



**COMISIÓN REVISORA
SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS**

ACTA No. 13 DE 2022

SESIÓN ORDINARIA DEL 19, 20 Y 21 DE SEPTIEMBRE DE 2022

ORDEN DEL DÍA

- 1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM**
- 2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR**
- 3. TEMAS A TRATAR**
 - 3.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS**
 - 3.1.3 Producto Nuevo**
 - 3.1.6 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**
 - 3.1.13 Unificaciones**
 - 3.3 CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS**
 - 3.4 ACLARACIONES**

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

Siendo las 08:00 horas se da inicio a la sesión ordinaria de la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, en la sala virtual, previa verificación del quórum:

Dr. Jesualdo Fuentes González
Dr. Manuel José Martínez Orozco

Acta No. 13 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Dr. Mario Francisco Guerrero Pabón
Dr. José Gilberto Orozco Díaz
Dr. Guillermo José Pérez Blanco

Secretario:
Dr. Hugo Armando Badillo Arguelles

2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR

Acta No. 12 de 2022 SEM

3. TEMAS A TRATAR

3.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS

3.1.3 Producto Nuevo

3.1.3.1 TIVONIC® 37,5MG (SUNITINIB 37.5MG)

Expediente: 20194945
Radicado: 20201251460 / 20211081903 / 20211242416
Fecha: 27/04/2021
Interesado: HB HUMAN BIOSCIENCE S.A.S.

Composición:
Cada cápsula dura contiene 37.5 mg de Sunitinib

Forma farmacéutica: capsula dura

Indicaciones:

Tratamiento de tumores malignos del estroma gastrointestinal (GIST) irresecable y/o metastásico en adultos, después del fracaso del tratamiento con imatinib debido a resistencia o intolerancia.

Tratamiento del carcinoma de células renales avanzado/metastásico (mRCC) en adultos.
Tratamiento de tumores neuroendocrinos pancreáticos (pNET) irresecables o metastásicos, bien diferenciados, con progresión de la enfermedad en adultos

Contraindicaciones

Acta No. 13 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes de la formulación.

Precauciones y advertencias:

La administración concomitante de inductores potentes del CYP3A4 debe evitarse ya que puede reducir la concentración plasmática de sunitinib.

La administración concomitante con inhibidores potentes del CYP3A4 debe evitarse ya que puede aumentar la concentración plasmática de sunitinib.

Trastornos de la piel y del tejido

Se debe advertir a los pacientes que la despigmentación del pelo o la piel puede ocurrir durante el tratamiento con sunitinib. Otros efectos dermatológicos posibles pueden incluir sequedad, engrosamiento o agrietamiento de la piel, ampollas o erupción en las palmas de las manos y las plantas de los pies.

Las reacciones mencionadas anteriormente no fueron acumulativas, fueron normalmente reversibles, y en general, no motivaron la suspensión del tratamiento. Se han notificado casos de pioderma gangrenoso, generalmente reversible tras la interrupción de sunitinib. Se han notificado casos de reacciones cutáneas graves, incluidos casos de eritema multiforme (EM), casos que podían ser de síndrome de Stevens- Johnson (SSJ) y de necrólisis epidérmica tóxica (NET), algunos con desenlace mortal. Si se confirma la presencia de signos o síntomas de SSJ, NET o EM (por ejemplo, erupción cutánea progresiva, a menudo acompañada de ampollas o de lesiones en las mucosas), debe discontinuarse el tratamiento con sunitinib. Si se confirma el diagnóstico de SSJ o de NET, no debe reiniciarse el tratamiento. En algunos casos de sospecha de EM, los pacientes toleraron la reintroducción del tratamiento con sunitinib a una dosis inferior una vez resuelta la reacción; algunos de esos pacientes recibieron, además, tratamiento concomitante con corticoesteroides o antihistamínicos.

Hemorragia y hemorragia tumoral

En los ensayos clínicos con sunitinib y durante la vigilancia postcomercialización, se han notificado acontecimientos hemorrágicos, algunos de ellos mortales, como hemorragia gastrointestinal, respiratoria, del tracto urinario y cerebral.

La valoración rutinaria de los acontecimientos hemorrágicos debe incluir recuentos sanguíneos completos y examen físico.

La epistaxis fue la reacción adversa hemorrágica más frecuente, habiendo sido notificada en aproximadamente la mitad de los pacientes con tumores sólidos que experimentaron

Acta No. 13 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



acontecimientos hemorrágicos. Algunos de estos acontecimientos de epistaxis fueron graves, si bien muy raramente mortales.

Se han notificado acontecimientos de hemorragia tumoral, en ocasiones asociados con necrosis tumoral; algunos de estos acontecimientos hemorrágicos fueron mortales.

La hemorragia tumoral puede ocurrir de forma repentina, y en el caso de los tumores pulmonares, pueden presentarse como hemoptisis grave y amenazante para la vida o como hemorragia pulmonar.

Se han observado casos de hemorragia pulmonar, algunos con desenlace mortal, en ensayos clínicos y se han notificado en la experiencia postcomercialización en pacientes tratados con sunitinib para CCRM, GIST y cáncer de pulmón. Sunitinib no está aprobado para el uso en pacientes con cáncer de pulmón.

Los pacientes que reciben tratamiento concomitante con anticoagulantes (por ejemplo, warfarina, acenocumarol) pueden ser monitorizados periódicamente mediante recuento sanguíneo completo (plaquetas), factores de coagulación (PT/INR) y examen físico.

Trastornos gastrointestinales

Las reacciones adversas gastrointestinales que se notificaron más frecuentemente fueron diarrea, náuseas/vómitos, dolor abdominal, dispepsia y estomatitis/dolor bucal; también se han notificado casos de esofagitis.

El tratamiento de soporte de las reacciones adversas gastrointestinales que requieren tratamiento puede incluir medicación con propiedades antieméticas, antidiarreicas o antiácidas.

Se notificaron complicaciones gastrointestinales graves, algunas veces mortales, incluyendo perforación intestinal, en paciente con tumores intra-abdominales tratados con sunitinib.

Hipertensión

Se ha notificado hipertensión relacionada con sunitinib, incluyendo hipertensión grave (> 200 mm Hg sistólica o 110 mm Hg diastólica). Se debe someter a los pacientes a un seguimiento y control adecuado de la tensión arterial. Se recomienda la suspensión temporal del tratamiento en pacientes que presenten hipertensión grave no controlada mediante intervención médica. Se puede reanudar el tratamiento una vez que la hipertensión esté adecuadamente controlada.

Acta No. 13 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Trastornos hematológicos

Se notificaron recuentos absolutos disminuidos de neutrófilos y recuentos disminuidos de plaquetas en asociación con sunitinib. Los acontecimientos mencionados no fueron acumulativos, fueron normalmente reversibles y en general, no motivaron la suspensión del tratamiento. Ninguno de estos acontecimientos de los estudios Fase 3 fue mortal, aunque durante la vigilancia postcomercialización se han notificado raramente acontecimientos hematológicos mortales, incluyendo hemorragia asociada a trombocitopenia e infecciones neutropénicas.

Se ha observado la aparición de anemia tanto de forma temprana como tardía durante el tratamiento con sunitinib.

Se deben realizar recuentos sanguíneos completos al principio de cada ciclo de tratamiento en los pacientes que reciben tratamiento con sunitinib.

Trastornos cardíacos

Se han notificado acontecimientos cardiovasculares, incluyendo fallo cardíaco, cardiomiopatía, fracción de eyección del ventrículo izquierdo por debajo del límite inferior de la normalidad, miocarditis, isquemia miocárdica e infarto de miocardio, algunos de ellos mortales, en pacientes tratados con sunitinib. Estos datos sugieren que sunitinib incrementa el riesgo de cardiomiopatía. En los pacientes tratados no se han identificado factores de riesgo adicionales específicos para cardiomiopatías inducidas por sunitinib aparte del efecto específico del medicamento. Se debe usar sunitinib con precaución en los pacientes con riesgo o antecedentes de estos eventos.

Fueron excluidos de todos los ensayos clínicos con sunitinib los pacientes que presentaron acontecimientos cardíacos dentro de los 12 meses previos a la administración de sunitinib, tales como infarto de miocardio (incluyendo angina grave/inestable), bypass arterial coronario/periférico, insuficiencia cardíaca congestiva sintomática (ICC), accidente cerebrovascular o ataque isquémico transitorio, o embolismo pulmonar. Se desconoce si los pacientes con estas patologías concomitantes pueden encontrarse en un riesgo más alto de desarrollar disfunción del ventrículo izquierdo relacionada con sunitinib.

Se aconseja a los médicos que valoren este riesgo frente a los beneficios potenciales del medicamento.

Los pacientes deben ser cuidadosamente monitorizados en relación con los signos clínicos y síntomas de ICC mientras reciben sunitinib, especialmente los pacientes con factores de riesgo cardíacos y/o antecedentes de arteriopatía coronaria. Deben considerarse

Acta No. 13 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



evaluaciones basales y periódicas de la FEVI mientras el paciente esté recibiendo sunitinib. En pacientes sin factores de riesgo cardiacos, debe considerarse una evaluación basal de la fracción de eyección.

En presencia de manifestaciones clínicas de ICC, se recomienda la suspensión de sunitinib. La administración de sunitinib debe interrumpirse y/o reducirse la dosis en pacientes sin evidencia clínica de ICC pero con una fracción de eyección $<50\%$ y $>20\%$ por debajo del nivel basal.

Prolongación del intervalo QT

Se ha observado prolongación del intervalo QT y Torsade de pointes en pacientes expuestos a sunitinib.

La prolongación del intervalo QT puede provocar un aumento del riesgo de arritmias ventriculares, incluyendo Torsade de pointes.

Sunitinib debe utilizarse con precaución en pacientes con historial conocido de prolongación del intervalo QT, en pacientes que están en tratamiento con antiarrítmicos, o con medicamentos que pueden prolongar el intervalo QT, o en pacientes con enfermedad cardíaca relevante preexistente, bradicardia o alteraciones electrolíticas. La administración concomitante de sunitinib con inhibidores potentes del CYP3A4 debe estar limitada por el posible incremento de las concentraciones plasmáticas de sunitinib.

Acontecimientos tromboembólicos venosos

Se notificaron acontecimientos tromboembólicos venosos relacionados con el tratamiento en pacientes que recibieron sunitinib, incluyendo trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar. En la vigilancia poscomercialización se han observado casos de embolismo pulmonar con desenlace mortal.

Acontecimientos tromboembólicos arteriales

Se han notificado casos de acontecimientos tromboembólicos arteriales (ATA), en ocasiones mortales, en pacientes tratados con sunitinib. Los acontecimientos más frecuentes fueron accidente cerebrovascular, accidente isquémico transitorio e infarto cerebral. Los factores de riesgo asociados con los ATA, aparte de la enfermedad maligna subyacente y la edad ≥ 65 años, incluían hipertensión, diabetes mellitus y enfermedad trombo embólica previa.

Aneurismas y disecciones arteriales

Acta No. 13 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



El uso de inhibidores de la vía VEGF en pacientes con o sin hipertensión puede promover la formación de aneurismas y/o de disecciones arteriales. Antes de iniciar la administración de sunitinib, este riesgo se debe evaluar de forma cuidadosa en pacientes con factores de riesgo como la hipertensión o antecedentes de aneurisma.

Microangiopatía trombótica (MAT)

El diagnóstico de MAT, incluyendo púrpura trombótica trombocitopénica (PTT) y síndrome hemolítico urémico (SHU), en ocasiones con insuficiencia renal o desenlace mortal, se debe considerar en el caso de anemia hemolítica, trombocitopenia, fatiga, manifestaciones neurológicas variables, alteración renal y fiebre. El tratamiento con sunitinib se debe interrumpir en los pacientes que desarrollen MAT y se debe iniciar inmediatamente el tratamiento adecuado. Se ha observado que los efectos de MAT son reversibles tras la interrupción del tratamiento.

Alteraciones tiroideas

Se recomienda realizar la analítica basal de la función tiroidea en todos los pacientes. Aquellos pacientes con hipotiroidismo o hipertiroidismo pre-existente se deben tratar conforme a la práctica médica habitual antes de iniciar el tratamiento con sunitinib. Durante el tratamiento con sunitinib, se debe realizar una monitorización rutinaria de la función tiroidea cada 3 meses. Además, durante el tratamiento, los pacientes deben ser monitorizados estrechamente para detectar signos y síntomas de alteraciones tiroideas, y los pacientes que desarrollen cualquier signo y/o síntoma que sugiera alteración tiroidea se deben someter a análisis de la función tiroidea, tal y como esté clínicamente indicado. Los pacientes que desarrollen una alteración tiroidea deben ser tratados conforme a la práctica médica habitual.

Se ha observado que el hipotiroidismo se produce tanto de forma temprana como tardía durante el tratamiento con sunitinib.

Pancreatitis

Se observaron aumentos en la actividad de la lipasa y la amilasa séricas en pacientes con varios tumores sólidos que recibieron sunitinib. Los aumentos en la actividad de la lipasa fueron transitorios y en general no se acompañaron de signos ni síntomas de pancreatitis en los sujetos con varios tumores sólidos.

Se han notificado casos de acontecimientos pancreáticos graves, algunos de ellos con desenlace mortal. Si se presentan síntomas de pancreatitis, los pacientes deben suspender el tratamiento con sunitinib y se les debe proporcionar soporte médico adecuado.

Acta No. 13 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Hepatotoxicidad

Se ha observado hepatotoxicidad en pacientes tratados con sunitinib. Se observaron casos de insuficiencia hepática, algunos de ellos con resultado mortal, en <1% de los pacientes con tumores sólidos tratados con sunitinib. Se deben monitorizar las pruebas de función hepática (niveles de alanina transaminasa [ALT], aspartato transaminasa [AST], bilirrubina) antes del inicio del tratamiento, durante cada ciclo de tratamiento y cuando esté clínicamente indicado. Si aparecen signos o síntomas de insuficiencia hepática, se interrumpirá el tratamiento con sunitinib y se instaurarán las medidas de soporte adecuadas.

Función renal

Se han notificado casos de alteración renal, insuficiencia renal y/o insuficiencia renal aguda, en algunos casos con desenlace mortal.

Los factores de riesgo asociados a la alteración/insuficiencia renal en pacientes que reciben sunitinib incluyeron, además del CCR subyacente, edad avanzada, diabetes mellitus, insuficiencia renal subyacente, fallo cardíaco, hipertensión, sepsis, deshidratación/hipovolemia y rabdomiolisis.

En pacientes con proteinuria de moderada a severa, no se ha evaluado de manera sistemática la seguridad del tratamiento continuado con sunitinib.

Se han notificado casos de proteinuria y casos raros de síndrome nefrótico. Se recomienda realizar análisis de orina al inicio del tratamiento, realizando un seguimiento a los pacientes con el fin de detectar el desarrollo o empeoramiento de proteinuria.

En pacientes con síndrome nefrótico, se debe discontinuar el tratamiento con sunitinib.

Fístula

En caso de que se forme una fístula, se deberá interrumpir el tratamiento con sunitinib. Se dispone de información limitada del uso continuado de sunitinib en pacientes con fístula.

Alteración de la cicatrización de heridas

Durante el tratamiento con sunitinib se han notificado casos de alteración en la cicatrización de heridas.

No se han realizado ensayos clínicos formales del efecto de sunitinib sobre la cicatrización de heridas.

Acta No. 13 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Se recomienda la interrupción temporal del tratamiento con sunitinib como medida de precaución en pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos mayores. La experiencia clínica relativa al tiempo para el reinicio del tratamiento tras un procedimiento quirúrgico mayor es limitada. Por lo tanto, la decisión para reanudar el tratamiento con sunitinib después de un procedimiento quirúrgico mayor debe basarse en una evaluación clínica de la recuperación tras la cirugía.

Osteonecrosis del maxilar (ONM)

Se han notificado casos de ONM en pacientes tratados con Sunitinib. La mayoría de los casos fueron notificados en pacientes que habían recibido un tratamiento anterior o concomitante con bifosfonatos por vía intravenosa, para los cuales la ONM es un riesgo identificado. Por tanto, se debe tener precaución cuando se utilicen Sunitinib y bifosfonatos por vía intravenosa tanto de forma simultánea como secuencial.

Los procedimientos dentales invasivos también se han identificado como un factor de riesgo. Antes del tratamiento con Sunitinib, se debe considerar realizar un examen dental y los adecuados cuidados dentales preventivos. En pacientes que hayan recibido previamente o estén recibiendo bifosfonatos por vía intravenosa, se deben evitar, si es posible, los procedimientos dentales invasivos.

Hipersensibilidad/angioedema

Si aparece angioedema debido a hipersensibilidad, se deberá interrumpir el tratamiento con sunitinib y se instaurarán las medidas de soporte estándar.

Convulsiones

En los estudios clínicos con sunitinib y en la vigilancia postcomercialización se han notificado convulsiones. Los pacientes con convulsiones y signos/síntomas relacionados con el síndrome de leuco encefalopatía posterior reversible (SLPR), tales como hipertensión, dolor de cabeza, disminución de la alerta, función mental alterada, y pérdida visual, incluyendo ceguera cortical, deben ser controlados mediante atención médica, que incluya el control de la hipertensión. Se recomienda la suspensión temporal de sunitinib; tras la resolución, el tratamiento puede ser reiniciado a criterio del facultativo.

Síndrome de lisis tumoral (SLT)

Se han observado casos de SLT, en ocasiones mortales, a una frecuencia rara en ensayos clínicos y se han notificado durante la vigilancia postcomercialización en pacientes tratados

Acta No. 13 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



con sunitinib. Los factores de riesgo del SLT incluyen una mayor masa tumoral, insuficiencia renal crónica preexistente, oliguria, deshidratación, hipotensión y orina acidificada. Estos pacientes deben ser monitorizados cuidadosamente y tratados como esté clínicamente indicado, y se ha de considerar hidratación profiláctica.

Infecciones

Se han notificado infecciones graves, con o sin neutropenia, incluyendo algunas con desenlace mortal.

Se han notificado casos poco frecuentes de fascitis necrotizante, incluyendo del perineo, en ocasiones mortal. Debe interrumpirse el tratamiento con sunitinib a los pacientes que presenten fascitis necrotizante, y comenzarse de inmediato la administración de un tratamiento adecuado.

Hipoglucemia

Se han notificado disminuciones de la glucosa en sangre, en ocasiones clínicamente sintomáticas y que requirieron hospitalización por la pérdida de consciencia, durante el tratamiento con sunitinib. En caso de hipoglucemia sintomática, sunitinib se debe interrumpir temporalmente.

Se deben comprobar con regularidad los niveles de glucosa en sangre de los pacientes diabéticos, con el fin de valorar si es necesario ajustar la dosis del medicamento antidiabético para reducir al mínimo el riesgo de hipoglucemia.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más graves asociadas a sunitinib, algunas de ellas con desenlace mortal, son insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca, embolismo pulmonar, perforación gastrointestinal y hemorragias (por ejemplo, hemorragia del tracto respiratorio, gastrointestinal, tumoral, del tracto urinario y cerebral). Las reacciones adversas más frecuentes de cualquier grado (experimentadas por los pacientes en los ensayos para registro de CCR, GIST y pNET) incluyeron: disminución del apetito, alteración del gusto, hipertensión, fatiga, alteraciones gastrointestinales (por ejemplo, diarrea, náuseas, estomatitis, dispepsia y vómitos), decoloración de la piel y síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar. Estos síntomas pueden disminuir a medida que el tratamiento continúa.

Acta No. 13 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Durante el tratamiento se puede desarrollar hipotiroidismo. Entre las reacciones adversas más frecuentes se encuentran las alteraciones hematológicas (por ejemplo, neutropenia, trombocitopenia y anemia).

Otros acontecimientos mortales distintos a los anteriormente indicados que se consideraron como posiblemente relacionados con sunitinib incluyeron fallo multiorgánico, coagulación intravascular diseminada, hemorragia peritoneal, insuficiencia adrenal, neumotórax, shock y muerte súbita.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas que se notificaron en pacientes con GIST, CCRM y pNET en una base de datos agrupada de 7.115 pacientes, se listan a continuación, según la clasificación por órganos y sistemas, frecuencia y gravedad (NCI-CTCAE). También se incluyen las reacciones adversas postcomercialización identificadas en los estudios clínicos. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo 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).

