candidatos a trasplante de progenitores hematopoyéticos.

Indicado en combinación con melfalán y prednisona, en el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple que no han sido previamente tratados y que no sean candidatos a recibir tratamiento con altas dosis de quimioterapia previo a un trasplante de progenitores hematopoyéticos.

Indicado en combinación con dexametasona, o con dexametasona y talidomida, en el tratamiento de inducción de pacientes adultos con mieloma múltiple que no han sido previamente tratados y que sean candidatos a recibir tratamiento con altas dosis de quimioterapia previo a un trasplante de progenitores hematopoyéticos.

Indicado en combinación con rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina y prednisona en el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de células del manto que no han sido previamente tratados y que no sean considerados apropiados para un trasplante de progenitores hematopoyéticos.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a Bortezomib, al manitol, al boro o alguno de los componentes del medicamento.

Enfermedad pulmonar infiltrativa difusa aguda y enfermedad pericárdica.

Cuando se administre Bortezomib en combinación con otros medicamentos consultar la Ficha Técnica o Resumen de las Características de Producto de dichos medicamentos para contraindicaciones adicionales.

No se debe administrar por vía intratecal.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

Toxicidad gastrointestinal

La toxicidad gastrointestinal, incluyendo náuseas, diarrea, vómitos y estreñimiento, es muy frecuente durante el tratamiento con Bortezomib. Se han notificado casos de íleo paralítico poco frecuente. Por lo tanto, los pacientes que experimenten estreñimiento deberán ser estrechamente monitorizados.

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Toxicidad hematológica

El tratamiento con Bortezomib se asocia con gran frecuencia a toxicidad hematológica (trombocitopenia, neutropenia y anemia). En estudios con pacientes con mieloma múltiple en recaída tratados con bortezomib y en pacientes con LCM no tratados previamente tratados con bortezomib en combinación con rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina y prednisona (BoR-CAP), una de las toxicidades hematológicas más frecuentes fue trombocitopenia transitoria. Los niveles de plaquetas más bajos se alcanzaron en el Día 11 de cada ciclo de tratamiento con bortezomib y generalmente se recuperó el nivel basal en el siguiente ciclo. No hubo ninguna evidencia de trombocitopenia acumulativa. La media aritmética del recuento de plaquetas absoluto medido, fue aproximadamente el 40% de la situación inicial en los estudios de mieloma múltiple en monoterapia y el 50% en el estudio de LCM. En pacientes con mieloma avanzado, la gravedad de la trombocitopenia se relacionó con el recuento de plaquetas del pretratamiento: para un recuento de plaquetas en la situación inicial $< 75.000/\mu\text{L}$ (μL), el 90% de 21 pacientes tuvo un recuento $\leq 25.000/\mu\text{L}$ (μL) durante el estudio, incluyendo 14% $< 10.000/\mu\text{L}$ (μL); en contraste, con un recuento de plaquetas en la situación inicial $> 75.000/\mu\text{L}$ (μL), sólo el 14% de 309 pacientes tuvo un recuento de $\leq 25.000/\mu\text{L}$ durante el estudio.

En pacientes con LCM (estudio LYM-3002), hubo una mayor incidencia (56,7% frente a 5,8%) de trombocitopenia Grado ≥ 3 en el grupo de tratamiento con bortezomib (BoR-CAP) comparado con el grupo no tratado con bortezomib (rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, y prednisona [R-CHOP]). Los dos grupos de tratamiento fueron similares en cuanto a la incidencia global de los eventos hemorrágicos de todos los grados (6,3% en el grupo BoR-CAP y 5,0% en el grupo R-CHOP) y también en cuanto a los eventos hemorrágicos Grado 3 y superior (BoR-CAP: 4 pacientes [1,7%]; R-CHOP: 3 pacientes [1,2%]). En el grupo BoR-CAP, el 22,5% de los pacientes recibieron transfusiones de plaquetas en comparación con el 2,9% de los pacientes del grupo R-CHOP.

Se han notificado hemorragia gastrointestinal e intracerebral en asociación con el tratamiento con Bortezomib. Por lo tanto, los recuentos de plaquetas deberían ser supervisados antes de cada administración del medicamento. El tratamiento debería ser suspendido cuando el recuento de plaquetas es $< 25.000/\mu\text{L}$ o, en el caso del tratamiento en combinación con melfalán y prednisona, cuando el recuento de plaquetas es $\leq 30.000/\mu\text{L}$. Se debe sopesar cuidadosamente el beneficio potencial del

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



tratamiento frente a los riesgos, particularmente en el caso de trombocitopenia de moderada a grave y factores de riesgo de hemorragia.

Los recuentos sanguíneos completos (RSC) con fórmula leucocitaria e incluyendo el recuento de plaquetas, se deberían supervisar con frecuencia desde el principio hasta el final del tratamiento con Bortezomib. Se debe considerar la transfusión de plaquetas cuando sea clínicamente apropiado.

En pacientes con LCM, se observó entre ciclos neutropenia transitoria que fue reversible, sin evidencia de neutropenia acumulativa. Los neutrófilos fueron más bajos en el Día 11 de cada ciclo de tratamiento con Bortezomib y generalmente se resolvió a la situación inicial en el siguiente ciclo. Debido a que los pacientes con neutropenia tienen un mayor riesgo de infecciones, se deben controlar los signos y síntomas de infección y tratar inmediatamente. De acuerdo con la práctica clínica habitual, se puede administrar factores estimulantes de colonias de granulocitos para la toxicidad hematológica. Se debe considerar el uso profiláctico de factores estimulantes de colonias de granulocitos en caso de retrasos repetidos en el ciclo de administración.

Reactivación del virus herpes zóster

Se recomienda la profilaxis antiviral en pacientes que estén en tratamiento con Bortezomib. En un estudio Fase III en pacientes con mieloma múltiple no tratados anteriormente, la incidencia global de reactivación del virus herpes zóster fue más frecuente en pacientes tratados con bortezomib +Melfalán+Prednisona comparado con Melfalán+Prednisona (14 % versus 4 % respectivamente).

En pacientes con LCM (estudio LYM-3002), la incidencia de infección por herpes zóster fue del 6,7% en el brazo BocR-CAP y del 1,2% en el brazo R-CHOP

Reactivación e infección del virus de Hepatitis B (VHB)

Cuando se usa Bortezomib en combinación con rituximab, antes de iniciarse el tratamiento, se debe realizar siempre un análisis de detección del VHB en pacientes con riesgo de infección por VHB. En portadores de hepatitis B y pacientes con antecedentes de hepatitis B se deben monitorizar estrechamente los signos clínicos y de laboratorio de infección activa por VHB durante y después del tratamiento combinado con rituximab y Bortezomib. Se debe considerar la profilaxis antiviral.

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Consultar la Ficha Técnica o Resumen de las Características de Producto de rituximab para más información.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)

Se han notificado casos muy raros con causalidad desconocida de la infección por el virus de John Cunningham (JC) que produjeron LMP y muerte en pacientes tratados con Bortezomib. Los pacientes diagnosticados de LMP habían recibido terapia inmunosupresora previamente o de forma concomitante. La mayoría de los casos de LMP fueron diagnosticados durante los 12 primeros meses posteriores a la primera dosis de Bortezomib. Como parte del diagnóstico diferencial de alteraciones del SNC, se debe controlar a los pacientes de forma regular para identificar cualquier signo o síntoma neurológico nuevo o el empeoramiento de los ya existentes que puedan sugerir la presencia de LMP. Si se sospecha un diagnóstico de LMP, se debe remitir a los pacientes a un especialista en LMP y se deben iniciar las medidas adecuadas para diagnosticar la LMP. Interrumpir el tratamiento con Bortezomib si se diagnostica LMP.

Neuropatía periférica

El tratamiento con Bortezomib puede originar una neuropatía periférica, que es, predominantemente sensitiva. Sin embargo, se han informado casos de neuropatía motora grave con o sin neuropatía sensitiva periférica. La incidencia de la neuropatía periférica aumenta al comienzo del tratamiento y se ha observado el pico máximo durante el ciclo 5. Se recomienda una vigilancia cuidadosa de los pacientes para identificar la aparición de síntomas de neuropatía tales como: sensación de quemazón, hiperestesia, hipoestesia, parestesia, molestias, dolor neuropático o debilidad.

En el estudio Fase III en el que se compara bortezomib administrado por vía intravenosa frente a la vía subcutánea, la incidencia de acontecimientos de neuropatía periférica de Grado ≥ 2 fue del 24% en el grupo de inyección subcutánea y del 41% en el grupo de inyección intravenosa ($p = 0,0124$). Se observó neuropatía periférica de Grado ≥ 3 en el 6% de los pacientes del grupo de tratamiento subcutáneo, en comparación con el 16% en el grupo de tratamiento intravenoso ($p = 0,0264$). La incidencia de neuropatía periférica de cualquier grado con bortezomib administrado por vía intravenosa fue menor en los estudios históricos de bortezomib administrado por vía intravenosa que en el estudio MMY-3021.

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En caso de neuropatía o de agravamiento de una neuropatía periférica preexistente, se debe someter a los pacientes a evaluación neurológica y puede estar indicada una modificación de las dosis, la pauta o un cambio a la vía de administración subcutánea. La neuropatía ha sido manejada con medidas de soporte y otros tratamientos.

Se debe valorar la conveniencia de vigilar de forma precoz y periódica mediante evaluación neurológica la aparición de síntomas de neuropatía emergente debidos al tratamiento en pacientes que reciben bortezomib en combinación con medicamentos que se conoce que están asociados con neuropatía (p.ej. talidomida) y se debe considerar una adecuada reducción de dosis o la interrupción del tratamiento.

Además de la neuropatía periférica, un componente de neuropatía del sistema nervioso autónomo (SNA) podría contribuir a algunas reacciones adversas tales como: hipotensión postural y estreñimiento intenso con íleo paralítico. Se dispone de información limitada sobre la neuropatía del sistema nervioso autónomo (SNA) y su contribución a dichos efectos adversos.

Convulsiones

En pacientes sin historial anterior de convulsiones o de epilepsia, se han notificado convulsiones de forma poco frecuente. Se requiere cuidado especial al tratar a pacientes con cualquier factor de riesgo de convulsiones.

Hipotensión

El tratamiento con Bortezomib se asocia habitualmente a hipotensión postural/ortostática. La mayor parte de las reacciones adversas fueron de carácter leve a moderado y se observaron durante todo el tratamiento. Los pacientes que experimentaron hipotensión ortostática durante el tratamiento con Bortezomib (por vía intravenosa), no tenían signos de hipotensión ortostática antes de dicho tratamiento. La mayoría de los pacientes precisaron tratamiento de la hipotensión ortostática. Una minoría de ellos experimentó episodios sincopales. No hubo relación inmediata entre la perfusión en bolo de Bortezomib y la aparición de la hipotensión postural/ortostática. Se desconoce el mecanismo de este efecto, aunque podría deberse en parte a una neuropatía del sistema nervioso autónomo (SNA). Dicha neuropatía podría estar relacionada con Bortezomib o Bortezomib podría agravar un trastorno subyacente como, por ejemplo, una neuropatía diabética o amiloidótica. Se aconseja precaución durante el tratamiento de los pacientes con antecedentes de

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



síncope, que reciben medicamentos con asociación conocida con el desarrollo de hipotensión o que sufren deshidratación por vómitos o diarrea recurrentes. El tratamiento de la hipotensión postural/ortostática puede consistir en ajustes de las dosis de los antihipertensivos, rehidratación o administración de mineralocorticoides y/o simpaticomiméticos. Debe informarse a los pacientes de la necesidad de acudir al médico en caso de mareos, aturdimiento o lipotimia.

Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible (SEPR)

Se han notificado casos de SEPR en pacientes que estaban recibiendo Bortezomi. SEPR es una enfermedad neurológica rara y con frecuencia reversible, que evoluciona rápidamente, y que puede venir acompañada de convulsiones, hipertensión, cefalea, letargo, confusión, ceguera, y otros trastornos visuales y neurológicos. Para confirmar el diagnóstico, se realizan pruebas de imagen cerebral, preferiblemente Imágenes por Resonancia Magnética (RM). Los pacientes que desarrollen SEPR, han de interrumpir el tratamiento con Bortezomib.

Trastornos Cardíacos

Durante el tratamiento con Bortezomib se puede observar en un bajo porcentaje, la exacerbación o desarrollo agudo de insuficiencia cardíaca congestiva y/o disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo. Deben ser controlados minuciosamente aquellos pacientes con factores de riesgo o enfermedades cardíacas pre-existentes. La retención de líquidos, puede ser un factor de predisposición para la aparición de signos y síntomas de insuficiencia cardíaca.

Se han reportado casos aislados de prolongación del intervalo QT; no se ha establecido la causalidad.

Trastornos pulmonares

Se han comunicado casos raros de infiltrado pulmonar difuso agudo de etiología desconocida como la neumonitis, neumonía intersticial, infiltración pulmonar, y síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) en pacientes en tratamiento con Bortezomib. Algunos de estos casos fueron mortales. Se recomienda realizar una radiografía de tórax antes de iniciar el tratamiento para que sirva como base para la evaluación de potenciales alteraciones pulmonares que aparezcan una vez iniciado el tratamiento.

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En caso de aparición de nuevos síntomas pulmonares o de agravamiento de los existentes, (por ejemplo, tos, disnea), se debe realizar una evaluación diagnóstica inmediata y tratar adecuadamente a los pacientes. Se debe considerar el balance beneficio/ riesgo antes de continuar el tratamiento con Bortezomib.