Tabla 1. Reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos

Acta No. 13 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida
Infecciones e infestaciones		Infecciones víricas ^a Infecciones respiratorias ^{b,*} Abscesos ^{c,*} Infecciones por hongos ^d Infección del tracto urinario Infecciones Cutáneas ^e Sepsis ^{f,*}	Fascitis necrotizante [*] Infecciones Bacterianas ^g		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia Trombocitopenia Anemia Leucopenia	Linfopenia	Pancitopenia	Microangiopatía trombótica ^{h,*}	
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad	Angioedema	
Trastorno endocrinos	Hipotiroidismo		Hipertiroidismo	Tiroiditis	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución del apetito ⁱ	Deshidratación Hipoglucemia		Síndrome de lisis tumoral ^j	
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	Depresión			
Trastornos del sistema nervioso	Mareo Cefalea Alteración del gusto ⁱ	Neuropatía periférica Parestesia Hipoestesia	Hemorragia cerebral ^k Accidente cerebro vascular ^k	Síndrome de leuco encefalopatía posterior reversible ^k	

Acta No. 13 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

		Hiperestesia	Accidente isquémico transitorio		
Trastornos oculares		Edema periorbital Edema del párpado Aumento del lagrimeo			
Trastornos cardíacos		Isquemia de miocardio ^{*,†} Disminución de la fracción de eyección [†]	Insuficiencia cardíaca congestiva Infarto de miocardio ^{m,†} Insuficiencia cardíaca* Cardiomiopatía* Derrame pericárdico Intervalo QT del electrocardiograma prolongado	Insuficiencia ventricular izquierda* Torsade de pointes	
Trastornos vasculares	Hipertensión	Trombosis venosa profunda Sofocos Rubefacción	Hemorragia tumoral*		Aneurismas y disecciones arteriales*
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea Epistaxis Tos	Embolismo pulmonar* Derrame pleural* Hemoptisis Disnea de esfuerzo Dolor orofaríngeo ⁿ Congestión nasal Sequedad nasal	Hemorragia pulmonar* Insuficiencia Respiratoria*		
Trastornos gastrointestinales	Estomatitis ^o Dolor abdominal ^p Vómitos Diarrea	Enfermedad de reflujo gastroesofágico Disfagia Hemorragia Gastrointestinal*	Perforación gastrointestinal Pancreatitis Fístula anal Colitis ^r		

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

www.invima.gov.co



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

	Dispepsia Náuseas Estreñimiento	Esofagitis* Distensión abdominal Molestia abdominal Hemorragia rectal Sangrado gingival Ulceración de la boca Proctalgia Queilitis Hemorroides Glosodinia Dolor bucal Sequedad de boca Flatulencia Molestias orales Eructos			
Trastornos hepato biliares			Insuficiencia hepática* Colecistitis* Función hepática anormal	Hepatitis	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Cambio de color de la piel* Síndrome de Eritro disestesia palmoplantar Erupción ^u Cambio de coloración del pelo Sequedad de piel	Exfoliación de la piel Reacción cutánea* Eczema Ampollas Eritema Alopecia Acné Prurito Hiperpigmentación de la piel Lesión de la piel Hiperqueratosis		Eritema Multiforme* Síndrome de Stevens-Johnson* Pioderma gangrenoso Necrólisis epidérmica tóxica*	

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

www.invima.gov.co



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

		Dermatitis Trastornos en las uñas ^w			
Trastornos musculo esqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor en las extremidades Artralgia Dolor de espalda	Dolor musculoesquelético Espasmos musculares Mialgia Debilidad muscular	Osteonecrosis mandibular Fístula*	Rabdomiólisis* Miopatía	
Trastornos renales y urinarios		Fallo renal* Insuficiencia renal aguda* Cromaturia Proteinuria	Hemorragia del tracto urinario	Síndrome nefrótico	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Inflamación de las mucosas Fatiga ^x Edema ^y Pirexia	Dolor torácico Dolor Enfermedad similar a la influenza Escalofríos	Alteración en la cicatrización		
Exploraciones complementarias		Disminución del peso Disminución del recuento de glóbulos blancos Lipasa elevada Recuento disminuido de plaquetas Disminución de la hemoglobina Amilasa elevada ^z Aumento de la aspartato aminotransferasa Aumento de la alanina aminotransferasa	Creatinina fosfoquinasa sanguínea elevada Aumento de la hormona estimulante de la tiroides en sangre		



		Aumento de la creatinina en sangre			
		Aumento de la presión sanguínea			
		Aumento del ácido úrico en sangre			

* Incluyendo acontecimientos mortales

Se han combinado los siguientes términos:

a Nasofaringitis y herpes oral.

b Bronquitis, infección del tracto respiratorio inferior, neumonía e infección del tracto respiratorio.

c Absceso, absceso en extremidad, absceso anal, absceso gingival, absceso hepático, absceso pancreático, absceso perineal, absceso perirrectal, absceso rectal, absceso subcutáneo y absceso dental.

d Candidiasis esofágica y candidiasis oral.

e Celulitis e infección cutánea.

f Sepsis y choque septicémico.

g Absceso abdominal, sepsis abdominal, diverticulitis y osteomielitis.

h Microangiopatía trombótica, púrpura trombocitopénica trombótica, síndrome urémico hemolítico.

i Apetito disminuido y anorexia.

j Disgeusia, ageusia y alteración del gusto.

k Síndrome coronario agudo, angina de pecho, angina inestable, oclusión de la arteria coronaria, e isquemia miocárdica.

l Fracción de eyección disminuida/anormal.

m Infarto agudo de miocardio, infarto de miocardio, infarto miocárdico silencioso.

n Dolor orofaríngeo y laringofaríngeo.

o Estomatitis y estomatitis aftosa.

p Dolor abdominal, dolor en la zona inferior del abdomen y dolor en la zona superior del abdomen.

q Perforación gastrointestinal y perforación intestinal.

r Colitis y colitis isquémica.

s Colecistitis y colecistitis acalculosa.

t Piel amarilla, cambio de color de la piel y trastorno de la pigmentación.

Acta No. 13 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



u Dermatitis psoriasiforme, erupción exfoliativa, erupción, erupción eritematosa, erupción folicular, erupción generalizada, erupción macular, erupción maculopapular, erupción papular y erupción prurítica.

v Reacción cutánea y trastorno de la piel.

w Trastorno de las uñas y cambio de color de las uñas.

x Fatiga y astenia.

y Edema facial, edema y edema periférico.

z Amilasa y aumento de amilasa.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Infecciones e infestaciones

Se han notificado casos de infección grave (con o sin neutropenia), incluyendo casos mortales. Se han notificado casos de fascitis necrotizante, incluyendo del perineo, en ocasiones mortal.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Se notificaron recuentos absolutos disminuidos de neutrófilos de intensidad de grado 3 y 4, respectivamente, en el 10% y 1,7% de los pacientes del estudio Fase 3 de GIST, en el 16% y 1,6% de los pacientes del estudio Fase 3 de CCRM, y en el 13% y 2,4% de los pacientes del estudio Fase 3 de pNET. Se comunicaron recuentos disminuidos de plaquetas de intensidad de grado 3 y 4, respectivamente, en el 3,7% y 0,4% de los pacientes del estudio Fase 3 de GIST, en el 8,2% y 1,1% de los pacientes del estudio Fase 3 de CCRM, y en el 3,7% y 1,2% de los pacientes del estudio Fase 3 de pNET.

En un estudio Fase 3 de GIST se notificaron acontecimientos hemorrágicos en el 18% de los pacientes tratados con sunitinib, en comparación con el 17% de los pacientes que recibieron placebo. De los pacientes con CCRM no tratado previamente que recibieron sunitinib, un 39% tuvo acontecimientos hemorrágicos en comparación con un 11% de los pacientes que recibieron interferón alfa (IFN- α).

Diecisiete (4,5%) pacientes en tratamiento con sunitinib frente a 5 pacientes (1,7%) que recibieron IFN- α presentaron acontecimientos hemorrágicos de grado 3 o superiores. De los pacientes que recibieron tratamiento con sunitinib para el CCRM resistente a citoquinas, un 26% presentaron hemorragias. Se notificaron acontecimientos hemorrágicos, excluyendo epistaxis, en el 21,7% de los pacientes que recibieron sunitinib en el estudio Fase 3 de pNET en comparación con el 9,85% de los pacientes que recibieron placebo.

Acta No. 13 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



En los ensayos clínicos, se notificó hemorragia tumoral en aproximadamente el 2% de los pacientes con GIST.

Trastornos del sistema inmunológico

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad incluyendo angioedema.

Trastornos endocrinos

Se notificó hipotiroidismo como una reacción adversa en 7 pacientes (4%) que recibieron sunitinib a lo largo de los 2 estudios de CCRM resistente a citoquinas; y en 61 pacientes (16%) del grupo sunitinib y en 3 pacientes (<1%) del grupo de IFN-a en el estudio de CCRM no tratado previamente. Adicionalmente, se notificaron elevaciones de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) en 4 pacientes (2%) con CCRM resistente a citoquinas. En total, en el 7% de la población con CCRM hubo evidencia clínica o analítica de hipotiroidismo durante el tratamiento. El hipotiroidismo adquirido se observó en el 6,2% de los pacientes con GIST del grupo de sunitinib frente al 1% grupo de placebo. En el estudio Fase 3 de pNET, se notificó hipotiroidismo en 6 pacientes (7,2%) que recibieron sunitinib y en 1 paciente (1,2%) tratado con placebo.

En dos estudios en pacientes con cáncer de mama se monitorizó la función tiroidea de manera prospectiva; Sutent no está aprobado para su uso en el cáncer de mama. En uno de los estudios se notificó hipotiroidismo en 15 (13,6%) pacientes tratados con sunitinib y en 3 (2,9%) pacientes tratados conforme a la práctica médica habitual. Se notificó un aumento de la TSH en sangre en 1 (0,9%) paciente tratado con sunitinib y en ninguno de los pacientes tratados conforme a la práctica médica habitual. No se notificó hipertiroidismo en ninguno de los pacientes tratados con sunitinib pero sí en 1 (1,0%) paciente tratado conforme a la práctica médica habitual. En el otro estudio notificó hipotiroidismo en un total de 31 (13%) pacientes tratados con sunitinib y en 2 (0,8%) tratados con capecitabina. Se notificó un aumento de la TSH en sangre en 12 (5,0%) pacientes tratados con sunitinib y en ninguno de los pacientes tratados con capecitabina. Se notificó hipertiroidismo en 4 (1,7%) pacientes tratados con sunitinib y en ninguno de los pacientes tratados con capecitabina. Se notificó disminución de la TSH en sangre en 3 (1,3%) pacientes tratados con sunitinib y en ninguno de los pacientes tratados con capecitabina. Se observó un aumento de T4 en 2 (0,8%) pacientes tratados con sunitinib y en 1 (0,4%) paciente tratado con capecitabina. Se notificó un aumento de T3 en 1 (0,8%) paciente tratado con sunitinib y en ninguno de los pacientes tratados con capecitabina. Todos los acontecimientos tiroideos notificados fueron de grado 1-2.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Acta No. 13 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



En pacientes con pNET se notificó una incidencia más alta de acontecimientos de hipoglucemia en comparación con CCRM y GIST. Sin embargo, la mayoría de estos acontecimientos adversos observados en ensayos clínicos no se consideraron relacionados con el tratamiento en estudio.

Trastornos del sistema nervioso

En los estudios clínicos con sunitinib y en la vigilancia postcomercialización, se han notificado pocos casos (<1%), algunos mortales, de sujetos con convulsiones y evidencia radiológica del SLPR. observado convulsiones en pacientes con o sin evidencia radiológica de metástasis en el cerebro.

Trastornos cardíacos

En los ensayos clínicos, se notificaron disminuciones en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) de $\approx 20\%$ y por debajo del límite inferior de la normalidad en aproximadamente $\approx 2\%$ de los pacientes con GIST tratados con sunitinib, en el 4% de los pacientes con CCRM resistente a citoquinas y en el 2% de los pacientes con GIST tratados con placebo. No parece que estas disminuciones en la FEVI hayan sido progresivas y, en bastantes ocasiones, mejoraron durante la continuación del tratamiento. En el estudio de CCRM no tratado previamente, el 27% de los pacientes tratados con sunitinib y el 15% de los tratados con IFN- α tuvieron unos valores de FEVI por debajo del límite inferior de la normalidad. A 2 pacientes (<1%) que recibieron sunitinib se les diagnosticó insuficiencia cardíaca congestiva (ICC).

En pacientes con GIST, se notificó 'insuficiencia cardíaca', 'insuficiencia cardíaca congestiva' o 'insuficiencia ventricular izquierda' en el 1,2% de los pacientes tratados con sunitinib y en el 1% de los pacientes tratados con placebo. En el estudio pivotal Fase 3 de GIST (N = 312), se notificaron reacciones cardíacas mortales relacionadas con el tratamiento en el 1% de los pacientes de cada grupo de estudio (es decir, tanto en el grupo de sunitinib como en el grupo de placebo). En un estudio Fase 2 en pacientes con CCRM resistente a citoquinas, el 0,9% de los pacientes experimentaron infarto de miocardio mortal relacionado con el tratamiento, y en el estudio Fase 3 en pacientes con CCRM que no habían recibido tratamiento previo, el 0,6% de los pacientes del grupo de IFN- α y el 0% de los pacientes del grupo de sunitinib presentaron acontecimientos cardíacos mortales. En el estudio Fase 3 de pNET, 1 paciente (1%) que recibió sunitinib experimentó una insuficiencia cardíaca mortal relacionada con el tratamiento.

Trastornos vasculares

Hipertensión

Acta No. 13 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



La hipertensión fue una reacción adversa muy frecuente notificada en los ensayos clínicos. En aproximadamente el 2,7% de los pacientes que experimentaron hipertensión se redujo la dosis de sunitinib o su administración se suspendió temporalmente. No se interrumpió el tratamiento con sunitinib de forma permanente en ninguno de estos pacientes. En el 4,7% de los pacientes con tumores sólidos se notificó hipertensión grave (>200 mmHg sistólica o 110 mmHg diastólica). Se notificó hipertensión en aproximadamente el 33,9% de los pacientes que recibieron sunitinib para el CCRM no tratado previamente frente al 3,6% de los pacientes que recibieron IFN- α . Se notificó hipertensión grave en el 12% de los pacientes sin tratamiento previo que recibieron sunitinib y en $<1\%$ de los pacientes con IFN- α . Se notificó hipertensión en el 26,5% de los pacientes que recibieron sunitinib en un estudio Fase 3 de pNET, en comparación con el 4,9% de los pacientes que recibieron placebo. Se notificó hipertensión grave en el 10% de los pacientes con pNET del grupo de sunitinib y en el 3% de los pacientes del grupo de placebo.

Acontecimientos tromboembólicos venosos

Se notificaron acontecimientos tromboembólicos venosos relacionados con el tratamiento en aproximadamente el 1,0% de los pacientes con tumores sólidos que recibieron sunitinib en los ensayos clínicos, incluyendo GIST y CCR.

Siete pacientes (3%) del grupo de sunitinib y ninguno del grupo de placebo en el estudio Fase 3 de GIST experimentaron acontecimientos tromboembólicos venosos; 5 de los 7 sufrieron trombosis venosa profunda (TVP) de grado 3, y 2 de grado 1 o 2. Cuatro de estos 7 pacientes con GIST discontinuaron el tratamiento tras la primera observación de TVP.

Trece pacientes (3%) en tratamiento con sunitinib en el estudio Fase 3 de CCRM no tratado previamente y 4 pacientes (2%) en los 2 estudios de CCRM resistente a citoquinas notificaron acontecimientos tromboembólicos venosos. Nueve de estos pacientes sufrieron embolismos pulmonares; 1 de grado 2 y 8 de grado 4. Ocho de estos pacientes tuvieron TVP; 1 de grado 1, 2 de grado 2, 4 de grado 3 y 1 de grado 4. Uno de los pacientes con embolismo pulmonar del estudio de CCRM resistente a citoquinas interrumpió la dosis.

En los pacientes con CCRM no tratado previamente que recibieron IFN α , hubo 6 (2%) acontecimientos tromboembólicos venosos; 1 paciente ($<1\%$) experimentó una TVP de grado 3 y 5 pacientes (1%) sufrieron embolismos pulmonares, todos de grado 4.

En el estudio Fase 3 de pNET se notificaron acontecimientos tromboembólicos venosos en 1 (1,2%) paciente del grupo de sunitinib y en 5 (6,1%) pacientes del grupo de placebo. Dos de los pacientes que recibieron placebo presentaron TVP, 1 de grado 2 y el otro de grado 3.

Acta No. 13 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



No se notificó ningún caso con un desenlace mortal en los estudios para registro de GIST, CCRM y pNET. Se han observado casos con desenlace mortal en la vigilancia postcomercialización.

Se observaron casos de embolismo pulmonar en aproximadamente el 3,1% de los pacientes con GIST y en aproximadamente el 1,2% de los pacientes con CCRM, que recibieron sunitinib en los estudios Fase 3.

No se notificó ningún embolismo pulmonar en pacientes con pNET que recibieron sunitinib en el estudio Fase 3. Se han observado casos raros con desenlace mortal en la vigilancia postcomercialización.

Los pacientes que presentaron embolismo pulmonar en los 12 meses previos fueron excluidos de los ensayos clínicos de sunitinib. En los pacientes que recibieron sunitinib en los estudios de registro Fase 3, se notificaron acontecimientos pulmonares (es decir, disnea, derrame pleural, embolismo pulmonar o edema pulmonar) en aproximadamente el 17,8% de los pacientes con GIST, en aproximadamente el 26,7% de los pacientes con CCRM y en el 12% de los pacientes con pNET.

Aproximadamente el 22,2% de pacientes con tumores sólidos, incluyendo GIST y CCRM, que recibieron sunitinib en los ensayos clínicos experimentaron acontecimientos pulmonares.

Trastornos gastrointestinales

Se han observado con poca frecuencia (<1%) casos de pancreatitis en pacientes que recibían sunitinib para GIST o CCRM. No se ha notificado pancreatitis relacionada con el tratamiento en el estudio Fase 3 de pNET.

Se ha notificado hemorragia gastrointestinal mortal en el 0,98% de los pacientes que recibieron placebo en el ensayo Fase 3 de GIST.

Trastornos hepato biliares

Se ha notificado disfunción hepática que puede incluir anomalías en las pruebas de función hepática, hepatitis o insuficiencia hepática.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Se han notificado casos de pioderma gangrenoso, generalmente reversible tras el cese del tratamiento con sunitinib.

Acta No. 13 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Se han notificado casos de miopatía y/o rabdomiolisis, algunos con insuficiencia renal aguda. El tratamiento de pacientes con signos o síntomas de toxicidad muscular debe hacerse de acuerdo a la práctica médica habitual.

Se han notificado casos de formación de fístulas algunas veces asociados con necrosis y regresión del tumor, en algunos casos con desenlace mortal.

Se han notificado casos de ONM en pacientes tratados con Sutent, la mayor parte de los cuales ocurrieron en pacientes que tenían factores de riesgo identificados para la ONM, en particular, la exposición a bifosfonatos por vía intravenosa y/o antecedentes de enfermedad dental con necesidad de procedimientos dentales invasivos.

Exploraciones complementarias

Los datos de ensayos preclínicos (in vitro e in vivo), a dosis más altas que la dosis recomendada en humanos, indican que sunitinib puede inhibir el proceso de repolarización del potencial de acción cardíaco (p. ej., prolongación del intervalo QT).

Se han notificado incrementos en el intervalo QTc por encima de 500 msec en un 0,5% y cambios con respecto a los niveles basales por encima de 60 msec en un 1,1% de los 450 pacientes con tumores sólidos; ambos parámetros se consideran cambios potencialmente significativos. A aproximadamente el doble de la concentración terapéutica, se ha observado que sunitinib prolonga el intervalo QTcF (intervalo QT corregido según Fridericia).

Se estudió la prolongación del intervalo QTc en un ensayo con 24 pacientes, de edades comprendidas entre 20 y 87 años, con tumores avanzados. Los resultados de este estudio demostraron que sunitinib tenía un efecto en el intervalo QTc (definido como el cambio medio ajustado a placebo de >10 msec con un límite superior del intervalo de confianza [IC] del 90% >15 msec) a una concentración terapéutica (día 3) utilizando el método de corrección del primer día, y a una concentración superior a la terapéutica (día 9) utilizando ambos métodos de corrección inicial. Ningún paciente tuvo un intervalo de QTc >500 msec. Aunque el día 3 se observó un efecto en el intervalo QTcF 24 horas después de la administración de la dosis (es decir, a la concentración plasmática esperada tras la administración de la dosis inicial recomendada de 50 mg) aplicando el método de corrección del primer día, la importancia clínica de este hallazgo no está clara.

Utilizando una serie completa de evaluaciones del ECG a tiempos mayores o iguales de exposición terapéutica, se observó que ninguno de los pacientes en el grupo por intención

Acta No. 13 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



de tratar (ITT) o evaluable desarrolló prolongaciones del intervalo QTc consideradas como “graves” (es decir, de grado 3 o superior según los criterios comunes de terminología para acontecimientos adversos [CTCAE] versión 3.0).

A concentraciones plasmáticas terapéuticas, el cambio medio máximo del intervalo QTcF (corrección de Fridericia) con respecto al nivel basal fue de 9 mseg (IC del 90%: 15,1 mseg). A aproximadamente el doble de la concentración terapéutica, el cambio máximo del intervalo QTcF con respecto al nivel basal fue de 15,4 mseg (IC del 90%: 22,4 mseg). Tras administrar moxifloxacino como control positivo (400 mg), se observó un cambio medio máximo del intervalo QTcF de 5,6 mseg con respecto al nivel basal. Ningún individuo experimentó un incremento en el intervalo QTc mayor de grado 2 (CTCAE versión 3.0)

Seguridad a largo plazo en CCRM

La seguridad a largo plazo de sunitinib en pacientes con CCRM se analizó a través de 9 estudios clínicos completados y llevados a cabo en el tratamiento en primera línea de 5.739 pacientes resistentes a bevacizumab y a citoquinas, de los cuales 807 (14%) estuvieron en tratamiento desde = 2 años hasta 6 años. En los 807 pacientes que recibieron tratamiento con sunitinib a largo plazo, la mayoría de los acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento se produjeron inicialmente entre los primeros 6 meses y 1 año, y se mantuvieron estables o su frecuencia disminuyó con el tiempo, con la excepción del hipotiroidismo, que aumentó de manera gradual con el tiempo, apareciendo casos nuevos a lo largo del periodo de 6 años. El tratamiento prolongado con sunitinib no se relacionó con nuevos tipos de acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento.

Población pediátrica

El perfil de seguridad de sunitinib procede de un estudio Fase 1 de escalado de dosis, un estudio Fase 2 abierto, un estudio Fase 1/2 de un solo brazo y de publicaciones, tal y como se explica a continuación.

Se realizó un estudio Fase 1 de escalado de dosis con sunitinib oral en 35 pacientes, incluidos 30 pacientes pediátricos (de 3 a 17 años de edad) y 5 pacientes adultos jóvenes (de 18 a 21 años de edad) con tumores sólidos refractarios, la mayoría de los cuales tenían un diagnóstico primario de tumor cerebral. Todos los participantes del estudio experimentaron reacciones adversas; la mayor parte de éstas fueron graves (grado de toxicidad =3) e incluyeron cardiotoxicidad. Las reacciones adversas más frecuentes fueron toxicidad gastrointestinal, neutropenia, fatiga y aumento de la ALT.

El riesgo de reacciones adversas cardíacas pareció ser mayor en los pacientes pediátricos tratados previamente con radiación cardíaca o antraciclinas en comparación con aquellos

Acta No. 13 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



pacientes pediátricos sin exposición previa. La dosis máxima tolerada (DMT) se estableció en estos pacientes pediátricos sin tratamiento previo con antraciclinas o radiación cardiaca. Se realizó un estudio Fase 2 abierto en 29 pacientes, incluidos 27 pacientes pediátricos (de 3 a 16 años de edad) y 2 pacientes adultos jóvenes (de 18 a 19 años de edad) con glioma de alto grado (GAG) recurrente/progresivo/refractario o ependimoma. No hubo reacciones adversas de grado 5 en ninguno de los grupos. Los acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento más frecuentes (= 10%) fueron disminución del recuento de neutrófilos (6 [20,7%] pacientes) y hemorragia intracraneal (3 [10,3%] pacientes).

Se realizó un estudio Fase 1/2 de un solo brazo en 6 pacientes pediátricos (de 13 a 16 años de edad) con GIST avanzado no resecable. Las reacciones adversas más frecuentes fueron diarrea, náuseas, disminución del recuento de glóbulos blancos, neutropenia y cefalea, cada una de ellas en 3 pacientes (50,0%), principalmente con una gravedad de grado 1 o 2. Cuatro de cada 6 pacientes (66,7%) experimentaron acontecimientos adversos de grado 3 o 4 relacionados con el tratamiento (hipofosfatemia, neutropenia y trombocitopenia de grado 3 en 1 paciente y neutropenia de grado 4 en 1 paciente). No se notificaron reacciones adversas graves (RAG) ni reacciones adversas de grado 5 en este estudio. Tanto en el estudio clínico como en las publicaciones, el perfil de seguridad estuvo en consonancia con el perfil de seguridad conocido en adultos.

Interacciones:

Medicamentos que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de sunitinib

Efecto de los inhibidores del CYP3A4

En voluntarios sanos, la administración concomitante de una única dosis de sunitinib con el potente inhibidor de CYP3A4, ketoconazol, ocasionó un aumento del 49% y del 51% en los valores de concentración máxima (C_{max}) y del área bajo la curva (AUC_{0-∞}) del combinado [sunitinib+metabolito principal], respectivamente.

La administración de sunitinib con inhibidores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, ritonavir, itraconazol, eritromicina, claritromicina, zumo de pomelo) puede aumentar las concentraciones de sunitinib.

Por tanto, se debe evitar la combinación con inhibidores del CYP3A4 o considerar la elección de una medicación concomitante alternativa que tenga nulo o mínimo potencial para inhibir el CYP3A4.

Acta No. 13 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Si esto no es posible, puede que sea necesario reducir la dosis de Sutent hasta un mínimo de 37,5 mg al día en el caso de GIST y CCRM o de 25 mg al día para pNET, basándose en la cuidadosa monitorización de la tolerabilidad.

Efecto de los inhibidores de la proteína de resistencia al cáncer de mama (PRCM)

Se dispone de datos clínicos limitados sobre la interacción entre sunitinib y los inhibidores de la PRCM y no se puede excluir la posibilidad de una interacción entre sunitinib y otros inhibidores de la PRCM.

Medicamentos que pueden reducir las concentraciones plasmáticas de sunitinib

Efecto de los inductores del CYP3A4

En voluntarios sanos, la administración concomitante de una única dosis de sunitinib con el inductor del CYP3A4, rifampicina, ocasionó una disminución del 23% y del 46% en los valores de C_{max} y $AUC_{0-\infty}$, del combinado [sunitinib + metabolito principal], respectivamente. La administración de sunitinib con inductores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, dexametasona, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, fenobarbital o plantas medicinales conteniendo Hierba de San Juan/*Hypericum perforatum*) puede reducir las concentraciones de sunitinib. Por tanto, se debe evitar la combinación con inductores del CYP3A4 o considerar la elección de una medicación concomitante alternativa que tenga nulo o mínimo potencial inductor del CYP3A4. Si esto no es posible, puede que sea necesario aumentar la dosis de Sutent con incrementos de 12,5 mg (hasta 87,5 mg al día en el caso de GIST y CCRM o de 62,5 mg al día para pNET), basándose en una cuidadosa monitorización de la tolerabilidad.

Vía de administración: Oral

Dosificación y grupo etario:

El tratamiento con Sunitinib debe ser iniciado por un médico con experiencia en la administración de agentes anticancerosos.

Posología

En el caso de GIST y CCRM, la dosis recomendada de Sunitinib es de 50 mg por vía oral una vez al día, durante un periodo de 4 semanas consecutivas, seguido por un periodo de 2 semanas de descanso (régimen 4/2) para completar un ciclo de 6 semanas.

Acta No. 13 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



En el caso de pNET, la dosis recomendada de Sunitinib es de 37,5 mg por vía oral una vez al día, sin periodo de descanso programado.

Ajustes de dosis

Seguridad y tolerabilidad

En el caso de GIST y CCRM, se pueden aplicar modificaciones de la dosis con variaciones de 12,5 mg en base a la seguridad y la tolerabilidad individual. La dosis diaria no debe exceder de 75 mg ni estar por debajo de 25 mg.

En el caso de pNET, se pueden aplicar modificaciones de la dosis con variaciones de 12,5 mg en base a la seguridad y la tolerabilidad individual. La dosis máxima administrada en el estudio Fase 3 de pNET fue de 50 mg al día.

Puede ser necesario interrumpir la administración según la seguridad y la tolerabilidad individual.

Inhibidores/inductores del CYP3A4

La administración concomitante de sunitinib con inductores potentes del CYP3A4 como rifampicina, debe evitarse. Si esto no es posible, puede que sea necesario aumentar las dosis de sunitinib en tramos de 12,5 mg (hasta 87,5 mg al día en el caso de GIST y CCRM o de 62,5 mg al día para pNET) basándose en una cuidadosa monitorización de la tolerabilidad.

La administración concomitante de sunitinib con inhibidores potentes del CYP3A4, como el ketoconazol, debe evitarse. Si esto no es posible, puede que sea necesario reducir las dosis de sunitinib hasta un mínimo de 37,5 mg al día en el caso de GIST y CCRM o de 25 mg al día para pNET, basándose en una cuidadosa monitorización de la tolerabilidad.

Se debe considerar la elección de un medicamento alternativo para administración concomitante que no tenga o con un potencial mínimo para inducir o inhibir el CYP3A4.

Poblaciones especiales

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de Sunitinib en pacientes por debajo de 18 años de edad.

Pacientes de edad avanzada

Acta No. 13 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Aproximadamente un tercio de los pacientes en los estudios clínicos que recibieron sunitinib tenían 65 o más años de edad. No se observaron diferencias significativas ni en seguridad ni en eficacia entre los pacientes más jóvenes y los más mayores.

Insuficiencia hepática

No es necesario realizar un ajuste de dosis inicial cuando se administra sunitinib a pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (Child- Pugh Clases A y B). Sunitinib no ha sido estudiado en sujetos con alteración hepática severa (Child-Pugh Clase C) y por lo tanto, no se puede recomendar su uso en pacientes con alteración hepática severa.

Insuficiencia renal

No es necesario realizar ajuste de la dosis inicial cuando se administra sunitinib a pacientes con insuficiencia renal (leve-grave) o con enfermedad renal terminal en hemodiálisis. Los ajustes de dosis posteriores se deben realizar en función de la seguridad y tolerabilidad individual.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia con fines de obtención de registro sanitario nuevo:

- Evaluación farmacológica de nuevo producto
- Evaluación farmacológica de nueva concentración
- Inserto allegado mediante radicado No. 20211081903
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 20211081903

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

1. Allegar la respuesta a los requerimientos del acta 14 de 2021, numeral 3.1.7.5:

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

Proporcionalidad de dosis:

- **Allegar los certificados de calidad de cada lote usado en los perfiles.**
- **Allegar la validación de la metodología analítica, para cada uno de los pHs establecidos en la Resolución 1124 de 2016 (pH 1,2, 4,5, 6,8**

Acta No. 13 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



y control de calidad) incluyendo los datos primarios, el protocolo y los respectivos soportes instrumentales (mínimo 20%). Se aclara que la validación y los perfiles de disolución deben ser realizados en el mismo centro que debe estar reconocido por una de las agencias del artículo 5 de la Resolución 1124 de 2016. Así mismo las condiciones instrumentales, ambientales, etc, deben ser las mismas, de lo contrario debe allegar la transferencia de tecnología.

Estudio con comidas:

- **Allegar los resultados para el parámetro AUC 0-inf.**
- **Dado que en el formato de presentación y evaluación de estudios de Biodisponibilidad (BD) y Bioequivalencia (BE) el interesado afirma que el producto se comercializa en Austria, Alemania, Chipre, Italia y Reino Unido, se solicita adjuntar CVL o CPP proveniente de alguno de estos países.**

Adicionalmente, la Sala solicita al interesado especificar la sal correspondiente para esta concentración

3.1.3.2 TIVONIC® 12,5MG (SUNITINIB 12.5MG)

Expediente: 20196041
Radicado: 20201257286 / 20211082896 / 20211242411
Fecha: 28/04/2021
Interesado: HB HUMAN BIOSCIENCE S.A.S.

Composición:
Cada cápsula dura contiene 12,5 mg de Sunitinib

Forma farmacéutica: capsula dura

Indicaciones:

Tratamiento de tumores malignos del estroma gastrointestinal (GIST) irresecable y/o metastásico en adultos, después del fracaso del tratamiento con imatinib debido a resistencia o intolerancia.

Tratamiento del carcinoma de células renales avanzado/metastásico (mRCC) en adultos.

Tratamiento de tumores neuroendocrinos pancreáticos (pNET) irresecables o metastásicos, bien diferenciados, con progresión de la enfermedad en adultos

Acta No. 13 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes de la formulación.

Precauciones y advertencias:

La administración concomitante de inductores potentes del CYP3A4 debe evitarse ya que puede reducir la concentración plasmática de sunitinib.

La administración concomitante con inhibidores potentes del CYP3A4 debe evitarse ya que puede aumentar la concentración plasmática de sunitinib.

Trastornos de la piel y del tejido

Se debe advertir a los pacientes que la despigmentación del pelo o la piel puede ocurrir durante el tratamiento con sunitinib. Otros efectos dermatológicos posibles pueden incluir sequedad, engrosamiento o agrietamiento de la piel, ampollas o erupción en las palmas de las manos y las plantas de los pies.

Las reacciones mencionadas anteriormente no fueron acumulativas, fueron normalmente reversibles, y en general, no motivaron la suspensión del tratamiento. Se han notificado casos de pioderma gangrenoso, generalmente reversible tras la interrupción de sunitinib. Se han notificado casos de reacciones cutáneas graves, incluidos casos de eritema multiforme (EM), casos que podían ser de síndrome de Stevens- Johnson (SSJ) y de necrólisis epidérmica tóxica (NET), algunos con desenlace mortal. Si se confirma la presencia de signos o síntomas de SSJ, NET o EM (por ejemplo, erupción cutánea progresiva, a menudo acompañada de ampollas o de lesiones en las mucosas), debe discontinuarse el tratamiento con sunitinib. Si se confirma el diagnóstico de SSJ o de NET, no debe reiniciarse el tratamiento. En algunos casos de sospecha de EM, los pacientes toleraron la reintroducción del tratamiento con sunitinib a una dosis inferior una vez resuelta la reacción; algunos de esos pacientes recibieron, además, tratamiento concomitante con corticoesteroides o antihistamínicos.

Hemorragia y hemorragia tumoral

En los ensayos clínicos con sunitinib y durante la vigilancia poscomercialización, se han notificado acontecimientos hemorrágicos, algunos de ellos mortales, como hemorragia gastrointestinal, respiratoria, del tracto urinario y cerebral.

La valoración rutinaria de los acontecimientos hemorrágicos debe incluir recuentos sanguíneos completos y examen físico.

Acta No. 13 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



La epistaxis fue la reacción adversa hemorrágica más frecuente, habiendo sido notificada en aproximadamente la mitad de los pacientes con tumores sólidos que experimentaron acontecimientos hemorrágicos. Algunos de estos acontecimientos de epistaxis fueron graves, si bien muy raramente mortales.

Se han notificado acontecimientos de hemorragia tumoral, en ocasiones asociados con necrosis tumoral; algunos de estos acontecimientos hemorrágicos fueron mortales.

La hemorragia tumoral puede ocurrir de forma repentina, y en el caso de los tumores pulmonares, pueden presentarse como hemoptisis grave y amenazante para la vida o como hemorragia pulmonar.

Se han observado casos de hemorragia pulmonar, algunos con desenlace mortal, en ensayos clínicos y se han notificado en la experiencia postcomercialización en pacientes tratados con sunitinib para CCRM, GIST y cáncer de pulmón. Sunitinib no está aprobado para el uso en pacientes con cáncer de pulmón.

Los pacientes que reciben tratamiento concomitante con anticoagulantes (por ejemplo, warfarina, acenocumarol) pueden ser monitorizados periódicamente mediante recuento sanguíneo completo (plaquetas), factores de coagulación (PT/INR) y examen físico.

Trastornos gastrointestinales

Las reacciones adversas gastrointestinales que se notificaron más frecuentemente fueron diarrea, náuseas/vómitos, dolor abdominal, dispepsia y estomatitis/dolor bucal; también se han notificado casos de esofagitis.

El tratamiento de soporte de las reacciones adversas gastrointestinales que requieren tratamiento puede incluir medicación con propiedades antieméticas, antidiarreicas o antiácidas.

Se notificaron complicaciones gastrointestinales graves, algunas veces mortales, incluyendo perforación intestinal, en paciente con tumores intra-abdominales tratados con sunitinib.

Hipertensión

Se ha notificado hipertensión relacionada con sunitinib, incluyendo hipertensión grave (> 200 mm Hg sistólica o 110 mm Hg diastólica). Se debe someter a los pacientes a un seguimiento y control adecuado de la tensión arterial. Se recomienda la suspensión temporal del tratamiento en pacientes que presenten hipertensión grave no controlada

Acta No. 13 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



mediante intervención médica. Se puede reanudar el tratamiento una vez que la hipertensión esté adecuadamente controlada.

Trastornos hematológicos

Se notificaron recuentos absolutos disminuidos de neutrófilos y recuentos disminuidos de plaquetas en asociación con sunitinib. Los acontecimientos mencionados no fueron acumulativos, fueron normalmente reversibles y en general, no motivaron la suspensión del tratamiento. Ninguno de estos acontecimientos de los estudios Fase 3 fue mortal, aunque durante la vigilancia postcomercialización se han notificado raramente acontecimientos hematológicos mortales, incluyendo hemorragia asociada a trombocitopenia e infecciones neutropénicas.

Se ha observado la aparición de anemia tanto de forma temprana como tardía durante el tratamiento con sunitinib.

Se deben realizar recuentos sanguíneos completos al principio de cada ciclo de tratamiento en los pacientes que reciben tratamiento con sunitinib.

Trastornos cardíacos

Se han notificado acontecimientos cardiovasculares, incluyendo fallo cardíaco, cardiomiopatía, fracción de eyección del ventrículo izquierdo por debajo del límite inferior de la normalidad, miocarditis, isquemia miocárdica e infarto de miocardio, algunos de ellos mortales, en pacientes tratados con sunitinib. Estos datos sugieren que sunitinib incrementa el riesgo de cardiomiopatía. En los pacientes tratados no se han identificado factores de riesgo adicionales específicos para cardiomiopatías inducidas por sunitinib aparte del efecto específico del medicamento. Se debe usar sunitinib con precaución en los pacientes con riesgo o antecedentes de estos eventos.

Fueron excluidos de todos los ensayos clínicos con sunitinib los pacientes que presentaron acontecimientos cardíacos dentro de los 12 meses previos a la administración de sunitinib, tales como infarto de miocardio (incluyendo angina grave/inestable), bypass arterial coronario/periférico, insuficiencia cardíaca congestiva sintomática (ICC), accidente cerebrovascular o ataque isquémico transitorio, o embolismo pulmonar. Se desconoce si los pacientes con estas patologías concomitantes pueden encontrarse en un riesgo más alto de desarrollar disfunción del ventrículo izquierdo relacionada con sunitinib.

Se aconseja a los médicos que valoren este riesgo frente a los beneficios potenciales del medicamento.

Acta No. 13 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Los pacientes deben ser cuidadosamente monitorizados en relación con los signos clínicos y síntomas de ICC mientras reciben sunitinib, especialmente los pacientes con factores de riesgo cardiacos y/o antecedentes de arteriopatía coronaria. Deben considerarse evaluaciones basales y periódicas de la FEVI mientras el paciente esté recibiendo sunitinib. En pacientes sin factores de riesgo cardiacos, debe considerarse una evaluación basal de la fracción de eyección.

En presencia de manifestaciones clínicas de ICC, se recomienda la suspensión de sunitinib. La administración de sunitinib debe interrumpirse y/o reducirse la dosis en pacientes sin evidencia clínica de ICC pero con una fracción de eyección $<50\%$ y $>20\%$ por debajo del nivel basal.

Prolongación del intervalo QT

Se ha observado prolongación del intervalo QT y Torsade de pointes en pacientes expuestos a sunitinib.

La prolongación del intervalo QT puede provocar un aumento del riesgo de arritmias ventriculares, incluyendo Torsade de pointes.

Sunitinib debe utilizarse con precaución en pacientes con historial conocido de prolongación del intervalo QT, en pacientes que están en tratamiento con antiarrítmicos, o con medicamentos que pueden prolongar el intervalo QT, o en pacientes con enfermedad cardiaca relevante preexistente, bradicardia o alteraciones electrolíticas. La administración concomitante de sunitinib con inhibidores potentes del CYP3A4 debe estar limitada por el posible incremento de las concentraciones plasmáticas de sunitinib.

Acontecimientos tromboembólicos venosos

Se notificaron acontecimientos tromboembólicos venosos relacionados con el tratamiento en pacientes que recibieron sunitinib, incluyendo trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar. En la vigilancia postcomercialización se han observado casos de embolismo pulmonar con desenlace mortal.

Acontecimientos tromboembólicos arteriales

Se han notificado casos de acontecimientos tromboembólicos arteriales (ATA), en ocasiones mortales, en pacientes tratados con sunitinib. Los acontecimientos más frecuentes fueron accidente cerebrovascular, accidente isquémico transitorio e infarto cerebral. Los factores de riesgo asociados con los ATA, aparte de la enfermedad maligna

Acta No. 13 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



subyacente y la edad ≥ 65 años, incluían hipertensión, diabetes mellitus y enfermedad trombo embólica previa.

Aneurismas y disecciones arteriales

El uso de inhibidores de la vía VEGF en pacientes con o sin hipertensión puede promover la formación de aneurismas y/o de disecciones arteriales. Antes de iniciar la administración de sunitinib, este riesgo se debe evaluar de forma cuidadosa en pacientes con factores de riesgo como la hipertensión o antecedentes de aneurisma.

Microangiopatía trombótica (MAT)

El diagnóstico de MAT, incluyendo púrpura trombótica trombocitopénica (PTT) y síndrome hemolítico urémico (SHU), en ocasiones con insuficiencia renal o desenlace mortal, se debe considerar en el caso de anemia hemolítica, trombocitopenia, fatiga, manifestaciones neurológicas variables, alteración renal y fiebre. El tratamiento con sunitinib se debe interrumpir en los pacientes que desarrollen MAT y se debe iniciar inmediatamente el tratamiento adecuado. Se ha observado que los efectos de MAT son reversibles tras la interrupción del tratamiento.

Alteraciones tiroideas

Se recomienda realizar la analítica basal de la función tiroidea en todos los pacientes. Aquellos pacientes con hipotiroidismo o hipertiroidismo pre-existente se deben tratar conforme a la práctica médica habitual antes de iniciar el tratamiento con sunitinib. Durante el tratamiento con sunitinib, se debe realizar una monitorización rutinaria de la función tiroidea cada 3 meses. Además, durante el tratamiento, los pacientes deben ser monitorizados estrechamente para detectar signos y síntomas de alteraciones tiroideas, y los pacientes que desarrollen cualquier signo y/o síntoma que sugiera alteración tiroidea se deben someter a análisis de la función tiroidea, tal y como esté clínicamente indicado. Los pacientes que desarrollen una alteración tiroidea deben ser tratados conforme a la práctica médica habitual.

Se ha observado que el hipotiroidismo se produce tanto de forma temprana como tardía durante el tratamiento con sunitinib.

Pancreatitis

Se observaron aumentos en la actividad de la lipasa y la amilasa séricas en pacientes con varios tumores sólidos que recibieron sunitinib. Los aumentos en la actividad de la lipasa

Acta No. 13 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



fueron transitorios y en general no se acompañaron de signos ni síntomas de pancreatitis en los sujetos con varios tumores sólidos.

Se han notificado casos de acontecimientos pancreáticos graves, algunos de ellos con desenlace mortal. Si se presentan síntomas de pancreatitis, los pacientes deben suspender el tratamiento con sunitinib y se les debe proporcionar soporte médico adecuado.

Hepatotoxicidad

Se ha observado hepatotoxicidad en pacientes tratados con sunitinib. Se observaron casos de insuficiencia hepática, algunos de ellos con resultado mortal, en <1% de los pacientes con tumores sólidos tratados con sunitinib. Se deben monitorizar las pruebas de función hepática (niveles de alanina transaminasa [ALT], aspartato transaminasa [AST], bilirrubina) antes del inicio del tratamiento, durante cada ciclo de tratamiento y cuando esté clínicamente indicado. Si aparecen signos o síntomas de insuficiencia hepática, se interrumpirá el tratamiento con sunitinib y se instaurarán las medidas de soporte adecuadas.

Función renal

Se han notificado casos de alteración renal, insuficiencia renal y/o insuficiencia renal aguda, en algunos casos con desenlace mortal.

Los factores de riesgo asociados a la alteración/insuficiencia renal en pacientes que reciben sunitinib incluyeron, además del CCR subyacente, edad avanzada, diabetes mellitus, insuficiencia renal subyacente, fallo cardíaco, hipertensión, sepsis, deshidratación/hipovolemia y rabdomiolisis.

En pacientes con proteinuria de moderada a severa, no se ha evaluado de manera sistemática la seguridad del tratamiento continuado con sunitinib.

Se han notificado casos de proteinuria y casos raros de síndrome nefrótico. Se recomienda realizar análisis de orina al inicio del tratamiento, realizando un seguimiento a los pacientes con el fin de detectar el desarrollo o empeoramiento de proteinuria.

En pacientes con síndrome nefrótico, se debe discontinuar el tratamiento con sunitinib.

Fístula

En caso de que se forme una fístula, se deberá interrumpir el tratamiento con sunitinib. Se dispone de información limitada del uso continuado de sunitinib en pacientes con fístula.

Acta No. 13 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Alteración de la cicatrización de heridas

Durante el tratamiento con sunitinib se han notificado casos de alteración en la cicatrización de heridas.

No se han realizado ensayos clínicos formales del efecto de sunitinib sobre la cicatrización de heridas.

Se recomienda la interrupción temporal del tratamiento con sunitinib como medida de precaución en pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos mayores. La experiencia clínica relativa al tiempo para el reinicio del tratamiento tras un procedimiento quirúrgico mayor es limitada. Por lo tanto, la decisión para reanudar el tratamiento con sunitinib después de un procedimiento quirúrgico mayor debe basarse en una evaluación clínica de la recuperación tras la cirugía.

Osteonecrosis del maxilar (ONM)

Se han notificado casos de ONM en pacientes tratados con Sunitinib. La mayoría de los casos fueron notificados en pacientes que habían recibido un tratamiento anterior o concomitante con bifosfonatos por vía intravenosa, para los cuales la ONM es un riesgo identificado. Por tanto, se debe tener precaución cuando se utilicen Sunitinib y bifosfonatos por vía intravenosa tanto de forma simultánea como secuencial.