Insuficiencia renal

Las complicaciones renales son frecuentes en los pacientes con mieloma múltiple. Los pacientes con insuficiencia renal deben someterse a una vigilancia estricta.

Insuficiencia hepática

Bortezomib se metaboliza por enzimas hepáticas. La exposición a Bortezomib es mayor en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave; estos pacientes deben ser tratados con Bortezomib a dosis reducidas y monitorizados estrechamente para identificar posibles toxicidades.

Acontecimientos hepáticos

En pacientes que reciben Bortezomib y múltiples medicaciones concomitantes con enfermedad médica grave subyacente, se han notificado casos raros de fallo hepático. Otros acontecimientos hepáticos comunicados incluyen aumentos en las enzimas hepáticas, hiperbilirrubinemia, y hepatitis.

Estos cambios pueden ser reversibles tras la interrupción del tratamiento con Bortezomib.

Síndrome de Lisis Tumoral

Debido a que Bortezomib es un agente citotóxico y puede matar rápidamente las células malignas, puede haber síntomas del síndrome de lisis tumoral. Los pacientes con riesgo del síndrome de lisis tumoral son aquellos con una alta carga tumoral previa al tratamiento. Estos pacientes se deben controlar minuciosamente y se deben tomar las precauciones adecuadas.

Medicamentos concomitantes

Los pacientes deben ser estrechamente supervisados cuando Bortezomib se administra en combinación con potentes inhibidores de CYP3A4. Deben tomarse

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



precauciones durante el tratamiento con Bortezomib en combinación con sustratos de CYP3A4 o CYP2C19. Se deberá tener precaución en los pacientes que reciben antidiabéticos orales y confirmar que la función hepática es normal.

Potenciales reacciones mediadas por inmunocomplejos

Se han notificado infrecuentemente potenciales reacciones mediadas por inmunocomplejos, como reacciones del tipo enfermedad del suero, poliartritis con exantema y glomerulonefritis proliferativa. Si se producen reacciones graves, se debe interrumpir la terapia con Bortezomib.

Anticoncepción en hombres y mujeres

Los pacientes hombres y mujeres, con potencial de tener hijos, deben utilizar medidas anticonceptivas eficaces durante y hasta 3 meses después del tratamiento.

Embarazo

No se dispone de datos clínicos de Bortezomib en relación con la exposición durante el embarazo. No se ha investigado por completo el potencial teratógico de Bortezomib.

En estudios no clínicos, Bortezomib no produjo efectos sobre el desarrollo embrionario/fetal de ratas y conejos con las dosis máximas toleradas maternas. Los estudios en animales para establecer los efectos de Bortezomib en el parto y el desarrollo postnatal no se han efectuado.

Bortezomib no se debe usar durante el embarazo a menos que la situación clínica de la mujer requiera el tratamiento. Si se decide usar Bortezomib durante el embarazo o si la paciente queda embarazada mientras recibe este medicamento, debe ser informada de los posibles riesgos para el feto.

Talidomida es un principio activo con conocidos efectos teratogénos en humanos que causa defectos de nacimiento graves y potencialmente mortales. La talidomida está contraindicada durante el embarazo y en mujeres en edad fértil a menos que se cumplan todas las condiciones del programa de prevención del embarazo de la talidomida. Los pacientes que reciban Bortezomib en combinación con talidomida deben adherirse al programa de prevención del embarazo de la talidomida. Consultar la Ficha Técnica o Resumen de las Características de Producto de la talidomida para información adicional.

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Lactancia

Se desconoce si Bortezomib se excreta en la leche materna. Dada la posibilidad de reacciones adversas graves en lactantes, la lactancia materna se debe discontinuar durante el tratamiento con Bortezomib.

Fertilidad

No se han llevado a cabo estudios de fertilidad con Bortezomib.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Bortezomib sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es moderada. Bortezomib puede producir fatiga muy frecuentemente, mareos frecuentemente, síncope poco frecuentemente e hipotensión postural/ortostática o visión borrosa frecuentemente. Por tanto, los pacientes deben tener precaución durante la conducción o el manejo de máquinas y se les debe informar que no conduzcan o manejen maquinaria si experimentan estos síntomas.

VÍA DE ADMINISTRACIÓN:

Intravenosa (IV)
Subcutánea (SC)

DOSIFICACIÓN:

Posología en el tratamiento de mieloma múltiple en progresión (pacientes que han recibido al menos un tratamiento previo)

Monoterapia

Bortezomib polvo para solución inyectable se administra en inyección por vía intravenosa o subcutánea a la dosis recomendada de 1,3 mg/m² de área de superficie corporal dos veces a la semana durante dos semanas en los días 1, 4, 8 y 11 de un ciclo de tratamiento de 21 días. Este período de tres semanas se considera un ciclo de tratamiento. Se recomienda que los pacientes reciban 2 ciclos de Bortezomib después de una confirmación de respuesta completa. También se recomienda que los pacientes que respondan pero que no consigan una remisión completa, reciban

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



un total de 8 ciclos de tratamiento con Bortezomib. Debe respetarse un intervalo de al menos 72 horas entre dosis consecutivas de Bortezomib.

Ajustes de la dosis durante el tratamiento y la reinstauración del tratamiento en monoterapia

El tratamiento con Bortezomib debe interrumpirse ante la aparición de cualquier toxicidad no hematológica de Grado 3 o de toxicidad hematológica de Grado 4, excluida la neuropatía como se indica más adelante. Una vez resueltos los síntomas de toxicidad, podrá reiniciarse el tratamiento con Bortezomib con una reducción de dosis del 25% ($1,3 \text{ mg/m}^2$ deben reducirse a $1,0 \text{ mg/m}^2$; $1,0 \text{ mg/m}^2$ debe reducirse a $0,7 \text{ mg/m}^2$). Si la toxicidad no se resuelve o si reaparece con la dosis más baja, se debe considerar la suspensión del tratamiento con Bortezomib, salvo que los efectos beneficiosos de dicho tratamiento superen claramente los riesgos.

Dolor neuropático y/o neuropatía periférica

En los pacientes que presenten dolor neuropático y/o neuropatía periférica relacionados con bortezomib, se adoptarán las medidas expuestas en la Tabla 1. Los pacientes con neuropatía grave preexistente sólo podrán ser tratados con Bortezomib tras una cuidadosa evaluación del riesgo-beneficio.

Tabla 1: Modificaciones de la posología recomendadas* en caso de neuropatía relacionada con bortezomib.

Gravedad de la neuropatía	Modificación de la posología
Grado 1 (asintomática; pérdida de reflejos tendinosos profundos o parestesia) sin dolor o pérdida de la función	Ninguna
Grado 1 con dolor o Grado 2 (síntomas moderados; limitación de las actividades instrumentales de la Vida Diaria (AVD)**)	Reducir Bortezomib a $1,0 \text{ mg/m}^2$ o Modificar la pauta de tratamiento de Bortezomib a $1,3 \text{ mg/m}^2$ una vez a la semana

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Grado 2 con dolor o Grado 3 (síntomas graves; limitación de los cuidados personales de las AVD ***)	Interrumpir el tratamiento con Bortezomib hasta la resolución de los síntomas de toxicidad. Cuando la toxicidad desaparezca, reiniciar la administración de Bortezomib a dosis reducida de 0,7 mg/m² una vez a la semana.
Grado 4 (consecuencias que ponen en peligro la vida; está indicada una intervención urgente) y/o neuropatía autónoma grave	Suspender Bortezomib

* Basado en las modificaciones de posología realizadas en los estudios Fase II y III sobre mieloma múltiple y en la experiencia postcomercialización. Clasificación basada en los Criterios de Toxicidad Comunes del NCI (CTCAE), versión 4.0.

** Actividades instrumentales de la Vida Diaria: se refieren a preparar comidas, comprar comida o ropa, usar el teléfono, manejar dinero, etc;

*** Cuidados personales de las Actividades de la Vida Diaria: se refieren a asearse, vestirse y desvestirse, alimentarse, usar el inodoro, tomar medicamentos y no estar postrado en cama.

Tratamiento de combinación con doxorubicina liposomal pegilada

Bortezomib polvo para solución inyectable se administra mediante inyección por vía intravenosa o subcutánea a la dosis recomendada de 1,3 mg/m² de área de superficie corporal, dos veces a la semana, durante dos semanas en los días 1, 4, 8 y 11 de un ciclo de tratamiento de 21 días. Este período de 3 semanas se considera un ciclo de tratamiento. Debe respetarse un intervalo de al menos 72 horas entre dosis consecutivas de Bortezomib.

Doxorubicina liposomal pegilada se administra a una dosis de 30 mg/m² el día 4 del ciclo de tratamiento con Bortezomib en una perfusión intravenosa de 1 hora, después de la inyección de Bortezomib.

Se pueden administrar hasta 8 ciclos de este tratamiento de combinación siempre que los pacientes no hayan progresado y toleren el tratamiento. Los pacientes que alcancen una respuesta completa pueden continuar con el tratamiento durante al menos 2 ciclos después de la primera evidencia de respuesta completa, incluso si esto precisara tratamiento durante más de 8 ciclos. Los pacientes cuyos niveles de paraproteína continúen disminuyendo después de 8 ciclos pueden también continuar

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



siempre que el tratamiento sea tolerado y los pacientes continúen respondiendo al tratamiento.

Para más información con respecto a doxorubicina liposomal pegilada, ver la correspondiente ficha técnica del medicamento.

Combinación con dexametasona

Bortezomib polvo para solución inyectable se administra mediante inyección vía intravenosa o subcutánea a la dosis recomendada de 1,3 mg/m² de área de superficie corporal, dos veces a la semana durante dos semanas en los días 1, 4, 8 y 11 de un ciclo de tratamiento de 21 días. Este período de 3 semanas se considera un ciclo de tratamiento. Se debe respetar un intervalo de al menos 72 horas entre dosis consecutivas de Bortezomib.

Dexametasona se administra por vía oral a dosis de 20 mg en los días 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 y 12 del ciclo de tratamiento de Bortezomib. Los pacientes que alcancen una respuesta o una enfermedad estable después de 4 ciclos de este tratamiento de combinación pueden continuar recibiendo el mismo tratamiento de combinación hasta un máximo de 4 ciclos adicionales.

Para más información con respecto a dexametasona, ver la correspondiente ficha técnica del medicamento.

Ajustes de dosis del tratamiento combinado en los pacientes con mieloma múltiple en progresión

Si desea información sobre los ajustes de dosis de Bortezomib en tratamiento combinado, siga las instrucciones para la modificación de la dosis que se describen en el apartado anterior sobre la monoterapia.

Posología en pacientes con mieloma múltiple que no han sido previamente tratados y que no sean candidatos a recibir un trasplante de progenitores hematopoyéticos

Tratamiento de combinación con melfalán y prednisona

Bortezomib polvo para solución inyectable se administra mediante inyección por vía intravenosa o subcutánea en combinación con melfalán oral y prednisona oral como se muestra en la Tabla 2. Un periodo de 6 semanas se considera un ciclo de

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



tratamiento. En los ciclos 1-4, Bortezomib se administra dos veces a la semana en los días 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 y 32. En los ciclos 5-9, Bortezomib se administra una vez a la semana en los días 1, 8, 22 y 29. Debe respetarse un intervalo de al menos 72 horas entre dosis consecutivas de Bortezomib.

Melfalán y prednisona se deben administrar ambos oralmente en los días 1, 2, 3 y 4 de la primera semana de cada ciclo de tratamiento de Bortezomib.

Se administran nueve ciclos de tratamiento de este tratamiento de combinación.

Tabla 2: Posología recomendada para Bortezomib en combinación con melfalán y prednisona

Bortezomib dos veces a la semana (ciclos 1-4)

Semana	1				2		3	4		5		6
B (1,3 mg/m ²)	Día 1	--	--	Día 4	Día 8	Día 11	Período de descans o	Día 22	Día 25	Día 29	Día 32	Período de descans o
M (9 mg/m ²) P (60 mg/m ²)	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	--	--	Período de descans o	--	--	--	--	Período de descans o

Bortezomib una vez a la semana (ciclos 5-9)

Semana	1				2	3	4	5	6
B (1,3 mg/m ²)	Día 1	--	--	--	Día 8	Período de descans o	Día 22	Día 29	Período de descans o
M (9 mg/m ²) P (60 mg/m ²)	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	- -	Período de descanso	- -		Período de descanso

B = Bortezomib; M = melfalán, P = prednisona

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Ajustes de dosis durante el tratamiento y reinicio del tratamiento en la terapia en combinación con melfalán y prednisona

Antes de iniciar un nuevo ciclo de tratamiento:

- El recuento de plaquetas debe ser $\geq 70 \times 10^9/l$ y el recuento absoluto de neutrófilos $\geq 1,0 \times 10^9/l$.
- Las toxicidades no hematológicas deben ser resueltas a Grado 1 o situación inicial.

Tabla 3: Modificaciones de la posología durante ciclos posteriores del tratamiento con Bortezomib en combinación con melfalán y prednisona

Toxicidad	Modificación o retraso de la posología
Toxicidad hematológica durante un ciclo	
• Si en el ciclo anterior se observa neutropenia Grado 4 prolongada o trombocitopenia, o trombocitopenia con hemorragia	Considerar una reducción de la dosis de melfalán de un 25% en el siguiente ciclo.
• Si en una dosis diaria de Bortezomib el recuento de plaquetas es $\leq 30 \times 10^9/l$ o ANC $\leq 0,75 \times 10^9/l$ (otro día diferente al día 1)	Se debe interrumpir el tratamiento de Bortezomib
• Si en un ciclo se interrumpen varias dosis de Bortezomib (≥ 3 dosis durante la administración de dos veces a la semana o ≥ 2 dosis durante la administración semanal)	Se debe reducir la dosis de Bortezomib en nivel de dosis 1 (de $1,3 \text{ mg/m}^2$ a 1 mg/m^2 , o de 1 mg/m^2 a $0,7 \text{ mg/m}^2$)
Grado ≥ 3 toxicidades no hematológicas	Se debe interrumpir el tratamiento de Bortezomib hasta que los síntomas de la toxicidad se hayan resuelto a Grado 1 o a la situación inicial. Después, se puede iniciar de

Acta No. 18 de 2020 SEM

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	nuevo con Bortezomib con una reducción del nivel de dosis uno (de 1,3 mg/m ² a 1 mg/m ² , o de 1 mg/m ² a 0,7 mg/m ²). Para el dolor neuropático relacionado con bortezomib y/o la neuropatía periférica, mantenga y/o modifique Bortezomib como se explica en la Tabla 1.
--	---

Para más información con respecto a melfalán y prednisona, ver la correspondiente Ficha Técnica de estos medicamentos.

Posología en pacientes con mieloma múltiple que no han sido previamente tratados y que sean candidatos a recibir un trasplante de progenitores hematopoyéticos (tratamiento de inducción).

Tratamiento de combinación con dexametasona

Bortezomib polvo para solución inyectable se administra mediante inyección por vía intravenosa o subcutánea, a la dosis recomendada de 1,3 mg/m² de área de superficie corporal dos veces por semana durante dos semanas en los días 1, 4, 8 y 11 de un ciclo de tratamiento de 21 días. Este periodo de 3 semanas se considera un ciclo de tratamiento. Debe respetarse un intervalo de al menos 72 horas entre dosis consecutivas de Bortezomib.

Dexametasona se administra por vía oral a dosis de 40 mg en los días 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10 y 11 del ciclo de tratamiento de Bortezomib.

Se administran cuatro ciclos de este tratamiento de combinación.

Tratamiento de combinación con dexametasona y talidomida

Bortezomib polvo para solución inyectable se administra mediante inyección por vía intravenosa o subcutánea, a la dosis recomendada de 1,3 mg/m² de área de superficie corporal dos veces por semana durante dos semanas en los días 1, 4, 8 y 11 de un ciclo de tratamiento de 28 días. Este periodo de 4 semanas se considera un ciclo de tratamiento. Debe respetarse un intervalo de al menos 72 horas entre dosis consecutivas de Bortezomib.

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Dexametasona se administra por vía oral a dosis de 40 mg en los días 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10 y 11 del ciclo de tratamiento de Bortezomib.

Talidomida se administra por vía oral a dosis de 50 mg al día en los días 1-14, aumentando la dosis a 100 mg en los días 15-28 en caso de ser tolerado y posteriormente se puede aumentar la dosis a 200 mg al día a partir del ciclo 2 (ver Tabla 4).

Se administran cuatro ciclos de este tratamiento de combinación. Se recomienda que los pacientes con al menos una respuesta parcial reciban 2 ciclos adicionales.

Tabla 4: Posología del tratamiento con bortezomib en combinación en pacientes con mieloma múltiple que no han sido previamente tratados y que sean candidatos a recibir un trasplante de progenitores hematopoyéticos

B+ Dx	Ciclos 1 a 4				
	Semana	1	2	3	
	B (1,3 mg/m ²)	Día 1, 4	Día 8, 11	Período de descanso	
	Dx 40 mg	Día 1, 2, 3, 4	Día 8, 9, 10, 11	-	
B+Dx+T	Ciclo 1				
	Semana	1	2	3	4
	B (1,3 mg/m ²)	Día 1, 4	Día 8, 11	Período de descanso	Período de descanso
	T 50 mg	Diario	Diario	-	-
	T 100 mg ^a	-	-	Diario	Diario
	Dx 40 mg	Día 1, 2, 3, 4	Día 8, 9, 10, 11	-	-
	Ciclos 2 a 4 ^b				
	B (1,3 mg/m ²)	Día 1, 4	Día 8, 11	Período de descanso	Período de descanso
	T 200 mg ^a	Diario	Diario	Diario	Diario

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	Dx 40 mg	Día 1, 2, 3, 4	Día 8, 9, 10, 11	-	-
--	----------	----------------	------------------	---	---

B: bortezomib; Dx: dexametasona; T: talidomida.

^a La dosis de talidomida se aumenta a 100 mg a partir de la semana 3 del Ciclo 1 sólo si la dosis de 50 mg se tolera y se aumenta a 200 mg a partir del Ciclo 2 en adelante si la dosis de 100 mg se tolera.

^b En pacientes que alcancen al menos una respuesta parcial después de 4 ciclos de tratamiento, se pueden administrar hasta 6 ciclos de tratamiento.

Ajustes de la dosis en pacientes que sean candidatos a recibir un trasplante

Para los ajustes de dosis de Bortezomib se deben seguir las instrucciones para la modificación de dosis que se describen en monoterapia.

Además, cuando Bortezomib se administra en combinación con otros medicamentos quimioterápicos, en caso de aparición de toxicidades se deben considerar las reducciones de dosis adecuadas en estos medicamentos de acuerdo con las recomendaciones de sus fichas técnicas.

Posología en pacientes con linfoma de células del manto (LCM) que no han sido previamente tratados

Tratamiento de combinación con rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina y prednisona (BR-CAP)

Bortezomib polvo para solución inyectable se administra mediante inyección por vía intravenosa o subcutánea a la dosis recomendada de 1,3 mg/m² de área de superficie corporal dos veces por semana durante dos semanas en los días 1, 4, 8 y 11, seguido de un periodo de 10 días de descanso en los días 12-21. Este periodo de 3 semanas se considera un ciclo de tratamiento. Se recomiendan seis ciclos de Bortezomib, aunque en pacientes con una primera respuesta documentada en el ciclo 6, se les pueden administrar 2 ciclos adicionales de Bortezomib. Se debe respetar un intervalo de al menos 72 horas entre dosis consecutivas de Bortezomib.

Los siguientes medicamentos son administrados mediante perfusión intravenosa en el día 1 de cada ciclo de tratamiento de Bortezomib de 3 semanas: rituximab a dosis de 375 mg/m², ciclofosfamida a dosis de 750 mg/m² y doxorubicina a dosis de 50 mg/m².

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Prednisona se administra por vía oral a dosis de 100 mg/m² en los días 1, 2, 3, 4 y 5 de cada ciclo de tratamiento de Bortezomib.

Ajustes de dosis durante el tratamiento en pacientes con linfoma de células del manto que no han sido previamente tratados

Antes de iniciar un nuevo ciclo de tratamiento:

- **El recuento de plaquetas debe ser ≥ 100.000 células/ μ l y el recuento absoluto de neutrófilos (ANC) debe ser ≥ 1.500 células/ μ l.**
- **El recuento de plaquetas debe ser ≥ 75.000 células/ μ l en pacientes con infiltración de médula ósea o secuestro esplénico.**
- **Hemoglobina ≥ 8 g/dl.**
- **Las toxicidades no hematológicas se deben resolver a Grado 1 o situación inicial.**

El tratamiento con Bortezomib se debe interrumpir ante la aparición de cualquier toxicidad no hematológica (excluyendo neuropatía) de Grado ≥ 3 relacionada con bortezomib o de toxicidad hematológica de Grado ≥ 3 . Para ajustes de dosis, ver la Tabla 5 a continuación.

De acuerdo con la práctica clínica habitual, se pueden administrar factores estimulantes de colonias de granulocitos para la toxicidad hematológica. Se debe considerar el uso profiláctico de factores estimulantes de colonias de granulocitos en caso de retrasos repetidos en el ciclo de administración. Cuando sea clínicamente apropiado, se deben considerar transfusiones de plaquetas para el tratamiento de la trombocitopenia.

Tabla 5: Ajuste de dosis durante el tratamiento en pacientes con linfoma de células del manto que no han sido previamente tratados

Toxicidad	Modificación o retraso de la posología
Toxicidad hematológica	
• Neutropenia con fiebre Grado ≥ 3, neutropenia de más de 7 días de duración de Grado 4, un recuento de plaquetas < 10.000 células/μl	El tratamiento con Bortezomib se debe interrumpir hasta 2 semanas hasta que el paciente tenga un ANC ≥ 750 células/μl y recuento de plaquetas ≥ 25.000 células/μl.

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	• Si, después de haber interrumpido Bortezomib, la toxicidad no se resuelve, como se define más arriba, se debe suspender Bortezomib. • Si la toxicidad se resuelve, es decir, el paciente tiene un ANC ≥ 750 células/μl y un recuento de plaquetas ≥ 25.000 células/μl, se puede iniciar de nuevo Bortezomib con una reducción del nivel de dosis uno (de $1,3 \text{ mg/m}^2$ a 1 mg/m^2 o de 1 mg/m^2 a $0,7 \text{ mg/m}^2$)
• Si en una dosis diaria de Bortezomib el recuento de plaquetas es < 25.000 células/μl o ANC < 750 células/μL (otro día diferente al Día 1 de cada ciclo)	Se debe interrumpir el tratamiento con Bortezomib.
Toxicidades no hematológicas de Grado ≥ 3 consideradas relacionadas a bortezomib	Se debe interrumpir el tratamiento de Bortezomib hasta que los síntomas de la toxicidad se hayan resuelto a Grado 2 o mejor. Después, se puede iniciar de nuevo Bortezomib con una reducción del nivel de dosis uno (de $1,3 \text{ mg/m}^2$ a 1 mg/m^2 , o de 1 mg/m^2 a $0,7 \text{ mg/m}^2$). Para el dolor neuropático relacionado con bortezomib y/o la neuropatía periférica, mantenga y/o modifique Bortezomib como se explica en la Tabla 1.

Además, cuando Bortezomib se administra en combinación con otros medicamentos quimioterápicos, en caso de aparición de toxicidades se deben considerar las reducciones de dosis adecuadas en estos medicamentos de acuerdo con las recomendaciones de sus correspondientes fichas técnicas.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No hay datos que indiquen la necesidad de ajustar la dosis en pacientes mayores de 65 años con mieloma múltiple o con linfoma de células del manto.

No hay estudios relativos al uso de bortezomib en pacientes de edad avanzada con mieloma múltiple que no han sido previamente tratados y que sean candidatos a recibir tratamiento con altas dosis de quimioterapia seguida de trasplante de progenitores hematopoyéticos.

Por tanto, no se pueden hacer recomendaciones posológicas en esta población.

En un estudio en linfoma de células del manto en pacientes no tratados previamente, el 42,9% y el 10,4% de los pacientes expuestos a bortezomib estaban en el rango de 65 a 74 años y ≥ 75 años de edad, respectivamente. En pacientes ≥ 75 años, ambos regímenes, BR-CAP así como R-CHOP, fueron menos tolerados.

Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática leve no se requiere un ajuste de la dosis y deben ser tratados según la dosis recomendada. Los pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave deben empezar el tratamiento con Bortezomib con una dosis reducida de $0,7 \text{ mg/m}^2$ por inyección durante el primer ciclo de tratamiento, y aumentar posteriormente la dosis a $1,0 \text{ mg/m}^2$ o bien, considerar reducir aún más la dosis a $0,5 \text{ mg/m}^2$ en función de la tolerabilidad del paciente.

Tabla 6: Modificación de la dosis de inicio recomendada para bortezomib en pacientes con insuficiencia hepática

Grado de insuficiencia hepática*	Concentración de bilirrubina	Concentración de SGOT (AST)	Modificación de la dosis de inicio
Leve	$\leq 1,0 \times \text{LSN}$	$> \text{LSN}$	Ninguna
	$> 1,0 \times -1,5 \times \text{LSN}$	Cualquiera	Ninguna
Moderada	$> 1,5 \times -3 \times \text{LSN}$	Cualquiera	

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Grave	> 3 x LSN	Cualquiera	Reducir Bortezomib a 0,7 mg/m ² en el primer ciclo de tratamiento. Considerar el aumento de la dosis a 1,0 mg/m ² o reducir más la dosis a 0,5 mg/m ² en los siguientes ciclos en función de la tolerabilidad del paciente.
-------	-----------	------------	--

Abreviaturas: SGOT = transaminasa glutámico oxaloacética sérica;

AST = aspartato aminotransferasa; LSN = límite superior del rango normal.

* De acuerdo a la clasificación NCI Organ Dysfunction Working Group para clasificar la insuficiencia hepática (leve, moderada, grave).

Insuficiencia renal

La farmacocinética de bortezomib no está afectada en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (aclaramiento de creatinina [ClCr] > 20 ml/min/1,73 m²), por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis en estos pacientes. Se desconoce si la farmacocinética de bortezomib está afectada en pacientes con insuficiencia renal grave sin estar en diálisis (ClCr < 20 ml/min/1,73 m²). Se debe administrar bortezomib después del procedimiento de diálisis, ya que la diálisis puede reducir las concentraciones de Bortezomib.

Población pediátrica

La seguridad y eficacia de bortezomib no ha sido establecida en niños menores de 18 años.

Forma de administración

Bortezomib 2,5 mg y 3,5 mg polvo para solución inyectable están disponibles para administración intravenosa o subcutánea.

Bortezomib no se debe administrar por otras vías. La administración por vía intratecal ha provocado casos de muerte.

Inyección intravenosa

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La solución reconstituida de Bortezomib 2,5 mg y 3,5 mg se administra por bolo intravenoso de 3 a 5 segundos a través de un catéter intravenoso central o periférico, seguido de lavado con 9 mg/ml (0,9%) de cloruro sódico solución inyectable. Se debe respetar un intervalo de al menos 72 horas entre dosis consecutivas de Bortezomib.