Los procedimientos dentales invasivos también se han identificado como un factor de riesgo. Antes del tratamiento con Sunitinib, se debe considerar realizar un examen dental y los adecuados cuidados dentales preventivos. En pacientes que hayan recibido previamente o estén recibiendo bifosfonatos por vía intravenosa, se deben evitar, si es posible, los procedimientos dentales invasivos.

Hipersensibilidad/angioedema

Si aparece angioedema debido a hipersensibilidad, se deberá interrumpir el tratamiento con sunitinib y se instaurarán las medidas de soporte estándar.

Convulsiones

En los estudios clínicos con sunitinib y en la vigilancia postcomercialización se han notificado convulsiones. Los pacientes con convulsiones y signos/síntomas relacionados con el síndrome de leuco encefalopatía posterior reversible (SLPR), tales como hipertensión, dolor

Acta No. 13 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



de cabeza, disminución de la alerta, función mental alterada, y pérdida visual, incluyendo ceguera cortical, deben ser controlados mediante atención médica, que incluya el control de la hipertensión. Se recomienda la suspensión temporal de sunitinib; tras la resolución, el tratamiento puede ser reiniciado a criterio del facultativo.

Síndrome de lisis tumoral (SLT)

Se han observado casos de SLT, en ocasiones mortales, a una frecuencia rara en ensayos clínicos y se han notificado durante la vigilancia postcomercialización en pacientes tratados con sunitinib. Los factores de riesgo del SLT incluyen una mayor masa tumoral, insuficiencia renal crónica preexistente, oliguria, deshidratación, hipotensión y orina acidificada. Estos pacientes deben ser monitorizados cuidadosamente y tratados como esté clínicamente indicado, y se ha de considerar hidratación profiláctica.

Infecciones

Se han notificado infecciones graves, con o sin neutropenia, incluyendo algunas con desenlace mortal.

Se han notificado casos poco frecuentes de fascitis necrotizante, incluyendo del perineo, en ocasiones mortal. Debe interrumpirse el tratamiento con sunitinib a los pacientes que presenten fascitis necrotizante, y comenzarse de inmediato la administración de un tratamiento adecuado.

Hipoglucemia

Se han notificado disminuciones de la glucosa en sangre, en ocasiones clínicamente sintomáticas y que requirieron hospitalización por la pérdida de consciencia, durante el tratamiento con sunitinib. En caso de hipoglucemia sintomática, sunitinib se debe interrumpir temporalmente.

Se deben comprobar con regularidad los niveles de glucosa en sangre de los pacientes diabéticos, con el fin de valorar si es necesario ajustar la dosis del medicamento antidiabético para reducir al mínimo el riesgo de hipoglucemia.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más graves asociadas a sunitinib, algunas de ellas con desenlace mortal, son insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca, embolismo pulmonar, perforación

Acta No. 13 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



gastrointestinal y hemorragias (por ejemplo, hemorragia del tracto respiratorio, gastrointestinal, tumoral, del tracto urinario y cerebral). Las reacciones adversas más frecuentes de cualquier grado (experimentadas por los pacientes en los ensayos para registro de CCR, GIST y pNET) incluyeron: disminución del apetito, alteración del gusto, hipertensión, fatiga, alteraciones gastrointestinales (por ejemplo, diarrea, náuseas, estomatitis, dispepsia y vómitos), decoloración de la piel y síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar. Estos síntomas pueden disminuir a medida que el tratamiento continúa.

Durante el tratamiento se puede desarrollar hipotiroidismo. Entre las reacciones adversas más frecuentes se encuentran las alteraciones hematológicas (por ejemplo, neutropenia, trombocitopenia y anemia).

Otros acontecimientos mortales distintos a los anteriormente indicados que se consideraron como posiblemente relacionados con sunitinib incluyeron fallo multiorgánico, coagulación intravascular diseminada, hemorragia peritoneal, insuficiencia adrenal, neumotórax, shock y muerte súbita.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas que se notificaron en pacientes con GIST, CCRM y pNET en una base de datos agrupada de 7.115 pacientes, se listan a continuación, según la clasificación por órganos y sistemas, frecuencia y gravedad (NCI-CTCAE). También se incluyen las reacciones adversas postcomercialización identificadas en los estudios clínicos. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo 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).

Tabla 1. Reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos

Acta No. 13 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida
Infecciones e infestaciones		Infecciones víricas ^a Infecciones respiratorias ^{b,*} Abscesos ^{c,*} Infecciones por hongos ^d Infección del tracto urinario Infecciones Cutáneas ^e Sepsis ^{f,*}	Fascitis necrotizante [*] Infecciones Bacterianas ^g		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia Trombocitopenia Anemia Leucopenia	Linfopenia	Pancitopenia	Microangiopatía trombótica ^{h,*}	
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad	Angioedema	
Trastorno endocrinos	Hipotiroidismo		Hipertiroidismo	Tiroiditis	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución del apetito ⁱ	Deshidratación Hipoglucemia		Síndrome de lisis tumoral ^j	
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	Depresión			
Trastornos del sistema nervioso	Mareo Cefalea Alteración del gusto ⁱ	Neuropatía periférica Parestesia Hipoestesia	Hemorragia cerebral ^k Accidente cerebro vascular ^k	Síndrome de leuco encefalopatía posterior reversible ^k	

Acta No. 13 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

		Hiperestesia	Accidente isquémico transitorio		
Trastornos oculares		Edema periorbital Edema del párpado Aumento del lagrimeo			
Trastornos cardíacos		Isquemia de miocardio ^{*,†} Disminución de la fracción de eyección [†]	Insuficiencia cardíaca congestiva Infarto de miocardio ^{m,*,†} Insuficiencia cardíaca [*] Cardiomiopatía [*] Derrame pericárdico Intervalo QT del electrocardiograma prolongado	Insuficiencia ventricular izquierda [*] Torsade de pointes	
Trastornos vasculares	Hipertensión	Trombosis venosa profunda Sofocos Rubefacción	Hemorragia tumoral [*]		Aneurismas y disecciones arteriales [*]
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea Epistaxis Tos	Embolismo pulmonar [*] Derrame pleural [*] Hemoptisis Disnea de esfuerzo Dolor orofaríngeo ⁿ Congestión nasal Sequedad nasal	Hemorragia pulmonar [*] Insuficiencia Respiratoria [*]		
Trastornos gastrointestinales	Estomatitis ^o Dolor abdominal ^p Vómitos Diarrea	Enfermedad de reflujo gastroesofágico Disfagia Hemorragia Gastrointestinal [*]	Perforación gastrointestinal Pancreatitis Fístula anal Colitis ^r		

Acta No. 13 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

	Dispepsia Náuseas Estreñimiento	Esofagitis* Distensión abdominal Molestia abdominal Hemorragia rectal Sangrado gingival Ulceración de la boca Proctalgia Queilitis Hemorroides Glosodinia Dolor bucal Sequedad de boca Fiatulencia Molestias orales Eructos			
Trastornos hepatobiliares			Insuficiencia hepática* Colecistitis* Función hepática anormal	Hepatitis	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Cambio de color de la piel* Síndrome de Eritro disestesia palmoplantar Erupción* Cambio de coloración del pelo Sequedad de piel	Exfoliación de la piel Reacción cutánea* Eczema Ampollas Eritema Alopecia Acné Prurito Hiperpigmentación de la piel Lesión de la piel Hiperqueratosis		Eritema Multiforme* Síndrome de Stevens-Johnson* Pioderma gangrenoso Necrólisis epidérmica tóxica*	

Acta No. 13 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

		Dermatitis			
		Trastornos en las uñas*			
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor en las extremidades Artralgia Dolor de espalda	Dolor musculoesquelético Espasmos musculares Mialgia Debilidad muscular	Osteonecrosis mandibular Fístula*	Rabdomiólisis* Miopatía	
Trastornos renales y urinarios		Fallo renal* Insuficiencia renal aguda* Cromaturia Proteinuria	Hemorragia del tracto urinario	Síndrome nefrótico	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Inflamación de las mucosas Fatiga* Edema* Pirexia	Dolor torácico Dolor Enfermedad similar a la influenza Escalofríos	Alteración en la cicatrización		
Exploraciones complementarias		Disminución del peso Disminución del recuento de glóbulos blancos Lipasa elevada Recuento disminuido de plaquetas Disminución de la hemoglobina Amilasa elevada* Aumento de la aspartato aminotransferasa Aumento de la alanina aminotransferasa	Creatinina fosfoquinasa sanguínea elevada Aumento de la hormona estimulante de la tiroides en sangre		

Acta No. 13 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



		Aumento de la creatinina en sangre Aumento de la presión sanguínea Aumento del ácido úrico en sangre			
--	--	--	--	--	--

* Incluyendo acontecimientos mortales

Se han combinado los siguientes términos:

a Nasofaringitis y herpes oral.

b Bronquitis, infección del tracto respiratorio inferior, neumonía e infección del tracto respiratorio.

c Absceso, absceso en extremidad, absceso anal, absceso gingival, absceso hepático, absceso pancreático, absceso perineal, absceso perirrectal, absceso rectal, absceso subcutáneo y absceso dental.

d Candidiasis esofágica y candidiasis oral.

e Celulitis e infección cutánea.

f Sepsis y choque septicémico.

g Absceso abdominal, sepsis abdominal, diverticulitis y osteomielitis.

h Microangiopatía trombótica, púrpura trombocitopénica trombótica, síndrome urémico hemolítico.

i Apetito disminuido y anorexia.

j Disgeusia, ageusia y alteración del gusto.

k Síndrome coronario agudo, angina de pecho, angina inestable, oclusión de la arteria coronaria, e isquemia miocárdica.

l Fracción de eyección disminuida/anormal.

m Infarto agudo de miocardio, infarto de miocardio, infarto miocárdico silencioso.

n Dolor orofaríngeo y laringofaríngeo.

o Estomatitis y estomatitis aftosa.

p Dolor abdominal, dolor en la zona inferior del abdomen y dolor en la zona superior del abdomen.

q Perforación gastrointestinal y perforación intestinal.

r Colitis y colitis isquémica.

s Colecistitis y colecistitis acalculosa.

t Piel amarilla, cambio de color de la piel y trastorno de la pigmentación.

Acta No. 13 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



u Dermatitis psoriasiforme, erupción exfoliativa, erupción, erupción eritematosa, erupción folicular, erupción generalizada, erupción macular, erupción maculopapular, erupción papular y erupción prurítica.

v Reacción cutánea y trastorno de la piel.

w Trastorno de las uñas y cambio de color de las uñas.

x Fatiga y astenia.

y Edema facial, edema y edema periférico.

z Amilasa y aumento de amilasa.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Infecciones e infestaciones

Se han notificado casos de infección grave (con o sin neutropenia), incluyendo casos mortales. Se han notificado casos de fascitis necrotizante, incluyendo del perineo, en ocasiones mortal.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Se notificaron recuentos absolutos disminuidos de neutrófilos de intensidad de grado 3 y 4, respectivamente, en el 10% y 1,7% de los pacientes del estudio Fase 3 de GIST, en el 16% y 1,6% de los pacientes del estudio Fase 3 de CCRM, y en el 13% y 2,4% de los pacientes del estudio Fase 3 de pNET. Se comunicaron recuentos disminuidos de plaquetas de intensidad de grado 3 y 4, respectivamente, en el 3,7% y 0,4% de los pacientes del estudio Fase 3 de GIST, en el 8,2% y 1,1% de los pacientes del estudio Fase 3 de CCRM, y en el 3,7% y 1,2% de los pacientes del estudio Fase 3 de pNET.

En un estudio Fase 3 de GIST se notificaron acontecimientos hemorrágicos en el 18% de los pacientes tratados con sunitinib, en comparación con el 17% de los pacientes que recibieron placebo. De los pacientes con CCRM no tratado previamente que recibieron sunitinib, un 39% tuvo acontecimientos hemorrágicos en comparación con un 11% de los pacientes que recibieron interferón alfa (IFN-α).

Diecisiete (4,5%) pacientes en tratamiento con sunitinib frente a 5 pacientes (1,7%) que recibieron IFN-α presentaron acontecimientos hemorrágicos de grado 3 o superiores. De los pacientes que recibieron tratamiento con sunitinib para el CCRM resistente a citoquinas, un 26% presentaron hemorragias. Se notificaron acontecimientos hemorrágicos, excluyendo epistaxis, en el 21,7% de los pacientes que recibieron sunitinib en el estudio Fase 3 de pNET en comparación con el 9,85% de los pacientes que recibieron placebo.

Acta No. 13 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



En los ensayos clínicos, se notificó hemorragia tumoral en aproximadamente el 2% de los pacientes con GIST.

Trastornos del sistema inmunológico

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad incluyendo angioedema.

Trastornos endocrinos

Se notificó hipotiroidismo como una reacción adversa en 7 pacientes (4%) que recibieron sunitinib a lo largo de los 2 estudios de CCRM resistente a citoquinas; y en 61 pacientes (16%) del grupo sunitinib y en 3 pacientes (<1%) del grupo de IFN-a en el estudio de CCRM no tratado previamente. Adicionalmente, se notificaron elevaciones de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) en 4 pacientes (2%) con CCRM resistente a citoquinas. En total, en el 7% de la población con CCRM hubo evidencia clínica o analítica de hipotiroidismo durante el tratamiento. El hipotiroidismo adquirido se observó en el 6,2% de los pacientes con GIST del grupo de sunitinib frente al 1% grupo de placebo. En el estudio Fase 3 de pNET, se notificó hipotiroidismo en 6 pacientes (7,2%) que recibieron sunitinib y en 1 paciente (1,2%) tratado con placebo.

En dos estudios en pacientes con cáncer de mama se monitorizó la función tiroidea de manera prospectiva; Sutent no está aprobado para su uso en el cáncer de mama. En uno de los estudios se notificó hipotiroidismo en 15 (13,6%) pacientes tratados con sunitinib y en 3 (2,9%) pacientes tratados conforme a la práctica médica habitual. Se notificó un aumento de la TSH en sangre en 1 (0,9%) paciente tratado con sunitinib y en ninguno de los pacientes tratados conforme a la práctica médica habitual. No se notificó hipertiroidismo en ninguno de los pacientes tratados con sunitinib pero sí en 1 (1,0%) paciente tratado conforme a la práctica médica habitual. En el otro estudio notificó hipotiroidismo en un total de 31 (13%) pacientes tratados con sunitinib y en 2 (0,8%) tratados con capecitabina. Se notificó un aumento de la TSH en sangre en 12 (5,0%) pacientes tratados con sunitinib y en ninguno de los pacientes tratados con capecitabina. Se notificó hipertiroidismo en 4 (1,7%) pacientes tratados con sunitinib y en ninguno de los pacientes tratados con capecitabina. Se notificó disminución de la TSH en sangre en 3 (1,3%) pacientes tratados con sunitinib y en ninguno de los pacientes tratados con capecitabina. Se observó un aumento de T4 en 2 (0,8%) pacientes tratados con sunitinib y en 1 (0,4%) paciente tratado con capecitabina. Se notificó un aumento de T3 en 1 (0,8%) paciente tratado con sunitinib y en ninguno de los pacientes tratados con capecitabina. Todos los acontecimientos tiroideos notificados fueron de grado 1-2.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Acta No. 13 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



En pacientes con pNET se notificó una incidencia más alta de acontecimientos de hipoglucemia en comparación con CCRM y GIST. Sin embargo, la mayoría de estos acontecimientos adversos observados en ensayos clínicos no se consideraron relacionados con el tratamiento en estudio.

Trastornos del sistema nervioso

En los estudios clínicos con sunitinib y en la vigilancia postcomercialización, se han notificado pocos casos (<1%), algunos mortales, de sujetos con convulsiones y evidencia radiológica del SLPR. observado convulsiones en pacientes con o sin evidencia radiológica de metástasis en el cerebro.

Trastornos cardíacos

En los ensayos clínicos, se notificaron disminuciones en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) de $\approx 20\%$ y por debajo del límite inferior de la normalidad en aproximadamente $\approx 2\%$ de los pacientes con GIST tratados con sunitinib, en el 4% de los pacientes con CCRM resistente a citoquinas y en el 2% de los pacientes con GIST tratados con placebo. No parece que estas disminuciones en la FEVI hayan sido progresivas y, en bastantes ocasiones, mejoraron durante la continuación del tratamiento. En el estudio de CCRM no tratado previamente, el 27% de los pacientes tratados con sunitinib y el 15% de los tratados con IFN- α tuvieron unos valores de FEVI por debajo del límite inferior de la normalidad. A 2 pacientes (<1%) que recibieron sunitinib se les diagnosticó insuficiencia cardíaca congestiva (ICC).

En pacientes con GIST, se notificó 'insuficiencia cardíaca', 'insuficiencia cardíaca congestiva' o 'insuficiencia ventricular izquierda' en el 1,2% de los pacientes tratados con sunitinib y en el 1% de los pacientes tratados con placebo. En el estudio pivotal Fase 3 de GIST (N = 312), se notificaron reacciones cardíacas mortales relacionadas con el tratamiento en el 1% de los pacientes de cada grupo de estudio (es decir, tanto en el grupo de sunitinib como en el grupo de placebo). En un estudio Fase 2 en pacientes con CCRM resistente a citoquinas, el 0,9% de los pacientes experimentaron infarto de miocardio mortal relacionado con el tratamiento, y en el estudio Fase 3 en pacientes con CCRM que no habían recibido tratamiento previo, el 0,6% de los pacientes del grupo de IFN- α y el 0% de los pacientes del grupo de sunitinib presentaron acontecimientos cardíacos mortales. En el estudio Fase 3 de pNET, 1 paciente (1%) que recibió sunitinib experimentó una insuficiencia cardíaca mortal relacionada con el tratamiento.

Trastornos vasculares

Hipertensión

Acta No. 13 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



La hipertensión fue una reacción adversa muy frecuente notificada en los ensayos clínicos. En aproximadamente el 2,7% de los pacientes que experimentaron hipertensión se redujo la dosis de sunitinib o su administración se suspendió temporalmente. No se interrumpió el tratamiento con sunitinib de forma permanente en ninguno de estos pacientes. En el 4,7% de los pacientes con tumores sólidos se notificó hipertensión grave (>200 mmHg sistólica o 110 mmHg diastólica). Se notificó hipertensión en aproximadamente el 33,9% de los pacientes que recibieron sunitinib para el CCRM no tratado previamente frente al 3,6% de los pacientes que recibieron IFN- α . Se notificó hipertensión grave en el 12% de los pacientes sin tratamiento previo que recibieron sunitinib y en $<1\%$ de los pacientes con IFN- α . Se notificó hipertensión en el 26,5% de los pacientes que recibieron sunitinib en un estudio Fase 3 de pNET, en comparación con el 4,9% de los pacientes que recibieron placebo. Se notificó hipertensión grave en el 10% de los pacientes con pNET del grupo de sunitinib y en el 3% de los pacientes del grupo de placebo.

Acontecimientos tromboembólicos venosos

Se notificaron acontecimientos tromboembólicos venosos relacionados con el tratamiento en aproximadamente el 1,0% de los pacientes con tumores sólidos que recibieron sunitinib en los ensayos clínicos, incluyendo GIST y CCRM.

Siete pacientes (3%) del grupo de sunitinib y ninguno del grupo de placebo en el estudio Fase 3 de GIST experimentaron acontecimientos tromboembólicos venosos; 5 de los 7 sufrieron trombosis venosa profunda (TVP) de grado 3, y 2 de grado 1 o 2. Cuatro de estos 7 pacientes con GIST discontinuaron el tratamiento tras la primera observación de TVP.

Trece pacientes (3%) en tratamiento con sunitinib en el estudio Fase 3 de CCRM no tratado previamente y 4 pacientes (2%) en los 2 estudios de CCRM resistente a citoquinas notificaron acontecimientos tromboembólicos venosos. Nueve de estos pacientes sufrieron embolismos pulmonares; 1 de grado 2 y 8 de grado 4. Ocho de estos pacientes tuvieron TVP; 1 de grado 1, 2 de grado 2, 4 de grado 3 y 1 de grado 4. Uno de los pacientes con embolismo pulmonar del estudio de CCRM resistente a citoquinas interrumpió la dosis.

En los pacientes con CCRM no tratado previamente que recibieron IFN α , hubo 6 (2%) acontecimientos tromboembólicos venosos; 1 paciente ($<1\%$) experimentó una TVP de grado 3 y 5 pacientes (1%) sufrieron embolismos pulmonares, todos de grado 4.

En el estudio Fase 3 de pNET se notificaron acontecimientos tromboembólicos venosos en 1 (1,2%) paciente del grupo de sunitinib y en 5 (6,1%) pacientes del grupo de placebo. Dos de los pacientes que recibieron placebo presentaron TVP, 1 de grado 2 y el otro de grado 3.

Acta No. 13 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



No se notificó ningún caso con un desenlace mortal en los estudios para registro de GIST, CCRM y pNET. Se han observado casos con desenlace mortal en la vigilancia postcomercialización.

Se observaron casos de embolismo pulmonar en aproximadamente el 3,1% de los pacientes con GIST y en aproximadamente el 1,2% de los pacientes con CCRM, que recibieron sunitinib en los estudios Fase 3.

No se notificó ningún embolismo pulmonar en pacientes con pNET que recibieron sunitinib en el estudio Fase 3. Se han observado casos raros con desenlace mortal en la vigilancia postcomercialización.

Los pacientes que presentaron embolismo pulmonar en los 12 meses previos fueron excluidos de los ensayos clínicos de sunitinib. En los pacientes que recibieron sunitinib en los estudios de registro Fase 3, se notificaron acontecimientos pulmonares (es decir, disnea, derrame pleural, embolismo pulmonar o edema pulmonar) en aproximadamente el 17,8% de los pacientes con GIST, en aproximadamente el 26,7% de los pacientes con CCRM y en el 12% de los pacientes con pNET.

Aproximadamente el 22,2% de pacientes con tumores sólidos, incluyendo GIST y CCRM, que recibieron sunitinib en los ensayos clínicos experimentaron acontecimientos pulmonares.

Trastornos gastrointestinales

Se han observado con poca frecuencia (<1%) casos de pancreatitis en pacientes que recibían sunitinib para GIST o CCRM. No se ha notificado pancreatitis relacionada con el tratamiento en el estudio Fase 3 de pNET.

Se ha notificado hemorragia gastrointestinal mortal en el 0,98% de los pacientes que recibieron placebo en el ensayo Fase 3 de GIST.