Inyección subcutánea

La solución reconstituida de Bortezomib 2,5 mg y 3,5 mg se administra por vía subcutánea en los muslos (derecho o izquierdo) o en el abdomen (lado derecho o izquierdo). La solución se debe inyectar por vía subcutánea, en un ángulo de 45-90°. Se debe rotar entre los lugares de administración con cada inyección.

Si se producen reacciones locales en el lugar de administración tras la inyección por vía subcutánea de Bortezomib, bien se puede administrar por vía subcutánea una solución menos concentrada de Bortezomib (Bortezomib 2,5 mg y 3,5 mg se reconstituye a 1 mg/ml en lugar de a 2,5 mg/ml) o se recomienda cambiar a una inyección intravenosa.

Cuando Bortezomib se administra en combinación con otros medicamentos, consultar la ficha técnica de estos medicamentos para sus instrucciones de administración.

INTERACCIONES:

Los estudios *in vitro* indican que bortezomib es un inhibidor débil de las isoenzimas del citocromo P450 (CYP) 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 y 3A4. Dada la limitada contribución (7%) de CYP2D6 al metabolismo de bortezomib, no es de esperar que el fenotipo de metabolizador lento de CYP2D6 modifique la disponibilidad general de bortezomib.

En un estudio de interacción fármaco-fármaco evaluando el efecto de ketoconazol, un potente inhibidor de CYP3A4, sobre la farmacocinética de bortezomib (por vía intravenosa), se observó un incremento medio de la AUC para bortezomib del 35% (CI_{90%} [1,032 a 1,772]) basado en datos de 12 pacientes. Por lo tanto, los pacientes deben ser estrechamente supervisados cuando se administre bortezomib en combinación con potentes inhibidores del CYP3A4 (p. ej.: ketoconazol, ritonavir).

En un estudio de interacción fármaco-fármaco evaluando el efecto sobre la farmacocinética de bortezomib (por vía intravenosa) de omeprazol, un potente

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



inhibidor del CYP2C19 basado en datos de 17 pacientes, se observó que no hubo ningún efecto significativo sobre la farmacocinética de bortezomib.

Un estudio de interacción fármaco-fármaco para evaluar el efecto sobre la farmacocinética de bortezomib (por vía intravenosa) de rifampicina, un potente inductor del CYP3A4, mostró una reducción media del AUC de bortezomib del 45% basado en datos de 6 pacientes. Por lo tanto, el uso concomitante de bortezomib con inductores potentes del CYP3A4 (p. ej.: rifampicina, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital y hierba de San Juan) no está recomendado, ya que la eficacia puede verse reducida.

En el mismo estudio de interacción fármaco-fármaco para evaluar el efecto sobre la farmacocinética de bortezomib (por vía intravenosa), de dexametasona, un inductor más débil del CYP3A4, no hubo efecto significativo en la farmacocinética de bortezomib basado en datos de 7 pacientes.

Un estudio de interacción fármaco-fármaco para evaluar el efecto de melfalán-prednisona sobre la farmacocinética de bortezomib (por vía intravenosa), mostró un aumento medio de la AUC para bortezomib del 17 % basado en datos de 21 pacientes. Esto no se considera clínicamente relevante.

Durante los ensayos clínicos se describieron hipoglucemia e hiperglucemia poco frecuente y frecuentemente en los pacientes que recibían antidiabéticos orales. Los pacientes con medicación antidiabética oral, tratados con Bortezomib, pueden precisar una vigilancia estricta de la glucemia con ajuste de las dosis de los antidiabéticos.

REACCIONES ADVERSAS:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas graves notificadas de forma poco frecuente durante el tratamiento con bortezomib incluyen insuficiencia cardíaca, síndrome de lisis tumoral, hipertensión pulmonar, síndrome de encefalopatía posterior reversible, enfermedad pulmonar infiltrativa difusa aguda y raras veces neuropatía autónoma. Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente durante el tratamiento con bortezomib son náuseas, diarrea, estreñimiento, vómito, fatiga, pirexia, trombocitopenia, anemia, neutropenia, neuropatía periférica (incluida sensitiva), cefalea, parestesia, pérdida del apetito, disnea, exantema, herpes zóster y mialgia.

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla de reacciones adversas

Mieloma Múltiple

Las siguientes reacciones adversas en la Tabla 7, fueron consideradas por los investigadores como al menos probablemente o posiblemente relacionadas con bortezomib. Estas reacciones adversas se basan en un conjunto de datos integrados de 5.476 pacientes, de los cuales 3.996 fueron tratados con bortezomib a 1,3 mg/m² e incluidos en la Tabla 7. En total, bortezomib fue administrado para el tratamiento del mieloma múltiple en 3.974 pacientes.

A continuación, se enumeran las reacciones adversas clasificadas por órganos y sistemas y por grupos de frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. La Tabla 7 se ha generado usando la Versión 14.1 de MedDRA. Se han incluido también las reacciones adversas postcomercialización no observadas durante los ensayos clínicos.

Tabla 7: Reacciones adversas en pacientes con Mieloma Múltiple tratados con bortezomib en ensayos clínicos y todas las reacciones adversas postcomercialización independientemente de la indicación[#]

Clasificación por órgano y sistema	Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Frecuentes	Herpes zóster (incluyendo diseminado y oftálmico), Neumonía*, Herpes simple*, Infección fúngica*
	Poco frecuentes	Infección*, Infecciones bacterianas*, Infecciones virales*, Sepsis (incluyendo shock séptico)*, Bronconeumonía, Infección por virus herpes*, Meningoencefalitis herpética [#] , Bacteriemia (incluyendo estafilocócica), Orzuelo, Gripe, Celulitis,

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



		Infección relacionada con el dispositivo, Infección cutánea*, Infección de oído*, Infección por estafilococos, Infección dental*
	Raras	Meningitis (incluyendo bacteriana), Infección por el virus de Epstein-Barr, Herpes genital, Amigdalitis, Mastoiditis, Síndrome de fatiga postviral
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)	Raras	Neoplasia maligna, Leucemia plasmocítica, Carcinoma de células renales, Masa, Micosis fungoide, Neoplasia benigna*
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Trombocitopenia*, Neutropenia*, Anemia*
	Frecuentes	Leucopenia*, Linfopenia*
	Poco frecuentes	Pancitopenia*, Neutropenia febril, Coagulopatía*, Leucocitosis*, Linfadenopatía, Anemia hemolítica [#]
	Raras	Coagulación intravascular diseminada, Trombocitosis*, Síndrome de hiperviscosidad, Trastorno plaquetario NE, Púrpura trombocitopénica, Trastorno sanguíneo NE, Diátesis hemorrágica, Infiltración linfocítica, microangiopatía trombótica (incluyendo púrpura trombocitopénica) [#]
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes	Angioedema [#] , Hipersensibilidad*
	Raras	Shock anafiláctico, Amiloidosis, Reacción mediada por inmunocomplejos de tipo III
Trastornos endocrinos	Poco frecuentes	Síndrome de Cushing*, Hipertiroidismo*, Secreción inadecuada de hormona antidiurética
	Raras	Hipotiroidismo

Acta No. 18 de 2020 SEM

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	Pérdida de apetito
	Frecuentes	Deshidratación, Hipopotasemia*, Hiponatremia*, Glucemia anormal*, Hipocalcemia*, Alteraciones enzimáticas*
	Poco frecuentes	Síndrome de lisis tumoral, Retraso del crecimiento*, Hipomagnesemia*, Hipofosfatemia*, Hiperpotasemia*, Hipercalcemia*, Hipernatremia*, Ácido úrico anormal*, Diabetes mellitus*, Retención de líquidos
	Raras	Hipermagnesemia*, Acidosis, Desequilibrio hidroelectrolítico*, Sobrecarga de líquidos, Hipocloremia*, Hipovolemia, Hipercloruremia*, Hiperfosfatemia*, Trastorno metabólico, Deficiencia del complejo de vitamina B, Deficiencia de vitamina B12, Gota, Incremento del apetito, Intolerancia al alcohol
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes	Trastornos y alteraciones del estado de ánimo*, Trastorno de ansiedad*, Trastornos y alteraciones del sueño*
	Poco frecuentes	Trastorno mental*, Alucinaciones*, Trastorno psicótico*, Confusión*, Inquietud
	Raras	Ideación suicida*, Trastorno de adaptación, Delirio, Disminución de la libido
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Neuropatías*, Neuropatía periférica sensitiva, Disestesia*, Neuralgia*
	Frecuentes	Neuropatía motora*, Pérdida del conocimiento (incluyendo síncope), Mareo*, Disgeusia*, Letargo, Cefalea*
	Poco frecuentes	Temblor, Neuropatía periférica sensitivomotora, Discinesia*, Alteración de la coordinación cerebelosa y del equilibrio*, Pérdida de la memoria (excluyendo demencia)*, Encefalopatía*, Síndrome de encefalopatía posterior reversible [#] , Neurotoxicidad, Trastornos convulsivos*,

Acta No. 18 de 2020 SEM

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	Raras	Neuralgia post-herpética, Trastorno del habla*, Síndrome de las piernas inquietas, Migraña, Ciática, Trastorno de la atención, Reflejos anormales*, Parosmia Hemorragia cerebral*, Hemorragia intracraneal (incluyendo subaracnoidea)*, Edema cerebral, Accidente isquémico transitorio, Coma, Desequilibrio del sistema nervioso autónomo, Neuropatía autónoma, Parálisis craneal*, Parálisis*, Paresia*, Presíncope, Síndrome del tronco encefálico, Trastorno cerebrovascular, Lesión de raíces nerviosas, Hiperactividad psicomotora, Compresión de médula espinal, Trastorno cognitivo NE, Disfunción motora, Trastorno del sistema nervioso NE, Radiculitis, Babeo, Hipotonía
Trastornos oculares	Frecuentes	Hinchazón de ojo*, Trastornos de la visión*, Conjuntivitis*
	Poco frecuentes	Hemorragia ocular*, Infección de los párpados*, Inflamación ocular*, Diplopía, Ojo seco*, Irritación ocular*, Dolor de ojo, Aumento del lagrimeo, Secreción ocular, Chalazión#, Blefaritis#
	Raras	Lesión corneal*, Exoftalmia, Retinitis, Escotoma, Trastorno ocular (incluyendo los párpados) NE, Dacrioadenitis adquirida, Fotofobia, Fotopsia, Neuropatía óptica#, Diferentes grados de deterioro de la visión (hasta ceguera)*
Trastornos del oído y del laberinto	Frecuentes	Vértigo*
	Poco frecuentes	Disacusia (incluyendo tinnitus)*, Hipoacusia (hasta e incluyendo sordera), Molestias de oídos*
	Raras	Hemorragia de oído, Neuronitis vestibular, Trastorno del oído NE

Acta No. 18 de 2020 SEM

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos cardíacos	Poco frecuentes	Taponamiento cardíaco [#] , Parada cardiorrespiratoria*, Fibrilación cardíaca (incluyendo auricular), Insuficiencia cardíaca (incluyendo insuficiencia ventricular izquierda y derecha)*, Arritmia*, Taquicardia*, Palpitaciones, Angina de pecho, Pericarditis (incluyendo derrame pericárdico)*, Miocardiopatía*, Disfunción ventricular*, Bradicardia
	Raras	Aleteo auricular, Infarto de miocardio*, Bloqueo auriculoventricular*, Trastorno cardiovascular (incluyendo shock cardiogénico), Torsade de pointes, Angina inestable, Trastornos de la válvula cardíaca*, Insuficiencia coronaria, Parada sinusal
Trastornos vasculares	Frecuentes	Hipotensión*, Hipotensión ortostática, Hipertensión*
	Poco frecuentes	Accidente cerebrovascular [#] , Trombosis venosa profunda*, Hemorragia*, Tromboflebitis (incluyendo superficial), Colapso circulatorio (incluyendo shock hipovolémico), Flebitis, Rubefacción*, Hematoma (incluyendo perirrenal)*, Insuficiencia circulatoria periférica*, Vasculitis, Hiperemia (incluyendo ocular)*
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Raras	Embolismo periférico, Linfedema, Palidez, Eritromelalgia, Vasodilatación, Decoloración venosa, Insuficiencia venosa
	Frecuentes	Disnea*, Epistaxis, Infección de las vías respiratorias altas/bajas*, Tos*
	Poco frecuentes	Embolismo pulmonar, Derrame pleural, Edema pulmonar (incluyendo agudo), Hemorragia alveolar pulmonar [#] , Broncoespasmo, Enfermedad pulmonar obstructiva crónica*, Hipoxemia*, Congestión de vías respiratorias*, Hipoxia, Pleuritis*, Hipo, Rinorrea, Disfonía, Sibilancias