Trastornos hepato biliares

Se ha notificado disfunción hepática que puede incluir anomalías en las pruebas de función hepática, hepatitis o insuficiencia hepática.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Se han notificado casos de pioderma gangrenoso, generalmente reversible tras el cese del tratamiento con sunitinib.

Acta No. 13 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Se han notificado casos de miopatía y/o rabdomiolisis, algunos con insuficiencia renal aguda. El tratamiento de pacientes con signos o síntomas de toxicidad muscular debe hacerse de acuerdo a la práctica médica habitual.

Se han notificado casos de formación de fístulas algunas veces asociados con necrosis y regresión del tumor, en algunos casos con desenlace mortal.

Se han notificado casos de ONM en pacientes tratados con Sutent, la mayor parte de los cuales ocurrieron en pacientes que tenían factores de riesgo identificados para la ONM, en particular, la exposición a bifosfonatos por vía intravenosa y/o antecedentes de enfermedad dental con necesidad de procedimientos dentales invasivos.

Exploraciones complementarias

Los datos de ensayos preclínicos (in vitro e in vivo), a dosis más altas que la dosis recomendada en humanos, indican que sunitinib puede inhibir el proceso de repolarización del potencial de acción cardíaco (p. ej., prolongación del intervalo QT).

Se han notificado incrementos en el intervalo QTc por encima de 500 msec en un 0,5% y cambios con respecto a los niveles basales por encima de 60 msec en un 1,1% de los 450 pacientes con tumores sólidos; ambos parámetros se consideran cambios potencialmente significativos. A aproximadamente el doble de la concentración terapéutica, se ha observado que sunitinib prolonga el intervalo QTcF (intervalo QT corregido según Fridericia).

Se estudió la prolongación del intervalo QTc en un ensayo con 24 pacientes, de edades comprendidas entre 20 y 87 años, con tumores avanzados. Los resultados de este estudio demostraron que sunitinib tenía un efecto en el intervalo QTc (definido como el cambio medio ajustado a placebo de >10 msec con un límite superior del intervalo de confianza [IC] del 90% >15 msec) a una concentración terapéutica (día 3) utilizando el método de corrección del primer día, y a una concentración superior a la terapéutica (día 9) utilizando ambos métodos de corrección inicial. Ningún paciente tuvo un intervalo de QTc >500 msec. Aunque el día 3 se observó un efecto en el intervalo QTcF 24 horas después de la administración de la dosis (es decir, a la concentración plasmática esperada tras la administración de la dosis inicial recomendada de 50 mg) aplicando el método de corrección del primer día, la importancia clínica de este hallazgo no está clara.

Utilizando una serie completa de evaluaciones del ECG a tiempos mayores o iguales de exposición terapéutica, se observó que ninguno de los pacientes en el grupo por intención

Acta No. 13 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



de tratar (ITT) o evaluable desarrolló prolongaciones del intervalo QTc consideradas como “graves” (es decir, de grado 3 o superior según los criterios comunes de terminología para acontecimientos adversos [CTCAE] versión 3.0).

A concentraciones plasmáticas terapéuticas, el cambio medio máximo del intervalo QTcF (corrección de Fridericia) con respecto al nivel basal fue de 9 mseg (IC del 90%: 15,1 mseg). A aproximadamente el doble de la concentración terapéutica, el cambio máximo del intervalo QTcF con respecto al nivel basal fue de 15,4 mseg (IC del 90%: 22,4 mseg). Tras administrar moxifloxacino como control positivo (400 mg), se observó un cambio medio máximo del intervalo QTcF de 5,6 mseg con respecto al nivel basal. Ningún individuo experimentó un incremento en el intervalo QTc mayor de grado 2 (CTCAE versión 3.0)

Seguridad a largo plazo en CCRM

La seguridad a largo plazo de sunitinib en pacientes con CCRM se analizó a través de 9 estudios clínicos completados y llevados a cabo en el tratamiento en primera línea de 5.739 pacientes resistentes a bevacizumab y a citoquinas, de los cuales 807 (14%) estuvieron en tratamiento desde = 2 años hasta 6 años. En los 807 pacientes que recibieron tratamiento con sunitinib a largo plazo, la mayoría de los acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento se produjeron inicialmente entre los primeros 6 meses y 1 año, y se mantuvieron estables o su frecuencia disminuyó con el tiempo, con la excepción del hipotiroidismo, que aumentó de manera gradual con el tiempo, apareciendo casos nuevos a lo largo del periodo de 6 años. El tratamiento prolongado con sunitinib no se relacionó con nuevos tipos de acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento.

Población pediátrica

El perfil de seguridad de sunitinib procede de un estudio Fase 1 de escalado de dosis, un estudio Fase 2 abierto, un estudio Fase 1/2 de un solo brazo y de publicaciones, tal y como se explica a continuación.

Se realizó un estudio Fase 1 de escalado de dosis con sunitinib oral en 35 pacientes, incluidos 30 pacientes pediátricos (de 3 a 17 años de edad) y 5 pacientes adultos jóvenes (de 18 a 21 años de edad) con tumores sólidos refractarios, la mayoría de los cuales tenían un diagnóstico primario de tumor cerebral. Todos los participantes del estudio experimentaron reacciones adversas; la mayor parte de éstas fueron graves (grado de toxicidad =3) e incluyeron cardiotoxicidad. Las reacciones adversas más frecuentes fueron toxicidad gastrointestinal, neutropenia, fatiga y aumento de la ALT.

El riesgo de reacciones adversas cardíacas pareció ser mayor en los pacientes pediátricos tratados previamente con radiación cardíaca o antraciclinas en comparación con aquellos

Acta No. 13 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



pacientes pediátricos sin exposición previa. La dosis máxima tolerada (DMT) se estableció en estos pacientes pediátricos sin tratamiento previo con antraciclinas o radiación cardiaca. Se realizó un estudio Fase 2 abierto en 29 pacientes, incluidos 27 pacientes pediátricos (de 3 a 16 años de edad) y 2 pacientes adultos jóvenes (de 18 a 19 años de edad) con glioma de alto grado (GAG) recurrente/progresivo/refractario o ependimoma. No hubo reacciones adversas de grado 5 en ninguno de los grupos. Los acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento más frecuentes (= 10%) fueron disminución del recuento de neutrófilos (6 [20,7%] pacientes) y hemorragia intracraneal (3 [10,3%] pacientes).

Se realizó un estudio Fase 1/2 de un solo brazo en 6 pacientes pediátricos (de 13 a 16 años de edad) con GIST avanzado no resecable. Las reacciones adversas más frecuentes fueron diarrea, náuseas, disminución del recuento de glóbulos blancos, neutropenia y cefalea, cada una de ellas en 3 pacientes (50,0%), principalmente con una gravedad de grado 1 o 2. Cuatro de cada 6 pacientes (66,7%) experimentaron acontecimientos adversos de grado 3 o 4 relacionados con el tratamiento (hipofosfatemia, neutropenia y trombocitopenia de grado 3 en 1 paciente y neutropenia de grado 4 en 1 paciente). No se notificaron reacciones adversas graves (RAG) ni reacciones adversas de grado 5 en este estudio. Tanto en el estudio clínico como en las publicaciones, el perfil de seguridad estuvo en consonancia con el perfil de seguridad conocido en adultos.

Interacciones:

Medicamentos que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de sunitinib

Efecto de los inhibidores del CYP3A4

En voluntarios sanos, la administración concomitante de una única dosis de sunitinib con el potente inhibidor de CYP3A4, ketoconazol, ocasionó un aumento del 49% y del 51% en los valores de concentración máxima (C_{max}) y del área bajo la curva (AUC_{0-∞}) del combinado [sunitinib+metabolito principal], respectivamente.

La administración de sunitinib con inhibidores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, ritonavir, itraconazol, eritromicina, claritromicina, zumo de pomelo) puede aumentar las concentraciones de sunitinib.

Por tanto, se debe evitar la combinación con inhibidores del CYP3A4 o considerar la elección de una medicación concomitante alternativa que tenga nulo o mínimo potencial para inhibir el CYP3A4.

Acta No. 13 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Si esto no es posible, puede que sea necesario reducir la dosis de Sutent hasta un mínimo de 37,5 mg al día en el caso de GIST y CCRM o de 25 mg al día para pNET, basándose en la cuidadosa monitorización de la tolerabilidad.

Efecto de los inhibidores de la proteína de resistencia al cáncer de mama (PRCM)

Se dispone de datos clínicos limitados sobre la interacción entre sunitinib y los inhibidores de la PRCM y no se puede excluir la posibilidad de una interacción entre sunitinib y otros inhibidores de la PRCM.

Medicamentos que pueden reducir las concentraciones plasmáticas de sunitinib

Efecto de los inductores del CYP3A4

En voluntarios sanos, la administración concomitante de una única dosis de sunitinib con el inductor del CYP3A4, rifampicina, ocasionó una disminución del 23% y del 46% en los valores de C_{max} y AUC_{0-∞}, del combinado [sunitinib + metabolito principal], respectivamente. La administración de sunitinib con inductores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, dexametasona, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, fenobarbital o plantas medicinales conteniendo Hierba de San Juan/*Hypericum perforatum*) puede reducir las concentraciones de sunitinib. Por tanto, se debe evitar la combinación con inductores del CYP3A4 o considerar la elección de una medicación concomitante alternativa que tenga nulo o mínimo potencial inductor del CYP3A4. Si esto no es posible, puede que sea necesario aumentar la dosis de Sutent con incrementos de 12,5 mg (hasta 87,5 mg al día en el caso de GIST y CCRM o de 62,5 mg al día para pNET), basándose en una cuidadosa monitorización de la tolerabilidad.

Vía de administración: Oral

Dosificación y grupo etario:

El tratamiento con Sunitinib debe ser iniciado por un médico con experiencia en la administración de agentes anticancerosos.

Posología

En el caso de GIST y CCRM, la dosis recomendada de Sunitinib es de 50 mg por vía oral una vez al día, durante un periodo de 4 semanas consecutivas, seguido por un periodo de 2 semanas de descanso (régimen 4/2) para completar un ciclo de 6 semanas.

Acta No. 13 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



En el caso de pNET, la dosis recomendada de Sunitinib es de 37,5 mg por vía oral una vez al día, sin periodo de descanso programado.

Ajustes de dosis

Seguridad y tolerabilidad

En el caso de GIST y CCRM, se pueden aplicar modificaciones de la dosis con variaciones de 12,5 mg en base a la seguridad y la tolerabilidad individual. La dosis diaria no debe exceder de 75 mg ni estar por debajo de 25 mg.

En el caso de pNET, se pueden aplicar modificaciones de la dosis con variaciones de 12,5 mg en base a la seguridad y la tolerabilidad individual. La dosis máxima administrada en el estudio Fase 3 de pNET fue de 50 mg al día.

Puede ser necesario interrumpir la administración según la seguridad y la tolerabilidad individual.

Inhibidores/inductores del CYP3A4

La administración concomitante de sunitinib con inductores potentes del CYP3A4 como rifampicina, debe evitarse. Si esto no es posible, puede que sea necesario aumentar las dosis de sunitinib en tramos de 12,5 mg (hasta 87,5 mg al día en el caso de GIST y CCRM o de 62,5 mg al día para pNET) basándose en una cuidadosa monitorización de la tolerabilidad.

La administración concomitante de sunitinib con inhibidores potentes del CYP3A4, como el ketoconazol, debe evitarse. Si esto no es posible, puede que sea necesario reducir las dosis de sunitinib hasta un mínimo de 37,5 mg al día en el caso de GIST y CCRM o de 25 mg al día para pNET, basándose en una cuidadosa monitorización de la tolerabilidad.

Se debe considerar la elección de un medicamento alternativo para administración concomitante que no tenga o con un potencial mínimo para inducir o inhibir el CYP3A4.

Poblaciones especiales

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de Sunitinib en pacientes por debajo de 18 años de edad.

Pacientes de edad avanzada

Acta No. 13 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Aproximadamente un tercio de los pacientes en los estudios clínicos que recibieron sunitinib tenían 65 o más años de edad. No se observaron diferencias significativas ni en seguridad ni en eficacia entre los pacientes más jóvenes y los más mayores.

Insuficiencia hepática

No es necesario realizar un ajuste de dosis inicial cuando se administra sunitinib a pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (Child- Pugh Clases A y B). Sunitinib no ha sido estudiado en sujetos con alteración hepática severa (Child-Pugh Clase C) y por lo tanto, no se puede recomendar su uso en pacientes con alteración hepática severa.

Insuficiencia renal

No es necesario realizar ajuste de la dosis inicial cuando se administra sunitinib a pacientes con insuficiencia renal (leve-grave) o con enfermedad renal terminal en hemodiálisis. Los ajustes de dosis posteriores se deben realizar en función de la seguridad y tolerabilidad individual.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia con fines de obtención de registro sanitario nuevo:

- Evaluación farmacológica de nuevo producto
- Inserto allegado mediante radicado No. 20211082896
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 20211082896

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

1. Allegar la respuesta a los requerimientos del acta 14 de 2021, numeral 3.1.7.5:

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

Proporcionalidad de dosis:

- ***Allegar los certificados de calidad de cada lote usado en los perfiles.***
- ***Allegar la validación de la metodología analítica, para cada uno de los pHs establecidos en la Resolución 1124 de 2016 (pH 1,2, 4,5, 6,8***

Acta No. 13 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



y control de calidad) incluyendo los datos primarios, el protocolo y los respectivos soportes instrumentales (mínimo 20%). Se aclara que la validación y los perfiles de disolución deben ser realizados en el mismo centro que debe estar reconocido por una de las agencias del artículo 5 de la Resolución 1124 de 2016. Así mismo las condiciones instrumentales, ambientales, etc, deben ser las mismas, de lo contrario debe allegar la transferencia de tecnología.

Estudio con comidas:

- **Allegar los resultados para el parámetro AUC 0-inf.**
- **Dado que en el formato de presentación y evaluación de estudios de Biodisponibilidad (BD) y Bioequivalencia (BE) el interesado afirma que el producto se comercializa en Austria, Alemania, Chipre, Italia y Reino Unido, se solicita adjuntar CVL o CPP proveniente de alguno de estos países.**

3.1.6 Evaluación farmacológica de nueva concentración

3.1.6.1 KOMENCY® ESCITALOPRAM 15 MG TABLETA RECUBIERTA

Expediente : 20193641
Radicado : 20201227766
Fecha : 02/12/2020
Interesado : EUROFARMA COLOMBIA S.A.S

Composición:

Cada tableta contiene oxalato de escitalopram equivalente a 15 mg de escitalopram

Forma farmacéutica: Tableta Recubierta

Indicaciones

Tratamiento del trastorno depresivo mayor y de mantenimiento para evitar la recaída.
Tratamiento de los trastornos de angustia (ataque de pánico) con o sin agorafobia.
Tratamiento de la fobia social. Tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada.
Tratamiento del trastorno obsesivo-compulsivo (TOC).

Contraindicaciones

Embarazo y lactancia.
Menores de 18 años.

Acta No. 13 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes.

Tratamiento concomitante con inhibidores de la MAO (IMAO).

Ansiedad paradójica.

El tratamiento debe ser interrumpido en pacientes que desarrollen convulsiones.

Se debe utilizar con precaución en pacientes con antecedentes de manía / hipomanía.

Puede alterar el control glucémico en pacientes con diabetes.

Puede aumentar el riesgo de suicidio durante la primera semana de tratamiento.

La administración concomitante con remedios herbales que contengan hypericum perforatum puede aumentar la incidencia de reacciones adversas.

La dosis debe reducirse gradualmente durante un periodo de una o dos semanas para evitar posibles reacciones de supresión

Precauciones y Advertencias

Empeoramiento clínico/riesgo de suicidio:

vigile el empeoramiento clínico, la suicidalidad y el cambio inusual del comportamiento durante los primeros meses del tratamiento o cuando se cambie la dosis.

Síndrome serotoninérgico o reacciones semejantes al síndrome neuroléptico maligno (SNM): manéjese con discontinuación inmediata y continúe vigilando.

Descontinuación del tratamiento del escitalopram:

Se recomienda una reducción gradual en lugar del cese abrupto cuando sea posible.

Convulsiones:

Prescríbase con cuidado a pacientes con historia de convulsiones.

Activación de la manía/hipomanía: utilícese con cautela en pacientes con historia de manía.

Hiponatremia: puede ocurrir en asociación con SIAHD.

Sangrado anormal:

Utilícese con precaución con el empleo concomitante con antiinflamatorios no esteroideos (AINE), ácido acetilsalicílico, warfarina y otros fármacos que afectan la coagulación.

Interferencia con el desempeño cognitivo y motor:

Opere maquinarias con precaución.

Uso en pacientes con enfermedades concomitantes:

Utilícese con precaución en pacientes con enfermedades o afecciones que producen

Acta No. 13 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



respuestas alteradas del metabolismo o hemodinámicas.

Escitalopram puede producir prolongación del intervalo QT y torsade de pointes.

Escitalopram no debe utilizarse en pacientes con síndrome congénito de QT largo. Los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, bradiarritmias, predisposición a hipopotasemia o hipomagnesemia debido a una enfermedad concomitante o drogas, están en mayor riesgo de desarrollar torsade de pointes.

La hipopotasemia e hipomagnesemia deben corregirse antes de la administración de escitalopram. Los electrolitos deben ser controlados clínicamente. Considere la posibilidad de electrocardiogramas más frecuentes (ECG) de seguimiento en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, bradiarritmias, o pacientes sobre los medicamentos concomitantes que prolonguen el intervalo QT.

Posible interacción con cocaína.

- Incremento del riesgo de presentar síndrome serotoninérgico con el uso concomitante con drogas ilegales como cocaína.
- Los pacientes deben informar al profesional de la salud si se presentan al menos tres de los siguientes síntomas: agitación, cambios del estado mental (confusión, hipomanía), temblor, diarrea y fiebre. - se debe vigilar si el paciente presenta al menos tres de los siguientes síntomas: agitación, cambios del estado mental (confusión, hipomanía), mioclonía, temblor, hiperreflexia, ataxia, diarrea y fiebre.

Reacciones adversas

Las reacciones adversas son más frecuentes durante la primera o segunda semana de tratamiento y generalmente disminuyen en intensidad y frecuencia con el tratamiento continuado.

Las reacciones adversas que se sabe que están relacionadas con los ISRS y que se han notificado para escitalopram tanto en estudios clínicos controlados con placebo como en informes de acontecimientos espontáneos después de la comercialización del medicamento, se enumeran a continuación, por sistema de clasificación de órganos y frecuencia.

Las frecuencias se tomaron de estudios clínicos; no se corrigen con placebo. Las frecuencias se definieron como: muy frecuentes ($> 1/10$), frecuentes ($> 1/100$ a $\leq 1/10$), poco frecuentes ($> 1/1.000$ a $\leq 1/100$), raras ($> 1/10.000$ a $\leq 1/1.000$), muy raras ($\leq 1/10.000$), desconocido (no se puede estimar con los datos actuales).

Acta No. 13 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

	Muy común	Común	No común	Raro:	Desconocido
Trastornos de la sangre linfática					Trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunológico				Reacción anafiláctica	
Trastornos endocrinos					Secreción inadecuada de hormona antidiurética.
Trastornos del metabolismo y la nutrición		Disminución del apetito, aumento del apetito, aumento de peso	Pérdida de peso		Hiponatremia, anorexia ¹
Trastornos psiquiátricos		Ansiedad, inquietud, sueños anormales, disminución de la libido, anorgasmia femenina	Brucismo, agitación, irritabilidad, ataques de pánico, estado de confusión.	Agresividad de despersonalización, alucinaciones	Manía, ideación suicida, comportamiento suicida ²
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	Insomnio, somnolencia, mareos, parestias, temblores.	Cambios en el gusto y el sueño, síncope	Síndrome serotoninérgico	Discinesia, trastornos del movimiento, convulsiones, agitación psicomotora / acatisia ³
Trastornos de la vista			Midriasis, trastornos visuales		
Trastornos auditivos			Tinnitus		
Trastornos cardíacos			Taquicardia	Bradicardia	Intervalo QT prolongado en el ECG, arritmia ventricular incluyendo Torsades des Pointes
Trastornos vasculares					Hipotensión ortostática
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales		Sinusitis, bostezo	Epistaxis		
Trastornos gastrointestinales	Nausea	Diarea, estreñimiento, vómitos, sequedad de boca	Sangrado gastrointestinal (incluye hemorragia directa)		

Acta No. 13 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Trastornos hepatobiliares					Hepatitis, cambios en las pruebas de función hepática.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Aumento de la sudoración	Urticaria, alopecia, eritema (erupción), picazón		Equimosis, angioedemas
Trastornos de los tejidos musculoesqueléticos y conectivos		Artralgia, mialgia			
Trastornos renales y urinarios					Retención urinaria
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		Hombres: trastornos de la eyaculación e impotencia	Mujeres: metrorragia, menorragia		Galactorrea Hombres: priapismo
Trastornos generales y problemas en el lugar de administración		Fatiga, pirexia	Edema		

1. Estos eventos se han informado para la clase terapéutica de ISRS.
2. Se notificaron casos de ideación suicida y comportamientos suicidas durante el tratamiento con escitalopram o poco después de la interrupción del tratamiento.

Extensión del intervalo QT

Se han notificado casos de prolongación del intervalo QT y arritmia ventricular, que incluye Torsades de Pointes, durante el período de comercialización, predominantemente en pacientes del sexo femenino, con hipopotasemia o con prolongación del intervalo QT preexistente causada por otras enfermedades cardíacas.

Efectos de Clase

Los estudios epidemiológicos, realizados principalmente en pacientes de 50 años o más, muestran un mayor riesgo de fracturas óseas en pacientes tratados con ISRS y ADT (antidepresivo tricíclico). Se desconoce el mecanismo que conduce a este riesgo.

Síntomas de interrupción observados cuando se suspende el tratamiento

Es común que la interrupción de ISRS / IRSN (particularmente cuando sea abrupta) cause síntomas de interrupción. Mareos, cambios sensoriales (incluye parestesia y sensación de descargas eléctricas), cambios de sueño (incluye insomnio y sueños vívidos), agitación o ansiedad, náuseas y / o vómitos, temblores, confusión, sudoración profusa, dolor de

Acta No. 13 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



cabeza, diarrea, palpitaciones, inestabilidad emocional, la irritabilidad y los cambios visuales son las reacciones relatadas con mayor frecuencia.

Generalmente, estos eventos son de intensidad leve a moderada y autolimitados; sin embargo, en algunos pacientes pueden ser graves y / o prolongados. Cuando el tratamiento con escitalopram ya no sea necesario, se recomienda interrumpirlo gradualmente, con reducción progresiva de la dosis.