Acta No. 18 de 2020 SEM

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	Raras	Insuficiencia respiratoria, Síndrome de distrés respiratorio agudo, Apnea, Neumotórax, Atelectasia, Hipertensión pulmonar, Hemoptisis, Hiperventilación, Ortopnea, Neumonitis, Alcalosis respiratoria, Taquipnea, Fibrosis pulmonar, Trastorno bronquial*, Hipocapnia*, Neumopatía intersticial, Infiltración pulmonar, Tirantez de garganta, Sequedad de garganta, Aumento de la secreción de vías respiratorias altas, Irritación de garganta, Síndrome de tos de vías aéreas superiores
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes Frecuentes	Síntomas de náuseas y vómitos*, Diarrea*, Estreñimiento Hemorragia gastrointestinal (incluyendo las mucosas)*, Dispepsia, Estomatitis*, Distensión abdominal, Dolor orofaríngeo*, Dolor abdominal (incluyendo dolor gastrointestinal y esplénico)*, Trastorno oral*, Flatulencia
	Poco frecuentes	Pancreatitis (incluyendo crónica)*, Hematemesis, Hinchazón de los labios*, Obstrucción gastrointestinal (incluyendo obstrucción en el intestino delgado, Íleo)*, Molestias abdominales, Úlceras bucales*, Enteritis*, Gastritis*, Sangrado gingival, Enfermedad por reflujo gastroesofágico*, Colitis (incluyendo colitis por Clostridium difficile)*, Colitis isquémica [#] , Inflamación gastrointestinal*, Disfagia, Síndrome de intestino irritable, Trastorno gastrointestinal NE, Lengua saburral, Trastorno de la motilidad gastrointestinal*, Trastorno de las glándulas salivales*

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	Raras	Pancreatitis aguda, Peritonitis*, Edema lingual*, Ascitis, Esofagitis, Queilitis, Incontinencia fecal, Atonía del esfínter anal, Fecaloma*, Úlcera y perforación gastrointestinal*, Hipertrofia gingival, Megacolon, Secreción rectal, Ampollas orofaríngeas*, Dolor de labios, Periodontitis, Fisura anal, Cambio de los hábitos intestinales, Proctalgia, Heces anómalas
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes Poco frecuentes Raras	Alteración de las enzimas hepáticas* Hepatotoxicidad (incluyendo trastorno hepático), Hepatitis*, Colestasis Insuficiencia hepática, Hepatomegalia, Síndrome de Budd-Chiari, Hepatitis por citomegalovirus, Hemorragia hepática, Colelitiasis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Exantema*, Prurito*, Eritema, Piel seca
	Poco frecuentes	Eritema multiforme, Urticaria, Dermatitis neutrofílica febril aguda, Erupción cutánea tóxica, Necrólisis epidérmica tóxica#, Síndrome de Stevens-Johnson#, Dermatitis*, Trastorno capilar*, Petequias, Equimosis, Lesión cutánea, Púrpura, Masa cutánea*, Psoriasis, Hiperhidrosis, Sudores nocturnos, Úlcera de decúbito#, Acné*, Ampolla*, Trastorno de la pigmentación*
	Raras	Reacción cutánea, Infiltración linfocítica de Jessner, Síndrome de eritrodisestesia palmar-plantar, Hemorragia subcutánea, Lividez reticular, Induración cutánea, Pápula, Reacción de fotosensibilidad, Seborrea, Sudor frío, Trastorno cutáneo NE, Eritrosis, Úlcera cutánea, Trastorno de las uñas
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Dolor musculoesquelético*
	Frecuentes	Espasmos musculares*, Dolor de las extremidades, Debilidad muscular

Acta No. 18 de 2020 SEM

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	Poco frecuentes	Contracciones musculares, Tumefacción articular, Artritis*, Rigidez articular, Miopatías*, Sensación de pesadez
	Raras	Rabdomiólisis, Síndrome de la articulación temporomandibular, Fístula, Derrame articular, Dolor de mandíbula, Trastorno óseo, Infecciones e inflamaciones musculoesqueléticas y del tejido conjuntivo*, Quiste sinovial
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes	Insuficiencia renal*
	Poco frecuentes	Insuficiencia renal aguda, Insuficiencia renal crónica*, Infección urinaria*, Signos y síntomas en las vías urinarias*, Hematuria*, Retención urinaria, Trastorno de la micción*, Proteinuria, Azoemia, Oliguria*, Polaquiuria
	Raras	Irritación de vejiga
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Poco frecuentes	Hemorragia vaginal, Dolor genital*, Disfunción eréctil
	Raras	Trastorno testicular*, Prostatitis, Trastorno mamario en las mujeres, Hipersensibilidad del epidídimo, Epididimitis, Dolor pélvico, Úlceras vulvares
Trastornos congénitos, familiares y genéticos	Raras	Aplasia, Malformación gastrointestinal, Ictiosis
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Pirexia*, Fatiga, Astenia
	Frecuentes	Edema (incluyendo periférico), Escalofríos, Dolor*, Malestar*

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	Poco frecuentes	Deterioro de la salud física general*, Edema facial*, Reacción en el lugar de inyección*, Trastorno de las mucosas*, Dolor torácico, Alteración de la marcha, Sensación de frío, Extravasación*, Complicación relacionada con el catéter*, Cambio en la sed*, Malestar torácico, Sensación de cambio de la temperatura corporal*, Dolor en el lugar de inyección*
	Raras	Muerte (incluyendo súbita), Fracaso multiorgánico, Hemorragia en el lugar de inyección*, Hernia (incluyendo de hiato)*, Deterioro de la cicatrización*, Inflamación, Flebitis en el lugar de inyección*, Hipersensibilidad a la exploración, Úlcera, Irritabilidad, Dolor torácico no cardíaco, Dolor en el lugar del catéter, Sensación de cuerpo extraño
Exploraciones complementarias	Frecuentes	Adelgazamiento
	Poco frecuentes	Hiperbilirrubinemia*, Análisis de proteínas anormal*, Aumento de peso, Análisis sanguíneo anormal*, Aumento de la proteína C reactiva
	Raras	Gases sanguíneos anormales*, Alteraciones del electrocardiograma (incluyendo prolongación del intervalo QT)*, Alteración del índice normalizado internacional*, Descenso del pH gástrico, Aumento de la agregación plaquetaria, Aumento de la troponina I, Serología e identificación vírica*, Análisis de orina anormal*
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Poco frecuentes	Caídas, Contusiones
	Raras	Reacción a la transfusión, Fracturas*, Escalofríos*, Lesión facial, Lesión articular*, Quemaduras, Laceraciones, Dolor relacionado con el procedimiento, Lesiones por radiación*

Acta No. 18 de 2020 SEM

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Procedimientos médicos quirúrgicos	y	Raras	Activación de macrófagos
------------------------------------	---	-------	--------------------------

NE = no especificado

* Agrupación de más de un término preferente de MedDRA

Reacción adversa postcomercialización independientemente de la indicación.

Linfoma de Células del Manto (LCM)

El perfil de seguridad de bortezomib en 240 pacientes con LCM tratados con bortezomib a 1,3 mg/m² en combinación con rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, y prednisona (BoR-CAP) frente a 242 pacientes tratados con rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, y prednisona [R- CHOP] fue relativamente consistente con el observado en pacientes con mieloma múltiple con las principales diferencias descritas a continuación. Las reacciones adversas adicionales identificadas asociadas con el uso del tratamiento en combinación (BoR-CAP) fueron infección por hepatitis B (< 1%) e isquemia miocárdica (1,3%). La incidencia similar de estos acontecimientos en ambos brazos de tratamiento, es indicativo de que estas reacciones adversas no son atribuibles solamente a bortezomib. Las notables diferencias en la población de pacientes con LCM en comparación con los pacientes de los estudios en mieloma múltiple, resultó en una incidencia de reacciones adversas hematológicas un $\geq 5\%$ superior (neutropenia, trombocitopenia, leucopenia, anemia, linfopenia), neuropatía periférica sensitiva, hipertensión, pirexia, neumonía, estomatitis, y trastorno capilar.

A continuación, en la tabla 8 se incluyen las reacciones adversas identificadas como aquellas con una incidencia $\geq 1\%$, incidencia similar o superior en el brazo BoR-CAP y con al menos una relación causal posible o probable con los componentes del brazo BoR-CAP. También están incluidas las reacciones adversas identificadas en el brazo BoR-CAP que los investigadores consideraron con al menos una relación causal posible o probable con bortezomib en base a datos históricos en los estudios de mieloma múltiple.

A continuación, se incluyen las reacciones adversas clasificadas según el sistema de clasificación de órganos y por grupos de frecuencia. Las frecuencias se definen como: Muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones

Acta No. 18 de 2020 SEM

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



adversas se incluyen en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. La Tabla 8 se ha generado usando la Versión 16 de MedDRA.

Tabla 8: Reacciones adversas en pacientes con Linfoma de Células del Manto tratados con BoR-CAP en un ensayo clínico

Sistema de Clasificación de órganos	Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes	Neumonía*
	Frecuentes	Sepsis (incluyendo shock séptico)*, Herpes zóster (incluyendo diseminado y oftálmico), Infección por virus Herpes*, Infecciones bacterianas*, Infección de las vías respiratorias altas/bajas*, Infección fúngica*, Herpes simple*
	Poco frecuentes	Hepatitis B, Infección*, Bronconeumonía
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Trombocitopenia*, Neutropenia febril, Neutropenia*, Leucopenia*, Anemia*, Linfopenia*
	Poco frecuentes	Pancitopenia*
Trastornos del sistema inmunológico	Frecuentes	Hipersensibilidad*
	Poco frecuentes	Shock anafiláctico
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	Pérdida de apetito
	Frecuentes	Hipopotasemia*, Glucemia anormal*, Hiponatremia*, Diabetes mellitus*, Retención de líquidos
	Poco frecuentes	Síndrome de lisis tumoral
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes	Trastornos y alteraciones del sueño*
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Neuropatía periférica sensitiva, Disestesia*, Neuralgia*

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	Frecuentes	Neuropatías*, Neuropatía motora*, Pérdida del conocimiento (incluyendo síncope), Encefalopatía*, Neuropatía periférica sensitivomotora, Mareo*, Disgeusia*, Neuropatía autónoma
	Poco frecuentes	Desequilibrio del sistema nervioso autónomo
Trastornos oculares	Frecuentes	Trastornos de la visión*
Trastornos del oído y del laberinto	Frecuentes	Disacusia (incluyendo tinnitus)*
	Poco frecuentes	Vértigo*, Hipoacusia (hasta e incluyendo sordera)
Trastornos cardíacos	Frecuentes	Fibrilación cardíaca (incluyendo auricular), Arritmia*, Insuficiencia cardíaca (incluyendo insuficiencia ventricular izquierda y derecha)*, Isquemia miocárdica, Disfunción ventricular*
	Poco frecuentes	Trastorno cardiovascular (incluyendo shock cardiogénico)
Trastornos vasculares	Frecuentes	Hipertensión*, Hipotensión*, Hipotensión ortostática
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Disnea*, Tos*, Hipo
	Poco frecuentes	Síndrome de distrés respiratorio agudo, Embolismo pulmonar, Neumonitis, Hipertensión pulmonar, Edema pulmonar (incluyendo agudo)
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Síntomas de náuseas y vómitos*, Diarrea*, Estomatitis*, Estreñimiento
	Frecuentes	Hemorragia gastrointestinal (incluyendo las mucosas)*, Distensión abdominal, Dispepsia, Dolor orofaríngeo*, Gastritis*, Úlceras bucales*, Molestias abdominales, Disfagia, Inflamación gastrointestinal*, Dolor abdominal (incluyendo dolor gastrointestinal y esplénico)*, Trastorno oral*
	Poco frecuentes	Colitis (incluyendo colitis por Clostridium difficile)*

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos hepatobiliares	Frecuentes	Hepatotoxicidad (incluyendo trastorno hepático)
	Poco frecuentes	Insuficiencia hepática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Trastorno capilar*
	Frecuentes	Prurito*, Dermatitis*, Exantema*
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes	Espasmos musculares*, Dolor musculoesquelético*, Dolor de las extremidades
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes	Infección urinaria*
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Pirexia*, Fatiga, Astenia
	Frecuentes	Edema (incluyendo periférico), Escalofríos, Reacción en el lugar de inyección*, Malestar*
Exploraciones complementarias	Frecuentes	Hiperbilirrubinemia*, Análisis de proteínas anormal*, Adelgazamiento, Aumento de peso

* Agrupación de más de un término preferente de MedDRA

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reactivación del virus Herpes zóster

Mieloma Múltiple

Se administró profilaxis antiviral al 26% de los pacientes de la rama Bo+M+P. La incidencia de herpes zóster entre los pacientes del grupo de tratamiento Bo+M+P fue del 17% en los pacientes que no recibieron profilaxis antiviral en comparación con el 3% en los pacientes que sí la recibieron.

Linfoma de células del manto

Se administró profilaxis antiviral a 137 de 240 pacientes (57%) en el brazo BoR-CAP. La incidencia de herpes zóster entre los pacientes del grupo de tratamiento BoR-

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



CAP fue del 10,7% en los pacientes que no recibieron profilaxis antiviral en comparación con el 3,6% en los pacientes que sí recibieron profilaxis antiviral.

Reactivación e infección por Virus de la Hepatitis B (VHB)

Linfoma de células del manto

En el grupo de pacientes no tratados con bortezomib (rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, y prednisona; R-CHOP) se produjo infección con VHB con desenlace mortal en el 0,8% (n = 2) y en el 0,4% (n = 1) de los pacientes que recibieron bortezomib en combinación con rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, y prednisona (BoR-CAP). La incidencia global de las infecciones por hepatitis B fue similar en pacientes tratados con BoR-CAP o con R-CHOP (0,8% frente al 1,2% respectivamente).

Neuropatía periférica en tratamientos en combinación

Mieloma Múltiple

En los ensayos en los que bortezomib fue administrado como tratamiento de inducción en combinación con dexametasona (estudio IFM-2005-01), y dexametasona-talidomida (estudio MMY-3010), la incidencia de neuropatía periférica en los regímenes en combinación se presenta en la siguiente tabla:

Tabla 9: Incidencia de neuropatía periférica por toxicidad durante el tratamiento de inducción e interrupción del tratamiento debido a neuropatía periférica

	<u>IFM-2005-01</u>		<u>MMY-3010</u>	
	VDDx (N=239)	BoDx (N=239)	TDx (N=126)	BoTDx (N=130)
Incidencia de NP (%)				
Todos los grados de NP	3	15	12	45
≥ Grado 2 NP	1	10	2	31
≥ Grado 3 NP	<1	5	0	5
Interrupción por NP (%)	<1	2	1	5

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



VDDx = vincristina, doxorubicin, dexametasona;

BoDx = bortezomib, dexametasona;

TDx = talidomida, dexametasona;

BoTDx = bortezomib, talidomida, dexametasona;

NP = neuropatía periférica

Nota: Neuropatía periférica incluye los siguientes términos: neuropatía periférica, neuropatía periférica motora, neuropatía periférica sensitiva, y polineuropatía.

Linfoma de células del manto

En el estudio LYM-3002 en que oxorubicin se administró con rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, y prednisona (R-CAP), la incidencia de neuropatía periférica en las combinaciones se presenta en la tabla a continuación:

Tabla 10: Incidencia de neuropatía periférica en el estudio LYM-3002 por toxicidad e interrupción del tratamiento debido a neuropatía periférica

	BoR-CAP (N=240)	R-CHOP (N=242)
Incidencia de NP (%)		
Todos los grados de NP	30	29
≥ Grado 2 NP	18	9
≥ Grado 3 NP	8	4
Interrupción por NP (%)	2	< 1

BoR-CAP = bortezomib, rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, y prednisona;

R-CHOP = rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, y prednisona;

NP = Neuropatía periférica

Neuropatía periférica incluye los siguientes términos: neuropatía periférica sensitiva, neuropatía periférica, neuropatía periférica motora, y neuropatía periférica sensitivomotora.

Pacientes de edad avanzada con linfoma de células del manto

El 42,9% y el 10,4% de los pacientes en el brazo BoR-CAP estaban en un rango de 65-74 años y ≥ 75 años de edad, respectivamente. Aunque en pacientes ≥ 75 años, ambos regímenes BoR-CAP y R-CHOP, fueron menos tolerados, la tasa de acontecimientos

Acta No. 18 de 2020 SEM

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA

ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(1) 2948700

www.invima.gov.co





adversos graves en los grupos BoR-CAP fue de 68%, comparado con 42% en el grupo R-CHOP.

Diferencias notables en el perfil de seguridad de bortezomib administrado por vía subcutánea frente a la vía intravenosa en monoterapia

En el estudio Fase III, los pacientes que recibieron bortezomib por vía subcutánea, en comparación con la administración intravenosa, presentaron un 13% menos de incidencia global de reacciones adversas de toxicidad grado 3 o mayor que aparecieron con el tratamiento, así como una incidencia un 5% menor de suspensión de bortezomib. La incidencia global de diarrea, dolor gastrointestinal y abdominal, estados asténicos, infecciones de las vías respiratorias altas y neuropatías periféricas fue un 12%-15% menor en el grupo de tratamiento subcutáneo que en el grupo de tratamiento intravenoso. Además, la incidencia de neuropatías periféricas de grado 3 o mayor fue un 10 % menor, y la tasa de abandonos por neuropatías periféricas fue un 8% menor en el grupo de tratamiento subcutáneo en comparación con el grupo de tratamiento intravenoso.

El 6% de los pacientes, tuvo una reacción adversa local a la administración subcutánea, en su mayoría eritema. Los casos se resolvieron en una mediana de 6 días, fue necesario modificar la dosis en dos pacientes. Dos (1%) de los pacientes presentaron reacciones graves; un caso de prurito y un caso de eritema.

La incidencia de muerte durante el tratamiento fue del 5% de los pacientes en el grupo de tratamiento subcutáneo y del 7% de los pacientes en el grupo de tratamiento intravenoso. La incidencia de muerte por “Progresión de la enfermedad” fue del 18% en el grupo de tratamiento subcutáneo y del 9% en el grupo intravenoso.

Retratamiento de pacientes con mieloma múltiple en recaída

En un estudio en el que el retratamiento con bortezomib fue administrado a 130 pacientes con mieloma múltiple en recaída, que previamente tenían al menos respuesta parcial a un régimen que incluía bortezomib, los acontecimientos adversos más frecuentes de todos los grados que aparecieron en al menos el 25% de los pacientes fueron trombocitopenia (55%), neuropatía (40%), anemia (37%), diarrea (35%), y estreñimiento (28%). Todos los grados de neuropatía periférica y neuropatía periférica de grado ≥ 3 se observaron en un 40% y un 8,5% de los pacientes, respectivamente.

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

CONDICION DE VENTA:
Con formula facultativa

**3.1.13.8. (XYLOCAINA) LIDOCAINA CLOROHIDRATO + EPINEFRINA
BITARTRATO**

Radicado : 20191204717

Fecha : 18/10/2019

Interesado : Grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora

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

3.3 CONSULTAS

3.3.1. CLOTRIMAZOL 1 % SOLUCIÓN TÓPICA

Expediente : 57343

Radicado : 20191229915

Fecha : 21/11/2019

Interesado : Bioquímico Pharma S.A.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la inclusión de la norma farmacológica para el producto Clotrimazol 1% Solución Tópica, bajo el expediente 57343 dado que en Actas se encuentra información relacionada con el producto comercializado pero no específicamente la asignación del número de norma farmacológica.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclara que ya se encuentra en la norma farmacológica 13.1.3.0.N10, clotrimazol loción 1%.

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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





3.3.2. EPACOR

Expediente : 20033045
Radicado : 2017024375
Fecha : 23/02/2017
Interesado : Procaps S.A / Grupo de Registros Sanitario de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

Composición:

Cada cápsula blanda de gelatina con cubierta entérica contiene 1000 mg de Ácidos Omega 3 Etil Ester 84% (equivalente a 465 mg de Ácido Eicosapentaenoico Etil Ester y 375 mg de Ácido Docosahexaenoico Etil Ester)

Forma farmacéutica: Cápsula blanda de gelatina con cubierta entérica

Indicaciones:

Tratamiento coadyuvante de las hiperlipidemias mixtas, con niveles marcadamente altos de triglicéridos, en aquellos pacientes que no responden adecuadamente a las medidas dietéticas habituales. Tratamiento coadyuvante en prevención secundaria posterior a un evento coronario.

Contraindicaciones y advertencias:

Contraindicaciones: conocida hipersensibilidad a los componentes o derivados de productos marinos
advertencias: en tratamientos prolongados y para mayor seguridad se recomienda monitorear el tiempo de sangrado.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar sobre el estudio de cambio de condición de venta de: venta bajo fórmula facultativa, a: venta libre, allegado mediante radicado 2017024375 del 23 de febrero de 2017 para el expediente 20033045.

CONCEPTO: Revisada la solicitud allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que al reivindicar indicaciones que requieren diagnóstico y seguimiento médico, el producto no cumple con lo señalado en la Resolución 886 de 2004 para ser considerado un medicamento de venta libre. Los productos comercializados como suplementos alimenticios son de venta libre y no pueden reivindicar indicaciones terapéuticas.

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.3.3. DIOSMINA 500 mg

Expediente : 19962154
Radicado : 2016022023 / 20181166138
Fecha : 17/08/2018
Interesado : Tecnoquimicas S.A. / Grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 450mg de Diosmina Micronizada y purificada + 50 mg 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

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora incluir en normas farmacológicas y aprobar la información farmacológica sobre Indicaciones, Contraindicaciones, precauciones y Advertencias para el producto de la referencia.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora ratifica que las indicaciones son las conceptuadas en el Acta No. 18 de 2019 SEM, numeral 3.1.13.12.

Norma farmacológica 7.8.0.0.N10.

3.3.4. VITAMINA D 2000 - 5000 mUI

Radicado : 20201097032
Fecha : 03/06/2020
Interesado : Imex Group S.A.S

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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





Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar respecto a si la Vitamina D con concentraciones de 2000 a 5000 mUI entra en la categoría de nutraceuticos o es medicamento.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclara al interesado que la clasificación como medicamento o suplemento alimenticio para las vitaminas depende del si el aporte supera el límite superior de ingesta máxima recomendada por día como lo establece el Anexo 1 del Decreto 3863 de 2008. Para la vitamina D es de 2000 UI al día para adultos. Las concentraciones consultadas pueden ser utilizadas como suplemento, 1 tableta de 5000 UI a la semana, aportaría un poco más de 700 UI diarias; pero también se podría administrar para el tratamiento de la deficiencia o insuficiencia modificando el esquema posológico. Se le recuerda al interesado que si es suplemento alimenticio no puede reivindicar indicaciones terapéuticas, y no puede orientar consumo superior a la ingesta diaria recomendada. Si el propósito es como medicamento, requiere diagnóstico, tratamiento y seguimiento médico; el médico decidirá el esquema posológico y por tanto, será de venta bajo fórmula médica.

3.3.5. ACETAMINOFÉN + OXICODONA CLORHIDRATO

Radicado: 20201093045
Fecha: 27/05/2020
Interesado: Laboratorios Legrand

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora actualizar la norma farmacológica en el sentido de:

1. Incluir la forma farmacéutica “tableta” en el numeral 19.2.0.0.N20 para la asociación de Acetaminofén 325 mg + Oxicodona clorhidrato 5 mg. Adicionalmente, el interesado solicita conceptuar acerca de si también se encuentran aprobadas las combinaciones:
 - Acetaminofén 325 mg + Oxicodona clorhidrato 5 mg
 - Acetaminofén 325 mg + Oxicodona clorhidrato 10 mg
 - Acetaminofén 325 mg + Oxicodona clorhidrato 20 mg
2. El interesado solicita además confirmar si la combinación Acetaminofén 325 mg + Oxicodona u Oxicodona clorhidrato 7.5 mg se encuentra aprobada.

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3. El interesado solicita a la Sala aclarar que tanto la Oxicodona Clorhidrato como la Oxicodona base, ambas en 5 mg, se encuentran aprobadas en las normas farmacológicas en las formas farmacéuticas tableta y tableta recubierta

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda llamar a revisión de oficio a las asociaciones que contengan como principio activo oxicodona con analgésicos no narcóticos para reevaluar su balance beneficio riesgo, teniendo en cuenta la reclasificación de la oxicodona como analgésico narcótico potente, característica que no permite el uso de asociaciones para este tipo de medicamentos (lista I de la JIFE (junta internacional de fiscalización de estupefacientes), listado de estupefacientes sometidos a fiscalización internacional)

3.3.6. DIPIRONA

Radicado : 20203003827 / 20203004207
Fecha : 28/05/2020
Interesado : Grupo de Farmacovigilancia de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar respecto al informe de Farmacovigilancia para el producto de la referencia

CONCEPTO: A pesar de lo recomendado por la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora en cuanto a restringir el uso de dipirona como medicamento de segunda línea en el manejo del dolor y la fiebre y las presentaciones inyectables para uso hospitalario, la Sala encuentra preocupante el informe de farmacovigilancia en el que se evidencia una alta frecuencia de reacciones adversas serias, algunas de ellas fatales, lo que conduce a replantear el balance beneficio riesgo del medicamento teniendo en cuenta la existencia de alternativas farmacológicas igualmente eficaces y mas seguras.

Por todo lo anterior, la Sala llama a revisión de oficio a todos los productos que contengan dipirona con el fin de realizar una reevaluación del balance beneficio riesgo a la luz del estado del arte y de la evidencia en Colombia. Los interesados

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

deberan presentar a la Sala información justificando la pertinencia de sus productos en el mercado.

3.3.7. PASEDOL TABLETAS X 50 MG

Radicado : 20201123551
Fecha : 17/07/2020
Interesado : Álvarez Giraldo Abogados S.A.S

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar acerca de si es posible emplear la dosificación de media tableta en niños, para incluir una nueva dosis pediátrica al registro sanitario del producto de la referencia, apoyándonos en el Acta No. 05 de 2014 numeral 3.1.9.1, en la cual fue aprobada la modificación de dosificación para el producto Mareol.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que dado que la dosis para niños de 2 a 6 años inicia desde 12,5 mg y la presentación es en comprimidos de 50 mg, la Sala recomienda ranurar la tableta en cruz para asegurar la dosificación para este grupo etario.

3.3.8. PSILOCIBINA MESCALINA DIMETILTRIPTAMINA IBOGAÍNA METILENDIOXIMETANFETAMINA DIETILAMIDA DE ÁCIDO LISÉRGICO

Radicado : 20201101990
Fecha : 11/06/2020
Interesado : Intrexco R&D S.A.S / Fondo Nacional de Estupefacientes / Sala Especializada de Productos Fitoterapéuticos y Suplementos Dietarios de la Comisión Revisora

Solicitud: La Sala Especializada de Productos Fitoterapéuticos y Suplementos Dietarios de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Medicamentos conceptuar sobre: la investigación científica y/o uso médico de las

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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





sustancias de la referencia, aisladas en Colombia. Lo anterior en relación a un derecho de petición del FNE (Fondo Nacional de Estupefacentes).

1. Psilocibina

¿Está permitida la investigación científica y/o uso médico de psilocibina en Colombia?

Respuesta FNE: La psilocibina es una sustancia sometida a fiscalización de conformidad con lo dispuesto en el Anexo Técnico 1 (numeral 338) de la Resolución 315 de 2020 del Ministerio de Salud y Protección Social, toda vez que se trata de una sustancia sicotrópica clasificada como tal en la lista verde (Lista I) del Convenio sobre sustancias sicotrópicas de 1971, aprobado en Colombia mediante Ley 43 de 1980.