Notificación de sospecha de evento adverso

Es importante la notificación de sospechas de eventos adversos de medicamentos después de la aprobación. Permite un seguimiento continuo del balance beneficio / riesgo de la medicación. Los profesionales de la salud deben informar cualquier sospecha de eventos adversos a través del Sistema de notificación de vigilancia de la salud, como se describe a continuación:

Interacciones

Combinaciones contraindicadas:

Inhibidores irreversibles no selectivos de la mao (monoaminoxidasa)

Se han notificado casos de reacciones graves en pacientes que utilizan un isrs combinado con un inhibidor irreversible de la monoaminoxidasa (IMAO) no selectivo, y en pacientes que han interrumpido recientemente el tratamiento con ISRS y han iniciado el tratamiento con IMAO en algunos casos, los pacientes desarrollaron síndrome serotoninérgico.

Escitalopram está contraindicado en combinación con imao irreversibles no selectivos. comience a usar escitalopram 14 días después de suspender el tratamiento con un imao irreversible. inicie el tratamiento con un imao irreversible no selectivo al menos 7 días después de interrumpir el tratamiento con escitalopram.

Pimozida

La coadministración de una dosis única de 2 mg de pimozida a sujetos tratados con citalopram racémico (40 mg / día por 11 días) provocó un aumento de la asc y la cmax de pimozida, aunque no de forma constante durante todo el estudio. La coadministración de pimozida y citalopram resultó en un aumento significativo en el intervalo qtc de aproximadamente 10 ms. debido a la interacción observada con una dosis baja de pimozida, la administración concomitante de escitalopram y pimozida está contraindicada.

Inhibidor selectivo reversible de MAO-A (moclobemida)

Debido al riesgo de síndrome serotoninérgico, la combinación de escitalopram con inhibidores de la MAO-A, como la moclobemida, está contraindicada. Si la combinación se

Acta No. 13 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



considera necesaria, se debe iniciar con la dosis mínima recomendada y se debe fortalecer el seguimiento clínico.

Inhibidor reversible no selectivo de la mao (linezolid)

El antibiótico linezolid es un inhibidor de la MAO no selectivo reversible y no debe administrarse a pacientes en tratamiento con escitalopram. Si la combinación se considera necesaria, se debe iniciar con la dosis mínima recomendada y bajo seguimiento clínico

Inhibidor selectivo irreversible de MAO-B (selegilina)

En combinación con selegilina (inhibidor irreversible de la MAO-B), se recomienda precaución debido al riesgo de síndrome serotoninérgico. Se coadministraron con seguridad dosis de selegilina de hasta 10 mg diarios en asociación con escitalopram.

Extensión del intervalo QT

No se han realizado estudios farmacodinámicos y farmacocinéticos entre escitalopram y otros medicamentos que prolongan el intervalo QT. Sin embargo, no se puede descartar un efecto aditivo entre estos medicamentos y el citalopram. Por tanto, la administración concomitante de citalopram y fármacos que prolongan el intervalo QT, como antiarrítmicos de clase IA y III, antipsicóticos (por ej., Derivados de fenotiazina, pimozida y haloperidol), antidepresivos tricíclicos, algunos agentes antimicrobianos (por ej., Esparfloxacino, moxifloxacino, Eritromicina, pentamidina y antimaláricos intravenosos, en particular halofantrina), algunos antihistamínicos (astemizol y mizolastina), entre otros, están contraindicados.

COMBINACIONES QUE REQUIEREN PRECAUCIÓN CUANDO SE UTILIZAN:

Medicamentos de acción serotoninérgica

La administración concomitante con otros fármacos serotoninérgicos (p. Ej., Tramadol, sumatriptán) puede provocar la aparición del síndrome serotoninérgico.

Medicamentos que reducen el umbral convulsivo

Los ISRS pueden reducir el umbral de convulsiones. Se recomienda precaución al usar escitalopram y otros medicamentos capaces de reducir el umbral convulsivo [por ejemplo, antidepresivos (tricíclicos), neurolépticos (fenotiazinas, tioxantenos y butirofenonas), mefloquina, bupropión y tramadol].

Litio, Triptófano

Se han notificado casos de aumento de reacciones cuando se administraron ISRS de forma concomitante con litio o triptófano, por lo tanto, el uso concomitante de ISRS con estos fármacos debe realizarse bajo orientación médica.

Hierba de San Juan

Acta No. 13 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



El uso concomitante de ISRS y productos a base de hierbas que contengan Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) puede resultar en una mayor incidencia de reacciones adversas

Hemorragia

Pueden ocurrir cambios en los efectos anticoagulantes cuando escitalopram se combina con anticoagulantes orales. Los pacientes que usan anticoagulantes orales deben controlar cuidadosamente su coagulación cuando se inicia o se detiene el tratamiento con escitalopram

El uso concomitante de medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) puede aumentar las tendencias hemorrágicas

Alcohol

No se esperan interacciones farmacodinámicas o farmacocinéticas entre escitalopram y alcohol. Sin embargo, al igual que otras drogas que actúan sobre el Sistema Nervioso Central, no se recomienda la combinación con alcohol.

Medicamentos inductores de hipopotasemia / hipomagnesemia

Se debe tener precaución en el uso concomitante con fármacos inductores de hipopotasemia / hipomagnesemia, ya que estas condiciones aumentan el riesgo de arritmias malignas

Vía de administración: oral

Dosificación y grupo etario

Posología y modo de usar

Instrucciones de uso

Los comprimidos de Komency® 15 mg se administran por vía oral, una vez al día. Los comprimidos de Komency® 15 mg se pueden tomar en cualquier momento del día, con o sin alimentos. Trague los comprimidos con agua, sin masticarlos.

POSOLOGÍA

No se ha demostrado la seguridad de dosis superiores a 20 mg.

TRATAMIENTO DE LA DEPRESIÓN Y PREVENCIÓN DE RECAÍDAS

La dosis habitual es de 10 mg/día. Dependiendo de la respuesta individual, su médico puede aumentar la dosis hasta un máximo de 20 mg todos los días. Por lo general, se requieren de 2 a 4 semanas para obtener una respuesta antidepressiva. Después de la

Acta No. 13 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



remisión de los síntomas, se requiere tratamiento por al menos 6 meses para la consolidación de la respuesta.

TRATAMIENTO DEL TRASTORNO DE PÁNICO CON O SIN AGORAFOBIA

Se recomienda una dosis inicial de 5 mg en la primera semana de tratamiento, antes de aumentar la dosis a 10 mg al día, para evitar la ansiedad paradójica que puede presentarse en estos casos. Aumente la dosis hasta un máximo de 20 mg por día, según la respuesta individual del paciente. La eficacia máxima se alcanza después de aproximadamente 3 meses. El tratamiento es de larga duración.

TRATAMIENTO DEL TRASTORNO DE ANSIEDAD SOCIAL (FOBIA SOCIAL)

La dosis habitual es de 10 mg/día. Para el alivio de los síntomas, generalmente se necesitan de 2 a 4 semanas de tratamiento.

Dependiendo de la respuesta individual, puede reducirse a 5 mg o aumentarse hasta un máximo de 20 mg / día.

El Trastorno de Ansiedad Social es una enfermedad crónica, por lo que se recomienda un tratamiento por un período de 3 meses para consolidar la respuesta. El tratamiento a largo plazo se evaluó durante 6 meses y puede considerarse para la prevención de recaídas; los beneficios del tratamiento deben volver a evaluarse periódicamente.

El trastorno de ansiedad social es una terminología bien definida para diagnosticar una enfermedad específica y no debe confundirse con timidez excesiva. La farmacoterapia solo está indicada si la enfermedad interfiere significativamente con las actividades sociales y profesionales.

No hay datos comparativos entre la farmacoterapia y la terapia cognitiva de comportamiento. La farmacoterapia es parte de la estrategia terapéutica global.

TRATAMIENTO DEL TRASTORNO DE ANSIEDAD GENERALIZADA (TAG)

La dosis inicial habitual es de 10 mg / día. Dependiendo de la respuesta individual del paciente, la dosis puede aumentarse hasta un máximo de 20 mg / día.

Se recomienda el tratamiento por un período de 03 meses para consolidar la respuesta. El tratamiento de los respondedores durante un período de 06 meses se puede utilizar para prevenir recaídas y debe considerarse como una opción para algunos pacientes; Los beneficios del tratamiento con Komency® 15 mg deben volver a evaluarse periódicamente.

TRATAMIENTO DEL TRASTORNO OBSESIVO COMPULSIVO (TOC)

La dosis habitual es de 10 mg/día. Dependiendo de la respuesta individual, disminuya la dosis a 5 mg/día o aumente hasta un máximo de 20 mg/día.

El TOC es una enfermedad crónica y los pacientes deben ser tratados durante un período mínimo que garantice la ausencia de síntomas. La duración del tratamiento debe evaluarse

Acta No. 13 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



individualmente y puede ser de varios meses o más. Los beneficios del tratamiento y la dosis deben volver a evaluarse periódicamente.

PACIENTES ANCIANOS (> 65 AÑOS DE EDAD)

Considere la dosis inicial de 5 mg una vez al día. Dependiendo de la respuesta individual del paciente, la dosis puede aumentarse hasta 10 mg al día.

No se ha estudiado la eficacia de escitalopram oxalato en el tratamiento del trastorno de ansiedad social en pacientes de edad avanzada.

NIÑOS Y ADOLESCENTES (< 18 AÑOS)

El Komency® 15 mg no debe usarse en el tratamiento de niños y adolescentes menores de 18 años de edad

Este medicamento no se recomienda en niños.

FUNCIÓN RENAL REDUCIDA

No es necesario el ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal ligera o moderada. Se recomienda cautela en pacientes con función renal gravemente reducida (depuración de creatinina < 30 mL/min.)

FUNCIÓN HEPÁTICA REDUCIDA

Se recomienda una dosis inicial de 5 mg / día durante las primeras 2 semanas de tratamiento en pacientes con insuficiencia hepática ligera o moderada. Dependiendo de la respuesta individual de cada paciente, aumente a 10 mg / día. Se recomienda precaución y un cuidado especial en la titulación de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática grave

PACIENTES CON PROBLEMAS DE METABOLIZACIÓN POR CYP2C19

Para pacientes con problemas conocidos de metabolismo por la enzima CYP2C19, se recomienda una dosis inicial de 5 mg / día durante las primeras 2 semanas de tratamiento. Dependiendo de la respuesta individual de cada paciente, aumente la dosis a 10 mg / día

DURACIÓN DEL TRATAMIENTO

La duración del tratamiento varía de un individuo a otro, pero por lo general dura al menos 6 meses. Puede ser necesario un tratamiento más prolongado. La enfermedad latente puede persistir durante un largo período de tiempo. Si el tratamiento se interrumpe temprano, los síntomas pueden regresar.

SÍNTOMAS DE DESCONTINUACIÓN

Debe evitarse la interrupción brusca del tratamiento. Cuando interrumpa el tratamiento con Komency® 15 mg, reduzca gradualmente la dosis durante un período de 1 a 2 semanas,

Acta No. 13 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



para evitar posibles síntomas de interrupción. Si se producen reacciones intolerables después de la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento, se puede considerar volver a la dosis prescrita previamente. Luego, el médico puede continuar reduciendo la dosis, pero de manera más gradual.

OLVIDO (OMISIÓN) DE LA DOSIS

La vida media del oxalato de escitalopram es de aproximadamente 30 horas, hecho que, asociado a la obtención de la concentración del estado de equilibrio después del período de 5 vidas medias, permite olvidar ingerir la dosis diaria con la simple supresión de esa dosis, retomando la prescripción habitual al día siguiente.

Este medicamento no debe masticarse.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de nueva concentración
- Protección de datos no divulgados

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda incluir la nueva concentración de oxalato de escitalopram equivalente a 15 mg de escitalopram en norma 19.10.0.0.N10, por cuanto, permite escalar la posología desde la inicial de 10mg hasta la máxima aceptada de 20mg.

En la información para prescribir en el apartado de advertencias y precauciones en relación con el tratamiento en niños y adolescentes menores de 18 años debe retirar la frase *“Si, en función de la necesidad clínica, se toma la decisión de tratar, se debe vigilar cuidadosamente al paciente para detectar la aparición de síntomas suicidas”*, del mismo modo debe retirar del inserto la frase *“A pesar de esto, su médico puede prescribir el Komency® 15 mg) para un paciente menor de 18 años de edad, por favor, vuelva a su médico y hable con él”*. Debido a que es contradictorio con la recomendación en no usar en niños y adolescentes.

Adicionalmente, la Sala requiere al interesado en sentido de:

Allegar datos no clínicos y/o clínicos (farmacocinéticos) que permitan soportar la inclusión en normas farmacológicas para la concentración de 15 mg, según reposa

Acta No. 13 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



en el memorial de la solicitud en folio 10. La información allegada corresponde exclusivamente a soportes de calidad que serán evaluados por el Grupo de Registro Sanitario de medicamentos de síntesis química.

Tenga en cuenta que una vez se emita auto de requerimientos solo podrá dar respuesta por única vez, de acuerdo con lo establecido en el numeral 2 del artículo 94 del decreto 2106 de 2019, el cual se cita a continuación:

(...) En el evento que la información allegada sea insuficiente, el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos -INVIMA requerirá por una sola vez al interesado para que este la complemente, en los términos y condiciones señalados en el artículo 17 de la Ley 1755 de 2015.” (...)

Finalmente, se solicita al usuario allegar el Formato de evaluación y presentación de la evaluación farmacológica para nueva asociación, nueva forma farmacéutica y nueva concentración para medicamentos de síntesis -SEM Código: ASS-RSA-FM080. En el evento de presentar estudios de Bioequivalencia como soporte de inclusión en normas farmacológicas es necesario allegar adicionalmente el Formato de presentación y evaluación de estudios de Biodisponibilidad (BD) y Bioequivalencia (BE) Código: ASS-RSA-FM079 diligenciado en archivo Word editable.

3.1.6.2 IPCA THIOZZ -8 TABLETAS ORODISPERSABLES

Expediente : 20202815
Radicado : 20211096423
Fecha : 19/05/2021
Interesado : IPCA LABORATORIES LIMITED SUCURSAL COLOMBIA

Composición:
Cada tableta orodispersable contiene 8mg de Tiocolchicósido

Forma farmacéutica: tableta orodispersable

Indicaciones

Tratamiento adyuvante de contracturas musculares dolorosas en patología espinal aguda en adultos y adolescentes a partir de 16 años

Contraindicaciones

No se debe utilizar tiocolchicósido:

- En pacientes hipersensibles al principio activo o a alguno de los excipientes.

Acta No. 13 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



- Durante todo el período de embarazo.
- Durante la lactancia
- En mujeres en edad fértil que no utilizan métodos anticonceptivos.
- En pacientes con parálisis flácida, hipotonía muscular.

Precauciones y Advertencias

El tiocolchicósido puede ocasionar convulsiones, especialmente en pacientes con epilepsia o en riesgo de padecerla, por lo tanto, este medicamento debe administrarse con precaución en dichos pacientes.

La dosis debe reducirse en caso de presentar diarrea tras la administración oral. Los estudios preclínicos demostraron que uno de sus metabolitos (SL59.0955) inducía a la aneuploidía (número desigual de cromosomas en las células divisorias) en concentraciones cercanas a la exposición humana observada en dosis de 8 mg dos veces al día por administración oral. Esta se considera un factor de riesgo de teratogenicidad, embriofetotoxicidad, aborto espontáneo, cáncer y alteración de la fertilidad masculina. Como medida de precaución, debe evitarse el uso del producto a dosis superiores a las recomendadas o a largo plazo.

Los pacientes deben ser informados sobre el riesgo potencial de un posible embarazo y sobre las medidas anticonceptivas eficaces que deben seguir.

El tiocolchicósido en tabletas orodispersables contiene aspartamo (fuente de fenilalanina) por lo que se considera perjudicial en pacientes con fenilcetonuria.

Se han reportado casos de hepatitis citolítica y colestásica posteriores a la comercialización. Los casos graves (por ejemplo, hepatitis fulminante) se observaron en pacientes que tomaron paracetamol en conjunto con este medicamento. Es importante que reporten cualquier signo de toxicidad hepática.

No debe excederse la dosis oral máxima diaria de 16 mg y debe dividirse en dos en un intervalo de 12 horas. En caso de olvidar una dosis, deberá tomar la siguiente en un lapso de tiempo prudente.

Efecto sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas:

No se han realizado estudios, por lo tanto, si la somnolencia es algo habitual, esto deberá tenerse en cuenta al momento de llevar a cabo dichas actividades.

Uso durante el embarazo y la lactancia

Existen datos limitados sobre el uso de tiocolchicósido en mujeres embarazadas. Por lo tanto, se desconocen los riesgos potenciales para el embrión y el feto.

Los estudios en animales han mostrado efectos teratogénicos.

Acta No. 13 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Este medicamento está contraindicado durante el embarazo y en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos. En un estudio de fertilidad realizado en ratas, no se observó ninguna alteración a dosis de hasta 12mg/kg, es decir, niveles que no inducen ningún efecto clínico. El tiocolchicósido y sus metabolitos ejercen una actividad aneugénica a diferentes niveles de concentración, lo que constituye un factor de riesgo para el deterioro de la fertilidad humana.

Dado que este medicamento pasa a la leche materna, su uso está contraindicado durante la lactancia.

Reacciones adversas

Los efectos adversos reportados del tiocolchicósido se indican a continuación:

Trastornos del sistema inmune: Poco común: prurito; Raro: urticaria; Muy raro: reacciones anafilácticas, hipotensión. Desconocido: angioedema y shock anafiláctico tras la administración intramuscular.

Trastornos del sistema nervioso: Común: somnolencia; Raro: agitación y confusión. Desconocido: malestar asociado o en menor medida síncope vasovagal en los minutos siguientes a la administración intramuscular, convulsiones.

Trastornos gastrointestinales: Común: diarrea, dolor de estómago. Poco común: náuseas, vómitos. Raro: acidez estomacal.

Trastornos hepatobiliares: Desconocido: hepatitis citolítica y colestásica

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Poco común: reacciones alérgicas de la piel.

Interacciones

No se han realizado estudios.

Vía de administración oral

Dosificación y grupo etario

Disolver la tableta orodispersable en la boca con o sin agua.

La dosis máxima recomendada es de 8 mg cada 12 horas (16 mg al día). La duración del tratamiento está limitada a 7 días consecutivos.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Acta No. 13 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



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

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

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

1. Allegar el “FORMATO DE PRESENTACIÓN Y EVALUACIÓN DE ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD (BD) Y BIOEQUIVALENCIA (BE)” diligenciado de manera adecuada.
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 2 de la Resolución 662 de 2022.
3. Allegar el certificado de análisis incluyendo la prueba de potencia tanto para el producto en estudio como para el de la referencia. Recuerde que la diferencia máxima permitida entre los dos productos es de 5%.
4. Indicar el tamaño del lote sobre el cual se realizó el estudio. (Numeral 7.3.1, anexo técnico 1, Resolución 1124 de 2016).
5. Allegar hoja de vida de los investigadores de la fase analítica y estadística.
6. Allegar póliza vigente respecto al cubrimiento de los voluntarios que participaron en el estudio.
7. Allegar Formato de consentimiento informado.
8. Allegar soportes de resultados de Laboratorio practicados a los voluntarios antes y después de finalizado el estudio de Bioequivalencia in vivo.
9. Justificar el motivo por el cual la validación fue realizada en una fecha posterior a la cuantificación de las muestras de los voluntarios que participaron en el estudio 0154-18. Por lo anterior, se requiere allegar la validación completa, incluida las versiones anteriores.
10. Justificar el por qué se usó los mismos estándares de la curva de calibración y las muestras de control de calidad preparadas durante la Validación del método No. MV(I)-383-19 para el Proyecto No. 0154-18.
11. Allegar soporte para el parámetro carry over en la validación.
12. Aclarar el dato reportado en la tabla de resultados 832-833 para el promedio del Tmax ya que este no coincide con la tabla No. 14.2.1.2 Pharmacokinetic parameters of 3-demethylthiocolchicine for Test Product-T and Reference Product-R del folio 886, debido a que se reportó fue el valor de la mediana.
13. Allegar la transformación logarítmica para el metabolito 3-desmetiltiocolchicina 3-O- β -D-glucurónido y el valor obtenido del power.

Acta No. 13 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



14. Allegar los respectivos soportes cromatográficos (mínimo 20%) de los voluntarios.
15. Allegar los perfiles de concentración-tiempo medios (lineales y semilogarítmicos) para cada formulación.
16. Allegar bibliografía que sustente el diseño del estudio utilizado.
17. Allegar bibliografía acerca de la farmacocinética del analito y sus metabolitos.

3.1.7 Estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia

3.1.7.1 SITAGLIPTINA 100 MG TABLETA RECUBIERTA

Expediente : 20202254

Radicado : 20211089851

Fecha : 07/05/2021

Interesado : SANOFI AVENTIS DE COLOMBIA S.A

Fabricante : SANOFI AVENTIS DE COLOMBIA S.A.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene sitagliptina fosfato monohidrato equivalente a 100mg de sitagliptina

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, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe:

Estudio in vivo:

- En virtud de que la solicitud presentada es realizada bajo el sistema de proporcionalidad de dosis, aclarar en detalle cómo fue realizada la transferencia de tecnología entre SANOFI de Turquía y Sanofi de Colombia. Allegar la documentación que soporte dicha transferencia, toda vez que la aprobación del estudio de bioequivalencia por la información presentada será para el medicamento test fabricado por Sanofi Zentiva de Turquía, comparado frente al medicamento de referencia (Januvia®).
- Allegar justificación analítica para la utilización de estándares higroscópicos reanalizados: Sitagliptin phosphate RS-1171-A (R) del 99,5% de pureza y Sitagliptin D4 HCl RS-1172-A (R) del 100% de pureza. Adicionalmente, incluir

Acta No. 13 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



resultados de la cuantificación de compuestos relacionados de los estándares. Incluir cromatogramas completos (área, tiempo de retención, fecha de inyección, etc) de la cuantificación.

- Allegar 20% de los cromatogramas originales de la validación No. STI-VI-711(R7) incluir evidencia de la fecha de inyección, área, tiempo de retención, etc.
- Allegar copia de la póliza de seguros que cubrió la evaluación clínica de la realización del estudio *in vivo* No. ZNV-P9-327, en el cual se realizó la determinación del analito sitagliptina en plasma humano de sujetos en condición de ayuno, realizado por Altascience Clinical Research de Quebec - Canadá.