La citada Resolución 315 de 2020, crea las modalidades de inscripción ante el FNE para los interesados en realizar actividades de investigación o investigación clínica con sustancias o medicamentos sometidos a fiscalización.

Por otra parte, se considera que los fármacos que pueden tener usos médicos o terapéuticos son aquellos que se encuentran incluidos en la norma farmacológica nacional entendida esta como el “Conjunto de condiciones y restricciones que establece y actualiza la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos, INVIMA, como requisito para considerar el uso terapéutico de un fármaco y de sus asociaciones permitidas en el país como seguro, eficaz y acorde con un balance riesgo/beneficio favorable en circunstancias de empleo . Adicionalmente aquellos principios activos de los cuales se permite su uso para fines médicos en normas especiales.

Lo anterior, sin perjuicio que a partir de la correspondiente investigación y estudios respectivos que demuestren la evidencia científica del uso terapéutico de un medicamento, su seguridad y eficacia, permitan que una vez realizada la evaluación farmacológica por parte del Instituto Colombiano de Medicamentos y Alimentos- INVIMA, se obtenga el respectivo registro sanitario.

Por lo anterior, se informa que el Fondo Nacional de Estupefacentes no es la entidad competente para establecer si un determinado principio activo tiene usos médicos

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



permitidos en el país, razón por la cual esta inquietud será trasladada al Instituto Colombiano de Medicamentos y Alimentos-INVIMA.

2. Mescalina

¿Está permitida la investigación científica y/o uso médico de Mescalina en Colombia?

3. Dimetiltryptamina

¿Está permitida la investigación científica y/o uso médico de dimetiltryptamina en Colombia?

Respuesta FNE: La Dimetiltryptamina (DMT) es una sustancia sometida a fiscalización de conformidad con lo dispuesto en el Anexo Técnico 1 (numeral 145) de la Resolución 315 de 2020, toda vez que se trata de una sustancia sicotrópica clasificada como tal en la lista verde (Lista I) del Convenio sobre sustancias sicotrópicas de 1971, aprobado en Colombia mediante Ley 43 de 1980.

La citada Resolución 315 de 2020, crea las modalidades de inscripción ante el FNE para los interesados en realizar actividades de investigación o investigación clínica con sustancias o medicamentos sometidos a fiscalización.

Respecto de los usos médicos, se reitera lo manifestado en la respuesta al literal a) del punto 1 de su consulta.

En ese sentido, se trasladará su inquietud al Instituto Colombiano de Medicamentos y Alimentos-INVIMA respecto de los usos médicos de la sustancia.

4. Ibogaína

¿Está permitido la investigación científica y/o uso médico de ibogaína en Colombia?

5. Metilendioximetanfetamina

¿Está permitido el uso médico y/o investigación científica de metilendioximetanfetamina en Colombia?

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Respuesta FNE: La metilendioxitetanfetamina (MDMA) es una sustancia sometida a fiscalización de conformidad con lo dispuesto en el Anexo Técnico 1 (numeral 230) de la Resolución 315 de 2020, por tratarse de una sustancia psicotrópica, clasificada como tal en la lista verde (Lista I) del Convenio sobre sustancias sicotrópicas de 1971, aprobado en Colombia mediante Ley 43 de 1980. La citada Resolución 315 de 2020, crea las modalidades de inscripción ante el FNE para los interesados en realizar actividades de investigación o investigación clínica con sustancias o medicamentos sometidos a fiscalización.

Respecto de los usos médicos, se reitera lo manifestado en la respuesta al literal a) del punto 1. De su consulta. En ese sentido, se trasladará su inquietud al Instituto Colombiano de Medicamentos y Alimentos-INVIMA respecto de los usos médicos de la sustancia.

6. Dietilamida de ácido lisérgico

¿Está permitido el uso médico y/o investigación científica de dietilamida de ácido lisérgico en Colombia?

Respuesta FNE: La Dietilamida de ácido lisérgico (LSD) o lisérgida, es una sustancia sometida a fiscalización de conformidad con lo dispuesto en el Anexo Técnico 1 (numeral 1) de la Resolución 315 de 2020, toda vez que se trata de una sustancia sicotrópica clasificada como tal en la lista verde (Lista 1) del Convenio sobre sustancias sicotrópicas de 1971, aprobado en Colombia mediante Ley 43 de 1980. Las modalidades de inscripción ante el FNE para los interesados en realizar actividades de investigación o investigación clínica con sustancias o medicamentos sometidos a fiscalización.

Respecto de los usos médicos, se reitera lo manifestado en la respuesta al literal a) del punto De su consulta. En ese sentido, se trasladará su inquietud al Instituto Colombiano de Medicamentos y Alimentos-INVIMA respecto de los usos médicos de esta sustancia.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora informa que salvo la ketamina (inductor de la anestesia y anestésico para procedimientos de diagnósticos o quirúrgicos de corta duración), ninguno de los principios activos se encuentra en norma farmacológica, por tanto, no tienen indicaciones terapéuticas aprobadas en Colombia.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La Sala considera que igual que cualquier sustancia con actividad farmacológica debe sustentar la investigación en humanos y debe conducirse siguiendo un protocolo que debe cumplir con todas las normas de buenas prácticas clínicas entre ella la revisión de un comité de ética y el aval del INVIMA. Se recuerda a los interesados que antes de iniciar una investigación en humanos esta debe surtir una serie de trámites de acuerdo a la normatividad sanitaria vigente en Colombia (Resolución 8430 de 1993, Resolución 2378 de 2008, Resolución 3823 de 1997, Ley 1164 de 2007, entre otras).

3.3.9. PAZOPANIB

Radicado : 20201115983
Fecha : 07/07/2020
Interesado : Henry Orlando Cruz Monroy

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar si el medicamento Pazopanib (Votrient®) se encuentra clasificado en el grupo de los medicamentos Citostáticos o de quién depende esta clasificación.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclara que pazopanib es un antineoplásico, sin embargo, no hace parte del grupo de citostáticos y está incluido en la Norma Farmacológica 6.0.0.0.N10.

3.3.10. IMPLANTES SUBCUTANEOS DE TESTOSTERONA EN FORMA DE PELLETS

Radicado : 20201112431
Fecha : 01/07/2020
Interesado : Lina Patricia Ortiz Bayona

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar si es posible, cumpliendo con todos los requisitos legales y normativos para preparación de magistrales, elaborar los implantes subcutáneos de testosterona en forma de Pellets, ¿en diferentes concentraciones, combinaciones y teniendo en cuenta que será utilizado solo para tratamiento médico individualizado en población masculina y femenina adulta como grupo objetivo?

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que la administración de testosterona en forma de implantes no debe ser una preparación magistral, pues no encuentra justificaciones terapéuticas o farmacéuticas para ello, adicionalmente, la Sala recuerda al interesado que las preparaciones magistrales no deben ser autorizadas para producción en serie.

Finalmente, la Sala informa que el interesado debe hacer la solicitud de nueva forma farmacéutica, vía de administración y posología, siguiendo la normativa vigente para este tipo de productos.

3.3.11. MANZANILLA SOPHIA ® SOLUCION OFTALMICA

Expediente : 19913021
Radicado : 2017067533
Fecha CR : 09/07/2020
Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

Composición:

Cada mL contiene 0.25 mg de extracto seco de Matricaria Chamomilla (Manzanilla)

Forma farmacéutica: Solución oftálmica

Solicitud: El Grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos, para continuar con el trámite de Renovación de Registro Sanitario, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar si el producto **EXTRACTO SECO DE MATRICARIA CHAMOMILLA (MANZANILLA) 0,25mg/mL SOLUCION OFTALMICA** se clasifica como producto Fitoterapéutico o como Medicamento, puesto que el producto fue aceptado como Productos con Base en Recursos Naturales en el Acta No. 34 de 2001 numeral 2.3.4, pero el Acta No. 24 de 2009 numeral 2.7.31 la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptúa que se debe remitir la solicitud de revisión y concepto sobre las nuevas indicaciones del producto, a la Sala Especializada de Productos Naturales. Cabe anotar que en la actualidad el producto **EXTRACTO SECO DE MATRICARIA CHAMOMILLA (MANZANILLA)** en la concentración 0,25mg/mL y forma farmacéutica Solución oftálmica, no se encuentra incluido en Normas Farmacológicas para medicamentos y tampoco figura en el listado de plantas de productos Fitoterapéuticos.

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En caso de que el producto se clasifique como Medicamento, se solicita incluir en Norma Farmacológica y conceptuar sobre la información farmacológica (indicaciones, contraindicaciones, precauciones y advertencias).

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el producto de la referencia es un preparado fitoterapéutico, ratificando el concepto del Acta No. 24 de 2009, numeral 2.7.31.

3.3.12. FLUTICASONA FUROATO + UMECLIDINIO BROMURO MICRONIZADO + VILANTEROL TRIFENATATO MICRONIZADO

Radicado : No aplica

Fecha : 18/08/2020

Interesado : Ministerio de Salud y Protección Social / Grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclarar la concentración del medicamento que contiene la combinación de Fluticasona Furoato + Umeclidinio Bromuro micronizado + Vilanterol Trifenatato micronizado y se actualice la información en normas farmacológicas.

Fuente	Datos del medicamento Lugar	Concentraciones descritas
Acta 29 de 2018 SEM Evaluación farmacológica de nueva asociación	Numeral 3.1.4.4 Expediente : 20148583 Radicado : 20181150809	TRELEGY ELLIPTA 92 mcg / 55mcg / 22mcg Polvo para inhalación
	Composición	Cada blíster contiene 100mcg de Fluticasona furoato micronizado + 74.2mcg de Umeclidinio bromuro micronizado + 40 mcg de Vilanterol trifrenatato micronizado 100mcg/74,2mg/40 mcg
	Dosis	La dosis recomendada y máxima es una inhalación de Trelegy Elipta de 100/62.5/25 microgramos una vez al día, a la misma hora todos los días.

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Normas Farmacológicas	https://www.invima.gov.co/documents/20143/1382801/Normas_farmacologicas_version_al_04_de_Diciembre_2019.pdf	FLUTICASONA FUROATO MICRONIZADO + UMECLIDINIO BROMURO MICRONIZADO + VILANTEROL TRIFENATATO MICRONIZADO Polvo para inhalación 100mcg + 74.2mcg + 40 mcg
Registro sanitario	https://www.invima.gov.co/documents/20143/1388674/INVIMA+2019M-0019227.pdf/9541c0eb-e441-c75d-f246-76e9b966e279?t=1567190209906 Expediente : 20156998 Radicado 20181266285	FUROATO DE FLUTICASONA 100 µg Polvo + UMECLIDINIO 62.5 µg Polvo + VILANTEROL 25 µg Polvo 100/62.5/25 “Que la norma farmacológica 16.3.0.0.N20 acepta la asociación de los principios activos Fluticasona Furoato micronizado 100 mcg + Umeclidinio Bromuro micronizado 74,2 mcg (equivalente a Umeclidinio 62,5 mcg) + Vilanterol Trifenatato micronizado 40 mcg (equivalente a Vilanterol 25 mcg), los cuales corresponden con los principios activos utilizados en el producto”

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclara que los medicamentos incluidos en las normas 16.2 y 16.3 que son preparados para administrar en inhalación deben informar la cantidad de sal, su correspondencia en base y la cantidad liberada correspondiente al dispositivo empleado en condiciones estandarizadas. Para el producto de la referencia tenemos:

Cada dosis contiene Fluticasona Furoato micronizado 100 mcg, Umeclidinio Bromuro micronizado 74,2 mcg y Vilanterol Trifenatato micronizado 40 mcg; equivalente a furoato de fluticasona 100 mcg, umeclidinio 62,5 mcg y vilanterol 25 mcg. Bajo condiciones estandarizadas in vitro (caudal de 60 L / min durante 4 segundos) el dispositivo libera 92 mcg de fluticasona furoato, 55 mcg de umeclidinio y 22 mcg de vilanterol

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.3.13. BACILLUS CALMETTE GUERIN

Radicado : 20201116560
Fecha : 08/07/2020
Interesado : Next Pharma Laboratorios

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar en relación con el medicamento Bacillus Calmette Guerin solución inyectable 27 mg x 1U, el cual está incluido en el Listado de Medicamentos Vitales no Disponibles en la línea No. 33, en el sentido de:

1. Aclarar la concentración respecto a la concentración del medicamento BACILLUS Calmette Guerin (BCG) de concentración 27 mg x U incluida en el listado de vitales no disponibles, en el sentido de hacer la extensión a la concentración en Unidades Formadoras de Colonias (UFC) incluidas en la norma farmacológica para este medicamento, es decir de 0.6 a 6.4 x 10⁸ UFC /Vial.
2. Aclarar la forma farmacéutica incluida en el Listado de medicamentos vitales no disponibles, ya que en esta describe solución inyectable, pero en la norma farmacológica está consignado polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable.
3. Aclarar la vía de administración, ya que en la norma farmacológica se conceptúa que es una suspensión inyectable, sin embargo, en actas de comisión revisora (1 de 2019 y 6 de 2018) se conceptúa que este medicamento es para administrar por vía intravesical, mediante instilación y no debe ser administrada por ninguna otra vía.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora ya conceptuó mediante Acta No. 01 de 2019 SEM.

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.3.14. ALCOHOL BENCÍLICO

Radicado : 20201097022
Fecha : 03/06/2020
Interesado : Biochem Farmacéutica de Colombia S.A.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar acerca de cual es el formulario adecuado para realizar la modificación de los principios activos, dado que el interesado cuenta con un producto aprobado amparado bajo la norma farmacológica 13.1.5.0.N10 del 2006, en la cual se incluía el alcohol bencílico como principio activo a una concentración del 1%, sin embargo, en las normas farmacológicas publicada en junio de 2019, el alcohol bencílico ya no es considerado como un principio activo sino como un excipiente.

Por esta razón, solicita a la Sala aclarar cuál es el formulario adecuado para realizar esta modificación, teniendo en cuenta que no se vería afectada la calidad del producto puesto que no se modifica cuantitativamente la fórmula cuali-cuantitativa ni el proceso de fabricación; y el cambio constaría de una modificación en la fórmula cuali-cuantitativa donde se cambia la función del alcohol bencílico, y en los artes donde se retira el alcohol bencílico como principio activo y este pasaría a considerarse como un excipiente.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora ratifica que el alcohol bencílico no es un principio activo sino un excipiente en las preparaciones que lo justifiquen.

3.3.15. METADONA

Radicado : 20201097325
Fecha : 03/06/2020
Interesado : Grünenthal Colombia S.A

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar frente a los siguientes puntos:

1. Aclarar que para la Metadona Clorhidrato 10 mg, la forma farmacéutica aprobada es tableta y se encuentra acorde a la aprobación emitida por Invima mediante Resolución No. 2016034331 del 05 de septiembre de 2016.

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

2. Corregir las normas farmacológicas 19.2.0.0.N10 y 20.0.0.0.N10 modificando la forma farmacéutica para Metadona Clorhidrato 40 mg de tableta a tableta dispersable.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclara que en la Norma Farmacológica 19.2.0.0.N10 y 20.0.0.0.N10 debe figurar:

Metadona Clorhidrato tableta dispersable de 40 mg.

3.3.16. GLUCONATO DE POTASIO

Radicado : 20201105282
Fecha : 18/06/2020
Interesado : Labquifar Ltda

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar frente a lo siguiente:

Teniendo en cuenta que en normas farmacológicas se encuentran aprobados los productos Gluconato de Potasio obtenido a partir de la Glucona Delta Lactona + Hidróxido de Potasio al 31.2 % y el Gluconato de Potasio sintetizado al 31 % en la que esta forma farmacéutica y concentración no cuenta con información farmacológica aprobada por la Comisión Revisora, se solicita que la información farmacológica aprobada en el Acta No. 04 de 2019 numeral 3.1.13.3, no solo sea para el producto Gluconato de Potasio obtenido de Glucona Delta Lactona + Hidróxido de Potasio en su concentración de: cada 100 mL de solución contiene 31.2 g de Gluconato de Potasio, sino también para la materia prima Gluconato de Potasio ya sintetizado para fabricar el producto al 31.2 % debido a que químicamente son la misma molécula pero con dos rutas de síntesis diferente.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora independientemente de las rutas de obtención del principio activo, la diferencial ponderal es insignificante y el medicamento debe cumplir con los estándares de calidad farmacopeicos.

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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





3.3.17. OZONOTERAPIA

Radicado : 20201103151

Fecha : 12/06/2020

Interesado : Asociaciones de Ozonoterapia de Colombia / Academia que forma especialistas en Medicina Alternativa / Médicos independientes / Clínicas Especializadas

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considerar el uso de la Ozonoterapia para el tratamiento del COVID-19, teniendo en cuenta que esta terapéutica ha sido probada en Italia, España, China, Ecuador, Argentina, Perú y otros países, con resultados muy favorables.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora le informa al interesado debe enviar la documentación preclínica y clínica pertinentes que permita evaluar la eficacia y la seguridad en el uso propuesto para el producto de la referencia, de acuerdo a la normatividad sanitaria vigente (Decreto 677 de 1995 entre otras).

3.3.18. CLONIXINATO 125 mg + CICLOBENZAPRINA 5 mg

Radicado : 20201105529

Fecha : 18/06/2020

Interesado : Juan Camilo Ardila Chaparro

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclarar las advertencias del medicamento Clonixinato 125 mg + Ciclobenzaprina 5 mg, en el sentido de precisar si el uso del producto no se recomienda por más de dos o tres semanas.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclara que las advertencias son las siguientes y no como aparece en el Acta No. 27 de 2019, numeral 3.1.5.3:

Advertencias

No se recomienda el uso de este producto por más de 2 semanas.

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Con la Ciclobenzaprina, se pueden potenciar los efectos depresores del alcohol, barbitúricos u otros depresores del sistema nervioso central. Evitar su uso por más de dos semanas. No se aconseja su uso en adultos mayores. No conducir vehículos ni manejar maquinaria pesada.

3.3.19. OXICODONA CON ANALGESICOS NO NARCOTICOS

Fecha : 14/08/2020

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda llamar a revisión de oficio a las asociaciones que contengan como principio activo oxicodona con analgesicos no narcoticos para reevaluar su balance beneficio riesgo, teniendo en cuenta la reclasificación de la oxicodona como analgesico narcotico potente, característica que no permite el uso de asociaciones para este tipo de medicamentos (lista I de la JIFE (junta internacional de fiscalización de estupefacientes), listado de estupefacientes sometidos a fiscalización internacional).

3.3.20. AUDIENCIA LUTECIO 177

Radicado : 20191234625
Fecha : 27/11/2019
Interesado : Pronuclerar S.A.S

Solicitud: El interesado solicita audiencia con la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora con el fin de exponer el tema de la exclusión del Lutecio 177 de vitales no disponibles.

La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recibió en las sesiones de septiembre de 2020 al interesado Pronuclerar S.A.S. con el fin de escuchar los argumentos en razón de exponer el tema de la exclusión del Lutecio 177 de vitales no disponibles.

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.3.21. AUDIENCIA CONTRAVE®

Radicado : 20201005831
Fecha : 14/01/2020
Interesado : Merck S.A

Solicitud: El interesado solicita audiencia con la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora con el fin de exponer argumentos científicos frente a cada uno de los puntos requeridos en el Acta No. 26 de 2019, numeral 3.1.4.2 frente a la Evaluación Farmacológica de la nueva asociación.

La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recibió en las sesiones de septiembre de 2020 al interesado Merck S.A. con el fin de escuchar los argumentos en razón del producto Contrave® (Naltrexona Clorhidrato + 90 mg de Bupropion Clorhidrato) (Acta No. 26 de 2019, numeral 3.1.4.2)

3.3.22. AUDIENCIA DOLEX DURA + TABLETAS DE LIBERACIÓN

Radicado : 20201025534
Fecha : 11/02/2020
Interesado : GSK

Solicitud: El interesado solicita audiencia con la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora con el fin de tratar el tema concerniente al producto Dolex dura+ tabletas de liberación prolongada.

La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recibió en las sesiones de septiembre de 2020 al interesado Glaxosmithkline Colombia S.A.. con el fin de escuchar los argumentos en razón del producto DOLEX DURA+ TABLETAS DE LIBERACION PROLONGADA (Acetaminofen) (Acta No. 27 de 2019, numeral 3.1.9.10., Acta No. 23 de 2019, numeral 3.4.9)

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.4 ACLARACIONES

3.4.1. TRAMADOL

Radicado : 20201100426
Fecha : 09/06/2020
Interesado : Grünenthal GMBH

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclarar si el concepto emitido mediante Acta No. 27 de 2019, numeral 3.4.11 se hace extensivo a las combinaciones de tramadol, dado que medicamentos de tramadol en combinación con diclofenaco (Adorlan®), actualmente tiene indicación para dolor agudo: “Alivio del dolor inflamatorio de intensidad moderada a severa, de carácter agudo”

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclara que el concepto del Acta No. 27 de 2019, numeral 3.4.11 aplica también a las asociaciones a dosis fijas que contengan tramadol.

3.4.2. TAPENTADOL

Radicado : 20201114210
Fecha : 03/07/2020
Interesado : Grünenthal Colombiana S.A.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido mediante Acta No. 08 de 2019 numeral 3.1.6.2 en el sentido de mencionar si se presentó algún cambio en las condiciones del principio activo Tapentadol ante su despacho cuando se aprueba información farmacológica con la concentración de 25 mg u otra diferente, teniendo en cuenta que en dicha Acta se aprueba la evaluación farmacológica para el producto Xoltap cuyo principio activo es Tapentadol 25 mg, molécula que se encuentra dentro de las sustancias de control especial y para la cual no se realiza tal acotación.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora complementa el concepto del Acta No. 08 de 2019, numeral 3.1.6.2, en el sentido de indicar que es un medicamento de control especial.

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.4.3. FEXOFENADINA 90 mg + FENILEFRINA 25 mg TABLETAS

Expediente : 20155596
Radicado : 20201115595
Fecha : 07/07/2020
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafrnacol S.A.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido mediante Acta No. 23 de 2019 numeral 3.1.6.3, en el sentido de indicar que la forma farmacéutica del producto en mención corresponde a: Tabletas masticables, de acuerdo al alcance al radicado No. 20191026212 del 14 de febrero de 2019, mediante el cual se indicó que la solicitud correspondía a la aprobación de nueva concentración y nueva forma farmacéutica.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora informa que ya conceptuó en Acta No. 12 de 2020, numeral 3.4.4.

3.4.4. PREGABALINA 150 MG CAPSULAS

Expediente : 20171515
Radicado : 20191207422 / 20201150369
Fecha : 27/08/2020
Interesado : Exeltis S.A.S

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclarar la composición del producto de la referencia, conceptuado en Acta No. 12 de 2020 numeral 3.1.7.9, en el sentido de que lo correcto debe ser: Composición: Cada cápsula contiene 150 mg de Pregabalina, y no como aparece: Composición: Cada cápsula contiene 75 mg de Pregabalina.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclara el Acta No. 12 de 2020, numeral 3.1.7.9, en el sentido de que lo correcto debe ser: Composición: Cada cápsula contiene 150 mg de Pregabalina, y no como aparece: Composición: Cada cápsula contiene 75 mg de Pregabalina.

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.4.5. INMUNOPRIN® 100 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Expediente : 19942618
Radicado : 20191246782
Fecha : 10/09/2020
Interesado : Grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora
Fabricante : Monte Verde S.A.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 100 mg de Talidomida

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclaración del concepto emitido mediante Acta No. 12 de 2020 numeral 3.1.7.48, en el sentido de corregir la palabra “cromatograma” por “cronograma”, en el numeral 2 del requerimiento.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclara el concepto del Acta No. 12 de 2020, numeral 3.1.7.48, en el sentido de corregir la palabra “cromatograma” por “cronograma”, en el numeral 2 del requerimiento.

3.4.6. LAMOTRIGINA 100 mg Tableta

Expediente : 20163889
Radicado : 20201149376
Fecha : 26/08/2020
Interesado : Liminal Therapeutics S.A.S

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido mediante Acta No. 10 de 2020 numeral 3.1.7.19 en el sentido de corregir el interesado, teniendo en cuenta que Liminal Therapeutics S.A.S no ha presentado alguna solicitud con la molécula de la referencia, siendo lo correcto el interesado: “Aurobindo Pharma Limited”.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclara el concepto del Acta No. 10 de 2020, numeral 3.1.7.19 en el sentido de corregir el interesado, teniendo en cuenta que Liminal Therapeutics S.A.S no ha presentado alguna solicitud con la molécula de la referencia, siendo lo correcto el interesado: “Aurobindo Pharma Limited”.

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.4.7. NISTATINA + ÓXIDO DE ZINC (CREMA Y UNGÜENTO)

Fecha : 13/08/2019

Solicitud: El Grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora, solicita aclaración de la expresión de las concentraciones para el producto de la referencia dada en la Norma Farmacológica D01AA20 y la unificación del Acta No. 18 de 2019 numeral 3.1.13.3 de la Sala Especializada de Medicamentos, para los productos con principios activos Nistatina y Óxido de Zinc, en las formas farmacéutica ungüento y crema, por cuanto no está unificada la concentración de los principios activos en la misma unidad de medida del producto farmacéutico. Por ejemplo el contenido del principio activo para Nistatina lo expresan 100000 en 2 gramos de producto, pero el contenido de 2 gramos del óxido de zinc lo expresan en 100 gramos del mismo producto, no siendo correcto. Ya que los dos activos deben ser expresados en 100 gramos de producto

CONCEPTO: Revisada la información allegada, la Sala Especializada de Medicamentos en virtud con lo establecido en el artículo 22 del decreto 677 de 1995 aclara la expresión de la concentración para los productos farmacéuticos con principios farmacéuticos Nistatina y Óxido de Zinc expresado en 100 g de producto para formas farmacéuticas: crema y ungüento, conceptuados en el Acta No. 18 de 2019 numeral 3.1.13.3 de la SEM. Adicionalmente, el principio activo Nistatina se expresa en unidades internacionales quedando finalmente:

Concentración:

- 10.000.000 UI de Nistatina + 20g de Óxido de Zinc por cada 100g
- 10.000.000 UI de Nistatina + 40g de Óxido de Zinc por cada 100g

Forma farmacéutica:

- Crema tópica
- Ungüento tópico

Con base en lo anterior, se debe actualizar la norma farmacológica 13.1.3.0.N30, el listado OTC frente a la información dada antes.

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Siendo las 16:00 del día 28 de Septiembre de 2020, se da por terminada la sesión.

Se firma por los que en ella intervinieron:

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
Miembro SEM

JORGE OLARTE CARO
Miembro SEM

MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO
Miembro SEM

MARIO FRANCISCO GUERRERO
Miembro SEM

JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ
Miembro SEM

GICEL KARINA LÓPEZ GONZÁLEZ
Profesional Especializado GASECR

DIANA MILENA CALDERON NOREÑA
Directora Técnica de Medicamentos y Productos Biológicos
Presidente SEM

Acta No. 18 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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