Estudio in vivo:

- Debido a que fueron utilizados lotes diferentes de medicamentos en las evaluaciones in vivo (Januvia® referencia vs fabricado en Turquía como test biolote) e in vitro (biolote fabricado en Turquía diferente al evaluado in vivo vs test fabricado en Sanofi Colombia), allegar estudio de correlación de los medicamentos sitagliptina 100mg fabricados en Sanofi - Turquía y sitagliptina 100mg fabricado por Sanofi en Colombia, incluir la concentración de 50mg de sitagliptina, también fabricada por Sanofi Colombia.
- Allegar resultados de la evaluación del parámetro Robustez realizado durante la validación in vitro. Incluir cromatogramas originales donde se evidencie fecha de inyección, área, tiempo de retención, etc.

3.1.7.2 SITAGLIPTINA 50 MG TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20202773

Radicado : 20211099011

Fecha : 21/05/2021

Interesado : SANOFI AVENTIS DE COLOMBIA S.A

Fabricante : SANOFI AVENTIS DE COLOMBIA S.A.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene sitagliptina fosfato monohidrato equivalente a 50mg de sitagliptina

Forma farmacéutica: tableta recubierta

Acta No. 13 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



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, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe:

Estudio in vitro:

- En virtud de que la solicitud presentada es realizada bajo el sistema de proporcionalidad de dosis, aclarar en detalle cómo fue realizada la transferencia de tecnología entre SANOFI de Turquía y Sanofi de Colombia. Allegar la documentación que soporte dicha transferencia, toda vez que la aprobación del estudio de bioequivalencia por la información presentada será para el medicamento test fabricado por Sanofi Zentiva de Turquía, comparado frente al medicamento de referencia (Januvia®).
- Allegar los datos de la prueba de solubilidad, en los términos establecidos en la Resolución 1124 de 2016.
- Allegar resultados de la validación *in vitro* donde se incluya la evaluación del parámetro Robustez. Indicar los criterios de aceptación y la evaluación realizada. Incluir 20% de los cromatogramas completos (área, tiempo de retención, fecha de inyección, etc) de dichas evaluaciones siguiendo los lineamientos presentados en el numeral 10 del Anexo técnico I de la Resolución 1124 de 2016.

Debido a que fueron utilizados lotes diferentes de medicamentos en las evaluaciones in vivo (Januvia ® referencia vs fabricado en Turquía como test biolote) e in vitro (biolote fabricado en Turquía diferente al evaluado in vivo vs test fabricado en Sanofi Colombia), allegar estudio de correlación de los medicamentos sitagliptina 100mg fabricados en Sanofi - Turquía y sitagliptina 100mg fabricado por Sanofi en Colombia, incluir la concentración de 50mg de sitagliptina, también fabricada por Sanofi Colombia.

**3.1.7.3 LEMATIN® 400 MG TABLETAS
LEMATIN® 100 MG TABLETAS**

Expediente : 20095988
Radicado : 20211076552
Fecha : 21/04/2021
Interesado : LABORATORIOS LA SANTE S A
Fabricante : SUN PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD

Acta No. 13 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Composición:

- Cada tableta recubierta contiene imatinib mesilato equivalente a imatinib 400mg
- Cada tableta recubierta contiene imatinib mesilato equivalente a imatinib 100mg

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 con fines de obtención de renovación del registro sanitario.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que una vez revisada la información allegada del estudio de Bioequivalencia para el producto Lematin 400 mg y los perfiles de disolución para el producto Lematin 100mg el interesado debe:

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 2 de la Resolución 662 de 2022. Tenga en cuenta que el certificado allegado no es aceptado en las condiciones presentadas por cuanto la información del documento presenta tachones (folio 432, 440, 445, 446) no dando cumplimiento al sistema de calidad en la documentación; adicionalmente, no evidencia el producto test en dicho documento ni el periodo cronológico en el cual se desarrolló el estudio.

Aclarar cuál fue la guía de bioequivalencia utilizada para el estudio.

Diligenciar y allegar toda la información solicitada en el “Formato para informe de evaluación técnica de estudios de Biodisponibilidad y bioequivalencia código ASS-RSA-FM079” por cuanto, el numeral 4.1 no tiene la información requerida. Tenga en cuenta que el ítem países en los cuales se encuentra comercializado, es la información del producto test.

Allegar la información de la potencia del producto test y producto referencia en el formato, adicional allegar los certificados de calidad de los productos utilizados en el estudio in vivo y en in vitro.

Aclarar la información del lote para el producto de referencia y producto test, por cuánto colocan para los dos productos el mismo lote F0061. Adicionalmente, revisar y confirmar que los datos son los que corresponden a cada uno.

Acta No. 13 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA





Composición:

- Cada cápsula dura contiene 240mg de dimetilfumarato
- Cada cápsula dura contiene 120mg de dimetilfumarato

Forma farmacéutica: cápsula dura que contiene microtabletas gastrorresistentes

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 con fines de obtención de registro sanitario nuevo.

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

1. Informar los países en donde se encuentra comercializado el producto de estudio, inclusive si corresponde a algún país de referencia según lo establecido en el decreto 677 de 1995. Así mismo, allegar CPP en caso de encontrarse comercializado en algún país de referencia.
2. Dar cumplimiento a lo establecido en el artículo 2 de la Resolución 662 de 2022, teniendo en cuenta que no allegan soportes que demuestren que el centro donde se realizó el estudio in vivo e in vitro (perfiles de disolución) se encontrara certificado y/o reconocido por alguna de las agencias referenciadas en la norma en mención. Adicionalmente, se evidencia en el folio 428 que la validación del estudio in vitro fue desarrollada en Quinta Analytica s.r.o. situated in Prague, Czech Republic, sin embargo, no se evidencia el soporte de este centro.
3. Aclarar la forma farmacéutica del producto test empleado en el estudio de Bioequivalencia, teniendo en cuenta que los informes del estudio ayuna y comidas (folio 623 y 831) hacen referencia a Cápsula de liberación modificada y no especifica si corresponde a liberación gastroresistente (retardada).
4. Aclarar el tamaño del Lote industrial de los productos test empleados en los estudios in vivo e in vitro. Las muestras idealmente deben ser tomadas de lotes de escala industrial. Tenga en cuenta que en el numeral 7.3.1 del anexo técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016 se indica que un lote de menos de 100.000 unidades puede ser aceptado si corresponde al tamaño del lote de producción propuesto, entendiendo que a futuro no será aceptada la ampliación del tamaño de lotes industriales sin el estudio in vitro y/o datos in vivo, según corresponda.
5. Allegar anexos del estudio in vivo en condiciones de ayuna. Lo anterior teniendo en cuenta que la información allegada no contiene los anexos del estudio en ayuno (Apéndices 16.0 del estudio código: ARL/14/068) que permita evaluar los soportes: protocolo y enmiendas, consentimiento informado, carta de aprobación del comité de ética, hoja de vida de investigadores, esquema de aleatorización,

Acta No. 13 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



- resultado de exámenes de laboratorio de los sujetos, formatos de reporte de casos, listado de eventos adversos, informe estadístico, entre otros aspectos.
6. Allegar una declaración firmada que confirme que el producto de prueba es idéntico al producto que se está presentando para el registro, de acuerdo con lo establecido en el numeral 7.8 de la Resolución 1124 de 2016.
 7. Teniendo en cuenta que el estudio fue desarrollado en el año 2014, el interesado debe allegar certificación que demuestre que la formula cualicuantitativa no ha tenido cambios que afecten el comportamiento farmacocinético.
 8. Aclarar el método de identificación de las muestras de los sujetos que participaron en los estudios (código: ARL/14/068 y ARL/14/069).
 9. Justificar por qué no se tomaron medidas en cuanto al resultado de laboratorio post estudio para el recuento de linfocitos obtenido en el sujeto 73 del estudio con comidas, el cual estaba por encima del límite superior, según lo reportado en el folio 4630 del estudio allegado.
 10. Aclarar el documento allegado en los folios 4079-4080 denominado Fe de erratas del informe del estudio bioanalítico, código ARL/14/069. Lo anterior teniendo en cuenta que se evidencia incongruencia del documento en cuanto a la fecha del reporte del estudio, dado que el documento indica 13 de Marzo/2013 y la fecha del estudio bioanalítico según el informe completo corresponde a Marzo/2015.
 11. Allegar póliza de cubrimiento de los voluntarios que participaron en el estudio de Bioequivalencia en ayuno y con comidas.
 12. Allegar soporte de la monitorización realizada por el patrocinador a los estudios en ayuno y con comidas.
 13. Allegar información de polimorfismo, higroscopía y pKa de Dimetilfumarato, junto con el soporte bibliográfico.

En cuanto al estudio in vitro allegado el interesado debe:

14. Informar las fechas de realización del estudio de perfiles de disolución y validación. Adicionalmente, se aclara que estos documentos deben contar con las respectivas firmas de aprobación por parte del responsable técnico del centro.
15. Allegar protocolo y metodología analítica para el desarrollo de los perfiles de disolución allegados en los folios 7293-7299. Adicionalmente, no se evidencia el volumen del muestreo.
16. Allegar gráficas de perfiles de disolución comparativos entre el producto de estudio (dimetil fumarato 120 mg cápsula de liberación retardada) frente al biolote. Aclarar por qué las condiciones de perfiles de disolución son diferentes a las condiciones de disolución QC. Por ejemplo, el volumen de perfiles empleado es de 900 mL y el de QC es de 1000 mL.

Acta No. 13 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



17. Allegar datos de disolución a pH ácido (HCl 0.1N) y medio pH 6.8 para los productos test y referencia (Biolote) de acuerdo con la metodología analítica y especificaciones establecida para la prueba de disolución de control de calidad.
18. Allegar cromatogramas (mínimo 20%) para los perfiles de disolución allegados y para la validación analítica de disolución.

3.1.7.5 DUROGESIC 100 µG / H

Expediente : 58931
Radicado : 20211093939 / 20221064791
Fecha : 13/05/2021
Interesado : JANSSEN CILAG S.A
Fabricante : JANSSEN PHARMACEUTICA NV

Composición:

Cada parche transdérmico de 42 cm² contiene: 16,8 mg de fentanilo, con una liberación nominal de 100 µg en 1 hora.

Forma farmacéutica: parche transdérmico

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 aclara que el producto referencia para estudios de Bioequivalencia y Biodisponibilidad es Durogesic (fentanilo) 100µg/hora, parche transdérmico, fabricante Janssen Pharmaceutica N.V con domicilio en Beerse – Bélgica. Por tanto, recomienda proseguir con el trámite de evaluación farmacéutica para efectos de renovación.

Cabe aclarar que, de presentar el producto alguna modificación que puedan afectar el comportamiento farmacocinético se debe cumplir con lo establecido en la Resolución 1124 de 2016 numeral 10.5 para modificaciones post aprobación.

3.1.7.6 DUROGESIC® 50 µG / H

Expediente : 58929
Radicado : 20211090374 / 20221064788
Fecha : 10/05/2021
Interesado : JANSSEN CILAG S.A
Fabricante : JANSSEN PHARMACEUTICA NV

Acta No. 13 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Composición:

Cada 1 parche transdermico por 21 cm² contiene fentanil 8,4 mg.

Forma farmacéutica: transdérmicos

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 aclara que el producto referencia para estudios de Bioequivalencia y Biodisponibilidad es Durogesic (fentanilo) 50µg/hora, parche transdérmico, fabricante Janssen Pharmaceutica N.V con domicilio en Beerse – Bélgica. Por tanto, recomienda proseguir con el trámite de evaluación farmacéutica para efectos de renovación.

Cabe aclarar que, de presentar el producto alguna modificación que puedan afectar el comportamiento farmacocinético se debe cumplir con lo establecido en la Resolución 1124 de 2016 numeral 10.5 para modificaciones post aprobación.

3.1.7.7 SITAVITAE 100MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Expediente : 20201429

Radicado : 20211079499

Fecha : 23/04/2021

Interesado : GALENICUM HEALTH COLOMBIA S.A.S

Fabricante : SAG MANUFACTURING, S.L.U

Composición:

Cada comprimido contiene sitagliptina clorhidrato monohidrato equivalente a 100mg de sitagliptina

Forma farmacéutica: comprimido recubierto

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 con fines de obtención de registro sanitario nuevo.

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

Acta No. 13 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Allegar los soportes correspondientes de bioequivalencia del producto con el comparador de referencia.

Allegar la póliza de seguro que cubrió la evaluación clínica.

Allegar la validación analítica completa del método analítico utilizado con datos primarios, soportes cromatográficos (20% del total obtenido) deben contener información que permita trazabilidad.

Aclarar porque presenta validación parcial con fechas posterior (agosto 2015) frente a la finalización del estudio del reporte del estudio (julio 2015).

Presentar una declaración firmada que confirme que el producto de prueba es idéntico al producto farmacéutico que se presenta para su registro. (Numeral 7.8 resolución 1124 de 2016).

Allegar la hoja de vida de los investigadores.

Que allega información de perfiles de disolución folio 1050 para las concentraciones 12,5, 25mg y 50mg) aclarar la solicitud de su trámite si es estudio in vivo y perfiles de disolución. Sin embargo se le precisa que si bien dice estudio in vitro no está dando cumplimiento con lo establecido en la resolución 1124 de 2016 numeral 10 estudios de equivalencia in vitro , no indica que aplica a estudios in vitro basado por proporcionalidad .Por lo que si es de su interés la solicitud de perfiles de disolución debe dar cumplimiento con lo establecido en la citada resolución tenga en cuenta allegar validación completa para cada pH y los certificados de análisis de los productos utilizados

Tenga en cuenta que la bioexención por proporcionalidad está condicionada al concepto dado al estudio in vivo.

Tenga en cuenta que el radicado 20211297610 del cual indica que es un alcance al radicado 20211086115 el cual al ser consultado en el aplicativo no se visualiza en este expediente.

Allegar los certificados de los centros aprobados por las agencias reconocidas en la resolución 662 de 2022

El producto sitagliptina clorhidrato monohidrato 100 mg/tableta no se encuentra incluido en Norma Farmacológica Colombiana, por tanto, en caso de aprobarse el estudio de bioequivalencia, será incluida en normas.

Acta No. 13 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



3.1.7.8 TOPIRAMATO 25mg TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20202318
Radicado : 20211090572
Fecha : 10/05/2021
Interesado : LABORATORIOS LA SANTÉ S.A.
Fabricante : CADILA HEALTHCARE Ltd.

Composición:
Cada tableta contiene 25 mg de Topiramato

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 para el producto de la referencia con fines de obtención de registro sanitario nuevo

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

- Teniendo en cuenta que los estudios fueron realizados en el año 2011, 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 y que el producto evaluado en los estudios de Bioequivalencia es exactamente igual al presentado para su registro.
- 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 2 de la Resolución 662 de 2022 y con la fecha de realización del estudio.
- Allegar copia de la póliza de seguros que cubrió la evaluación clínica de la realización del estudio *in vivo* solo se menciona: *“El estudio estará cubierto por un contrato de seguro con el 'Bajaj Allianz General Compañía de Seguros Ltd”*
- Aclarar y Justificar los reanálisis para los sujetos número 107 y 108 mencionados en la tabla 4.11.2.2 *“Tabla de ciclos analíticos reanalizados”* conforme al numeral 7.5 de la resolución 1124 de 2016

Acta No. 13 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



- **Allegar cromatogramas Informe de Validación del Método No. MV-456-11 y MV-456-11 Addendum I (mínimo 20% del total obtenidos), los allegados en el dossier se encuentran borrosos folios: 5012**

3.1.7.9 LAMIVUDINA 300MG + ABACAVIR (SULFATO) 600 MG TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20203375

Radicado : 20211103038

Fecha : 27/05/2021

Interesado : LABORATORIOS RICHMOND COLOMBIA S.A.S.

Fabricante : LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 300mg lamivudina; 600mg Abacavir

Forma farmacéutica: Tabletas recubiertas

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 con fines de obtención de registro sanitario nuevo

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

- **Allegar diligenciado el “FORMATO DE PRESENTACIÓN Y EVALUACIÓN DE ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD (BD) Y BIOEQUIVALENCIA (BE)” Tener en cuenta que el formato es muy claro en la información que se espera encontrar en el folio referido por el interesado.**
- **Indicar el tamaño y número del lote industrial para el producto test sobre el cual se realizó el estudio. (Numeral 7.3.1, anexo técnico 1, Resolución 1124 de 2016)**
- **Indicar la potencia (poder estadístico) final del estudio.**
- **Allegar los respectivos soportes cromatográficos, de las validaciones RES-VAL-TEC-070-ABC-V.04 (Abacavir) y RES-VAL-TEC-070-3TC-V.03 (Lamivudina) mínimo 20% del total obtenidos.**

Acta No. 13 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



3.1.7.10 NUVYOR ® 25 MG CAPSULA

Expediente : 20203343
Radicado : 20211102759
Fecha : 26/05/2021
Interesado : EUROFARMA COLOMBIA SAS
Fabricante : LOTUS PHARMACEUTICAL CO LTDA

Composición:
Cada capsula contiene 25mg de lenalidomida

Forma farmacéutica: capsula

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 con fines de obtención de registro sanitario nuevo.

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

- **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 2 de la Resolución 662 de 2022 y la fecha que cubre la realización del estudio.**
- **Aclarar por qué el número de lote del producto test (6059P1) que se encuentra diligenciado en el formato Código: ASS-RSA-FM079 no coincide con el lote (6007PI) del producto test del protocolo número NCS-468-16-CS folio:2010.**
- **Allegar los certificados de análisis de Lenalidomida 25 mg para producto test (6007PI) y producto de referencia (A0569AB), estos no se encuentran en el Appendix 16.1.7 como indica el protocolo.**
- **Indicar el tamaño del lote sobre el cual se realizó el estudio para el producto test (evaluado e industrial) tener en cuenta el numeral 7.3.1, anexo técnico 1, Resolución 1124 de 2016).**
- **Allegar copia de la póliza de seguros que cubrió la evaluación clínica de la realización del estudio in vivo.**

Acta No. 13 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



- **Allegar programa REMS (por sus siglas en inglés *Risk Evaluation and Mitigation Strategy*) para el producto presentado, de acuerdo con lo indicado por agencias de referencia para los principios activos con problemas de seguridad graves que requieren reforzar los comportamientos y acciones de uso seguro de medicamentos, entre los que se encuentra la Lenalidomida.**
- **Tenga en cuenta que con el fin de que el medicamento se administre de la forma más segura posible, 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.**
- **Se solicita aclaración y los requerimientos para los estudios in vitro de las concentraciones menores (proporcionalidad de dosis) donde se incluya la evaluación de los parámetros, indicar los criterios de aceptación y la evaluación realizada. Incluir cromatogramas (Allegar 20% de los cromatogramas completos área, tiempo de retención, fecha de inyección, etc.) siguiendo los lineamientos presentados en el numeral 10 del Anexo técnico I de la Resolución 1124 de 2016.**

3.1.7.11 ABALAM® 600 MG/300MG TABLETAS CUBIERTAS

Expediente: 20103720
Radicado: 20211084974
Fecha: 30/04/2021
Interesado: SEVEN PHARMA COLOMBIA S.A.S
Fabricante: HETERO LABS LIMITED, UNIT V

Composición:

Cada tableta contiene abacavir sulfato equivalente a abacavir 600.00000 mg, lamivudina usp 300.00000 mg,

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 con fines de renovación de registro sanitario.

Acta No. 13 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



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

1. **Aclarar el tamaño de lote utilizado del producto test, puesto con el formulario de presentación indica 150.000 tabletas, sin embargo, en los certificados de análisis presentados se indica 130.000 tabletas.**
2. **Aclarar la inconsistencia entre lo informado frente a los abandonos y retiradas en el estudio, debido a que en los folios 1310 (reporte del estudio) y 1448 (formulario de retirada) se menciona el sujeto 34 como retirado por evento adverso, pero en el folio 1310 al presentar la administración de los productos en estudio no se hace mención a esta retirada.**
3. **Allegar póliza de cubrimiento de los voluntarios que participaron en el estudio de Bioequivalencia, código: 16-VIN-0254, así como detalle respecto al objeto de la póliza, estudio cubierto y fecha de vigencia de la misma.**
4. **En el folio 1881-1882 se menciona la enmienda al Método de Validación BRD-MV-815-02, pero está no se allega en el dossier. Se solicita al interesado aclarar los cambios de cada una de las enmiendas y allegarlas.**
5. **Se solicita al interesado aclarar a que se refiere con el documento plan de estudio 16-VIN-0254 Versión No. 02 mencionado en el folio 1882, así como señalar las diferencias que pueda presentar frente al protocolo 16-VIN-0254 Versión No. 01.**
6. **No se evidencia en la validación VIN-BRD-MV-815 los resultados del estudio de estabilidad del analito a largo plazo en la matriz en condiciones de congelamiento, pese a que el interesado en el folio 1884 del reporte del estudio manifiesta que la estabilidad a $-20^{\circ}\text{C}\pm 5^{\circ}\text{C}$ y $-78^{\circ}\text{C}\pm 8^{\circ}\text{C}$ es de 62 días, se solicita allegar los soportes correspondientes.**
7. **Aclarar las tablas de los folios 1921-2072; 2099-2110, ya que no allegan los datos del estudio, no dan resultados numéricos sino símbolos que no están identificados en las abreviaturas, el interesado deberá allegarlos nuevamente para su estudio.**
8. **Aclarar cómo se garantiza el parámetro de la validación VIN-BRD-MV-815 de integridad de la dilución según los parámetros de la EMA, teniendo en cuenta que la concentración utilizada de DQC es 25200 ng/ml, mayor a los otros puntos utilizados en la curva de calibración.**

Acta No. 13 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



9. Allegar los cromatogramas (20% del total) de la validación bioanalítica y los voluntarios con datos completos, ya que los allegados no permiten la trazabilidad de dichos cromatogramas.

3.1.7.12 GEFITINIB 250 MG

Expediente : 20201895

Radicado : 20211085206

Fecha : 30/04/2021

Interesado : NOVARTIS DE COLOMBIA S.A

Fabricante : REMEDICA LTD

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 250mg de gefitinib

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 con fines de obtención de registro sanitario nuevo.

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

1. Allegar soporte que indique el tamaño del lote utilizado en el estudio No. 70400 de acuerdo a lo referido en el formulario de solicitud. Las muestras idealmente deben ser tomadas de lotes de escala industrial. Tenga en cuenta que en el numeral 7.3.1 del anexo técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016 se indica que un lote de menos de 100.000 unidades puede ser aceptado si corresponde al tamaño del lote de producción propuesto, entendiendo que a futuro no será aceptada la ampliación del tamaño de lotes industriales sin el estudio in vitro y/o datos in vivo, según corresponda.
2. Allegar póliza de cubrimiento de los voluntarios que participaron en el estudio de Bioequivalencia, código: Protocolo 2054 versión Número: 2.0
3. Aclarar el motivo por el cual se incluyeron en el estudio diez voluntarios mayores de 55 años, teniendo en cuenta que el numeral 7.2.4 del anexo técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016 refiere *“...generalmente los sujetos deben estar entre los 18 y los 55 años de edad y su peso debe estar dentro del rango normal, con un índice de masa corporal (IMC) entre 18 y 30 kg/m² , Los sujetos*

Acta No. 13 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



no deben tener antecedentes de problemas de alcoholismo o abuso de drogas, y deben ser preferiblemente no fumadores”.

4. Aclarar por qué entre los factores de exclusión de los voluntarios al estudio presentado de Gefitinib solo se estableció un tiempo de 30 días en que hayan participado en otros estudios.
5. Allegar soportes que indiquen visitas de monitorización del estudio por parte del patrocinador PharOs Ltd., Greece y sus hallazgos.
6. Aclarar cómo se garantiza el parámetro de la validación AP16_017_00 de integridad de la dilución, teniendo en cuenta que la concentración utilizada de DQC es 1000 ng/ml, mayor a los otros puntos utilizados en la curva de calibración.
7. Aclarar por qué para el parámetro farmacocinético AUC_{72} el número de observaciones utilizado en el análisis estadístico y presentación de los resultados es de 74/72 (146) mientras que en los parámetros farmacocinéticos de $C_{máx}$ y $T_{máx}$ es un n mayor de 75/72 (147).

3.1.7.13 TOPIRAMATO 100MG TABLETAS

Expediente : 20202736
Radicado : 20211095585
Fecha : 18/05/2021
Interesado : LABORATORIOS LA SANTÉ
Fabricante : CADILA HEALTHCARE LTD.

Composición:
Cada tableta contiene 100mg de topiramato

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 para el producto de la referencia con fines de obtención de registro sanitario nuevo

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

Acta No. 13 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



1. Allegar certificación del centro con vigencia a la fecha del estudio, de acuerdo al artículo 5 de la Resolución 1124 de 2016 y a lo dispuesto en el artículo 2 de la Resolución 622 del 2022, toda vez que el certificado remitido de MHRA es del 2019 y el de ANVISA del 2017, y el estudio se desarrolló en el 2011.
2. Allegar soporte que indique el tamaño del lote utilizado en el estudio No. EMF333 de acuerdo a lo referido en el formulario de solicitud. Las muestras idealmente deben ser tomadas de lotes de escala industrial. Tenga en cuenta que en el numeral 7.3.1 del anexo técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016 se indica que un lote de menos de 100.000 unidades puede ser aceptado si corresponde al tamaño del lote de producción propuesto, entendiendo que a futuro no será aceptada la ampliación del tamaño de lotes industriales sin el estudio in vitro y/o datos in vivo, según corresponda.
3. Aclarar por qué no se incluyó dentro de los criterios de exclusión la participación en un estudio clínico en los 6 meses anteriores.
4. Allegar póliza de cubrimiento de los voluntarios que participaron en el estudio de Bioequivalencia, código: Project No. 409-11, así como detalle respecto al objeto de la póliza, estudio cubierto y fecha de vigencia de la misma.
5. Allegar soportes que indiquen visitas de monitorización del estudio por parte del patrocinador Cadila Healthcare Limited y sus hallazgos.
6. Allegar el certificado de análisis del analito Topiramato utilizado en la validación MV-456-11, toda vez que los datos de potencia y fecha de expiración no se identifican en la información allegada en los folios 5097 y 5112.
7. Allegar información complementaria del parámetro de arrastre (*carry over*) realizado en la validación MV-456-11, ya que, si bien en los folios 5072-5078 reflejan la evaluación del parámetro y la presentación de cromatogramas para ilustrarlo, no se recibe la información tabulada que permita estudiar si la contaminación por arrastre de la muestra blanco corrida posterior a la muestra de alta concentración, no es mayor del 20% del límite menor de cuantificación y 5% para el estándar interno, tal como lo señala el Procedimiento operativo estándar BA-11-08 presentado en el folio 5195.

No se evidencia en la validación MV-456-11 los resultados del estudio de estabilidad del analito a largo plazo en la matriz en condiciones de congelamiento, pese a que el interesado en el folio 5071 manifiesta que se almacenaron muestras a $-65^{\circ}\text{C} \pm 10^{\circ}\text{C}$ y

Acta No. 13 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



que los datos serían allegados en una enmienda, se solicita allegar los soportes correspondientes.

3.1.7.14 LENALIDOMIDA 15 MG CÁPSULAS DURAS

Expediente : 20203196
Radicado : 20211101053
Fecha : 25/05/2021
Interesado : GENBIE SAS
Fabricante : JSC GRINDEKS

Composición:
Cada capsula dura contiene 15mg de lenalidomida

Forma farmacéutica: capsula dura

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 con fines de obtención de registro sanitario nuevo

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

1. Dar cumplimiento a lo establecido en el artículo 5 de la Resolución 1124 de 2016, teniendo en cuenta que no allegan soportes que demuestren que el centro donde se realizó el estudio in vivo e in vitro (perfiles de disolución) se encuentre certificado y/o reconocido por alguna de las agencias referenciadas en el artículo 5 de la Resolución 1124 de 2016, así como la Resolución 662 del 2022 artículo 2.
2. Allegar el certificado de análisis del producto de la referencia utilizado en el estudio in vivo No. A2517CB donde se detalle la fecha de expiración de este, ya que en el certificado allegado en el folio 1721 no es legible esta información.
3. Allegar soporte del tamaño del lote industrial de los productos test empleados en el estudio in vivo. Las muestras idealmente deben ser tomadas de lotes de escala industrial. Tenga en cuenta que en el numeral 7.3.1 del anexo técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016 se indica que un lote de menos de 100.000 unidades puede ser aceptado si corresponde al tamaño del lote de producción propuesto, entendiendo que a futuro no será aceptada la ampliación del tamaño de lotes industriales sin el estudio in vitro y/o datos in vivo, según corresponda.

Acta No. 13 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



4. Aclarar porque el diseño del estudio se estableció con la concentración de 15 mg de Lenalidomida, si agencias de referencia recomiendan realizar dicho estudio in vivo con la concentración de 25 mg.
5. Allegar programa REMS (por sus siglas en inglés *Risk Evaluation and Mitigation Strategy*) para el producto presentado, de acuerdo con lo indicado por agencias de referencia para los principios activos con problemas de seguridad graves que requieren reforzar los comportamientos y acciones de uso seguro de medicamentos, entre los que se encuentra la Lenalidomida.
6. Allegar soportes que indiquen visitas de monitorización del estudio por parte del patrocinador JSC Grindeks y sus hallazgos.
7. Aclarar cómo se garantiza el parámetro de la validación VP-2618-ORG de integridad de la dilución, teniendo en cuenta que la concentración utilizada de DQC es 1'000.000 y 1'500.000 ng/ml, mayor a los otros puntos utilizados en la curva de calibración.
8. Aclarar la justificación del reanálisis de las 102 muestras plasmadas en los folios 1371-1374, ya que, si bien presenta un Procedimiento operativo estándar con códigos según el motivo del reanálisis (folios 1375-1386), no se especifica la justificación en las muestras reanalizadas propias del estudio.
9. Aclarar frente al parámetro de contaminación por arrastre (carry over), la razón por la cual el blanco 6 tiene una interferencia mayor al 20%.
10. Allegar los cromatogramas de las muestras de validación de los folios 1341-1348, toda vez que la información no es legible para su estudio.

3.1.7.15 VILDAVITAE PLUS® 50MG + 1000MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Expediente : 20203398
Radicado : 20211103273 / 20211302778
Fecha : 27/05/2021
Interesado : GALENICUM HEALTH COLOMBIA S.A.S
Fabricante : SAG MANUFACTURING, S.L.U

Composición:

Cada comprimido contiene 50mg de vildagliptina; 1000mg metformina clorhidrato

Forma farmacéutica: comprimido recubierto

Acta No. 13 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



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 con fines de obtención de registro sanitario nuevo

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

- Allegue el “FORMATO DE PRESENTACIÓN Y EVALUACIÓN DE ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD (BD) Y BIOEQUIVALENCIA (BE)” diligenciado de manera adecuada, incluyendo información acerca polimorfismo, higroscopia, PKa del fármaco de la metformina y vildagliptina respectivamente.
- Indicar y aclarar el tamaño del lote sobre el cual se realizó el estudio. (Numeral 7.3.1, anexo técnico 1, Resolución 1124 de 2016) ya que en el certificado de análisis aparece que el tamaño de lote es de 1512 blíster y en el ítem 9.4.2 Identidad de los productos de investigación (tabla 4) del estudio, aparece que se usaron 100,000 tabletas como tamaño de lote. Folio 2263 (Certificado de análisis) y Folio 650 (Tabla 4).
- Allegar la firma de los investigadores del estudio. (Folio 798).
- Allegar póliza vigente respecto al cubrimiento de los voluntarios que participaron en el estudio.
- Aclarar y justificar el porqué del retiro del sujeto 35 ya que otros participantes del estudio también presentaron eventos adversos y continuaron en él.
- Allegar la versión 02 de la validación parcial para metformina.
- Aclarar los perfiles de las curvas de concentración-tiempo medios (lineales y semilogarítmicos) de los sujetos sujeto 1,4,7, 10, 12, 21, 22, 26,27,31 de vildagliptina, ya que no tienen un comportamiento tan similar cuando se compara el producto test con el de referencia. De igual manera para los sujetos 1,4,8,12,21,22,26,27,28,31 de metformina. Folios: 935,938,941, 944, 955, 956, 960, 961 y 965; 1065,1068, 1072, 1076, 1085, 1086, 1090-1092, 1095.
- Aclarar la conversión de unidades referidas tanto en el reporte analítico como en la validación de las tablas de “Estándares de Calibración y Preparación de Muestras de Control de Calidad” y “Preparación de Curva de Calibración y Controles de Calidad” frente a la columna de “Soluciones de trabajo de control de calidad/estándar” de la concentración de metformina, puesto que la conversión no es correcta y se entiende que está fuera de límites de la curva. Folios 1191 (Pág. 560) y 1269 (Pág. 638).
- Allegar el resultado obtenido de la potencia estadística para metformina y vildagliptina.

Acta No. 13 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



- Justificar cómo el cambio de fabricante de la materia prima de metformina (según anexo al expediente 20211302778) no afectará la biodisponibilidad del producto terminado.

3.1.7.16 VILDAVITAE PLUS® 50MG + 850MG COMPRIMIDOS

Expediente: 20203015
Radicado: 20211098754
Fecha: 21/05/2022
Interesado: GALENICUM HEALTH COLOMBIA S.A.S
Fabricante : SAG MANUFACTURING, S.L.U

Composición:

Cada comprimido contiene 50mg de vildagliptina; 850mg metformina clorhidrato

Forma farmacéutica: comprimido recubierto

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 con fines de obtención de registro sanitario nuevo

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

- Allegue el “FORMATO DE PRESENTACIÓN Y EVALUACIÓN DE ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD (BD) Y BIOEQUIVALENCIA (BE)” diligenciado de manera adecuada, incluyendo información acerca polimorfismo, higroscopia, PKa del fármaco de la metformina y vildagliptina respectivamente.
- 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 2 de la Resolución 662 de 2022.
- Allegar póliza vigente respecto al cubrimiento de los voluntarios que participaron en el estudio.
- Aclarar y justificar la conversión de unidades referidas tanto en el reporte analítico como en la validación de las tablas de “Estándares de Calibración y Preparación de Muestras de Control de Calidad” y “Preparación de Curva de Calibración y Controles de Calidad” frente a la columna de “Soluciones de trabajo de control de calidad/estándar” de la concentración de metformina y vildagliptina, puesto que la conversión no es correcta y se entiende que está

Acta No. 13 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



fuera de límites de la curva. Folios 1121 (Pág. 495) y 1199 (Pág. 573) para metformina. Folio 1737 (Pág. 1111) y 1813 (Pág. 1187) para vildagliptina.

- Adicionar la versión 02 de la validación parcial para metformina.
- Allegar el resultado obtenido de la potencia estadística para metformina y vildagliptina.
- Aclarar los perfiles de las curvas de concentración-tiempo medios (lineales y semilogarítmicos) de los sujetos 7,10,11,12,14 de vildagliptina ya que no tienen un comportamiento tan similar cuando se compara el producto test con el de referencia. De igual manera para los sujetos 10,11,12,13 y 35 de metformina. Folios: 892, 895,896, 898; 1024-1027, 1049.
- Justificar cómo el cambio de fabricante de la materia prima de metformina (según anexo al expediente 20211302770) no se verá afectada la biodisponibilidad del producto.

3.1.7.17 IPCA LEFRA 20 MG TABLETAS

Expediente : 20202813

Radicado : 20211096397

Fecha : 19/05/2021

Interesado : IPCA LABORATORIES LIMITED SUCURSAL COLOMBIA

Fabricante : IPCA LABORATORIES LIMITED

Composición:

Cada tableta contiene 20mg leflunomida

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 para el producto de la referencia con fines de obtención de registro sanitario nuevo.

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

1. Allegar el soporte que demuestre que el centro en el cual se desarrolló el estudio se encuentra certificado o reconocido por una autoridad sanitaria de referencia de acuerdo con lo establecido en el artículo 2 de la Resolución 662 de 2022.
2. Aclarar el número de lote del certificado de análisis ya que en el Formato de presentación y evaluación de estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia

Acta No. 13 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



se diligenció como HDL0160039 y en el folio 1541, el número de lote del certificado es HDM0160039.

3. Allegar póliza vigente respecto al cubrimiento de los voluntarios que participaron en el estudio.
4. Allegar bibliografía que sustente el diseño del estudio utilizado.
5. Explicar por qué no se efectuaron tres estudios: en ayunas (20 mg) y postprandial en dosis de 20 mg y 100 mg.
6. Aclarar y justificar el por qué presenta una validación parcial con fecha posterior (Abril 2017), frente a la etapa clínica y analítica que se desarrolló entre Febrero-Marzo del 2017.
7. Allegar bibliografía acerca la farmacocinética del analito y sus metabolitos.

3.1.7.18 PREGABALINA CAPSULAS 75 MG

Expediente : 20091820

Radicado : 20211089369

Fecha : 07/05/2021

Interesado : LABORATORIOS ECAR S.A

Fabricante : LABORATORIOS ECAR S.A

Composición:

- Cada capsula contiene 75mg de pregabalina

Forma farmacéutica: cápsula

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

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

- Allegar soporte que demuestre que el Centro de la Ciencia y la Investigación Farmacéutica – CECIF, donde se desarrolló la determinación de los perfiles de disolución del medicamento pregabalina 75mg, cumple con lo establecido en el Artículo 5 de la Resolución 1124 de 2016.
- Allegar resultados de la validación *in vitro* donde se incluya la evaluación de los parámetros: Efecto del filtro, Robustez y Estabilidad de la solución muestra y estándar. Indicar los criterios de aceptación y la evaluación realizada. Incluir cromatogramas de dichas evaluaciones para los medios de buffer a los valores de pH 1,2; pH 4,5 y pH 6,8 siguiendo los lineamientos presentados en el numeral 10 del Anexo técnico I de la Resolución 1124 de

Acta No. 13 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



2016. Allegar 20% de los cromatogramas completos (área, tiempo de retención, fecha de inyección, etc).

3.1.7.19 PREGABALINA CAPSULAS 150 MG

Expediente : 20091819

Radicado : 20211089387

Fecha : 07/05/2021

Interesado : LABORATORIOS ECAR S.A

Fabricante : LABORATORIOS ECAR S.A

Composición:

- Cada cápsula contiene 150mg de pregabalina

Forma farmacéutica: cápsula

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

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

- **Allegar soporte que demuestre que el Centro de la Ciencia y la Investigación Farmacéutica – CECIF, donde se desarrolló la determinación de los perfiles de disolución del medicamento pregabalina 150mg, cumple con lo establecido en el Artículo 5 de la Resolución 1124 de 2016.**
- **Allegar resultados de la validación *in vitro* donde se incluya la evaluación de los parámetros: Efecto del filtro, Robustez y Estabilidad de la solución muestra y estándar. Indicar los criterios de aceptación y la evaluación realizada. Incluir cromatogramas de dichas evaluaciones para los medios de buffer a los valores de pH 1,2; pH 4,5 y pH 6,8 siguiendo los lineamientos presentados en el numeral 10 del Anexo técnico I de la Resolución 1124 de 2016. Allegar 20% de los cromatogramas completos (área, tiempo de retención, fecha de inyección, etc).**
- **Allegar 20% de los cromatogramas completos (área, tiempo de retención, fecha de inyección, etc), de los perfiles de disolución en los medios de buffer**

Acta No. 13 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



a los valores de pH 1,2; pH 4,5 y pH 6,8 para los medicamentos pregabalina cápsula 150mg lote P1910050 y Lyrica® 150mg lote AP5667.

**3.1.7.20 NOVAFLEX® 60MG CAPSULAS DE LIBERACION RETARDADA
NOVAFLEX® 30MG CAPSULAS DE LIBERACION RETARDADA**

Expediente : 20083249 / 20084575
Radicado : 20201151588 / 20211096023
Fecha : 18/05/2021
Interesado : LABORATORIOS LEGRAND S.A.
Fabricante : Alkem Laboratories Limited

Composición:

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

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

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021003977 emitido mediante Acta No. 24 de 2020 numeral 3.1.7.10, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia del producto en referencia

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos mediante acta 24 de 2020, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el estudio de bioequivalencia para el producto duloxetina clorhidrato 60 mg cápsulas de liberación retardada de Alkem Laboratories Limited (NOFAVLEX 60 mg en Colombia) frente al producto de referencia Cymbalta 60 mg cápsulas de liberación retardada de Ely Lilly, así mismo, la aprobación de los estudios de bioexención in vitro para duloxetina clorhidrato 30 mg cápsulas de liberación retardada de Alkem Laboratories Limited (NOFAVLEX 30 mg en Colombia) frente al producto test del estudio in vivo (biolote).

3.1.8 Protocolo de biodisponibilidad y bioequivalencia

3.1.8.1 ACTILITIO® TABLETAS 300 MG

Expediente : 20018308

Acta No. 13 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**MINISTERIO DE SALUD Y
PROTECCIÓN SOCIAL**

Radicado : 20201068674 / 20211201281 / 20211219359 / 20211236529
Fecha : 09/11/2021
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 presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021012303 emitido mediante Acta No. 18 de 2020 numeral 3.1.8.1, con el fin de continuar con la aprobación del protocolo de los estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia del producto en 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:	CGIS-BIO-001-2019_ versión 4.00_ 14 de septiembre de 2021. “Estudio de bioequivalencia de Carbonato de litio 300 mg Tabletas. Actilitio® en sujetos colombianos sanos.”
Patrocinador:	ACTIFARMA S.A.
Producto Test:	Carbonato de Litio 300 mg Tabletas
Producto de referencia:	Theralite® 300 mg
Forma farmacéutica:	Tabletas
Centro de BD-BE:	Etapla Clínica y Estadística: Centro de Atención e Investigación Médica- CAIMED. Chía, Cundinamarca- Colombia. Etapla Analítica: Quasfar M&F S.A. Bogotá, Colombia.

3.1.9 Modificación de dosificación y posología

3.1.9.1 DUSPATALIN® CÁPSULA DE LIBERACIÓN PROLONGADA 200 MG

Expediente : 19902103
Radicado : 20201220158

Acta No. 13 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Fecha : 24/11/2020
Interesado : LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.S

Composición:
Cada cápsula contiene 100 mg de clorhidrato de mebeverina

Forma farmacéutica: Cápsula de liberación prolongada

Indicaciones:

Tratamiento sintomático de dolor y espasmos abdominales, alteraciones intestinales y molestias intestinales en relación con el síndrome del intestino irritable.
Tratamiento de espasmo gastrointestinal secundario a enfermedad orgánica.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de sus excipientes, porfiria, niños menores de 10 años, íleo paralítico

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:

- Inserto para usuario, versión: CCDS000239 V7
- Información para prescriptor: CCDS000239 V7

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

- Inserto para usuario, versión: CCDS000239 V7
- Información para prescriptor: CCDS000239 V7
- Dosificación

Dosificación

Para uso oral

Las cápsulas deben ingerirse con suficiente agua (al menos 100 ml). No deben masticarse debido a que el recubrimiento está previsto para garantizar un mecanismo de liberación prolongada.

Adultos y niños mayores de 10 años:

Una cápsula de 200 mg dos veces al día administradas una en la mañana y la otra en la noche.

Acta No. 13 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Cuando se inicie el tratamiento, su duración debe ser al menos 6 a 8 semanas para una mejor evaluación del efecto del tratamiento, aunque se logre el alivio de los síntomas después de 2 a 4 semanas de tratamiento. La duración de la utilización no está limitada.

En caso de que una o más dosis se omitan, el paciente debe continuar con la siguiente dosis en la forma prescrita; las dosis omitidas no deben tomarse adicionalmente a las dosis regulares.

No debe utilizarse en niños menores de 3 años ya que no existen datos clínicos disponibles para este grupo etario.

Para niños entre 3 y 10 años, no debe utilizarse Duspatalin® 200 mg cápsulas de liberación prolongada debido al alto contenido del ingrediente activo.

Población Especial:

No se han realizado estudios posológicos en pacientes adultos mayores con insuficiencia renal y/o hepática. No se identificó ningún riesgo específico para los pacientes adultos mayores, con insuficiencia renal y/o hepática a partir de los datos postcomercialización disponibles. No se considera necesario ningún ajuste de la dosis para los pacientes adultos mayores con insuficiencia renal y/o hepática.

3.1.9.2 ROSINA 3 MG/0,03MG TABLETA RECUBIERTA

Expediente: 20092288

Radicado: 20201164918 / 20201249841

Fecha: 22/12/2020

Interesado: GEDEON RICHTER COLOMBIA S.A.S.

Composición:

Cada tableta contiene drospirenona 3,0 mg, etinilestradiol 0,03 mg

Forma farmacéutica: tableta recubierta

Indicaciones:

Anticoncepción oral

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al medicamento, embarazo y lactancia. Trombosis, enfermedades cardíacas, diabetes mellitus, enfermedad hepática. Cáncer de mama o genital.

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

Acta No. 13 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



- Modificación de dosificación
- Modificación de Contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación en interacciones
- Inserto versión allegado mediante radicado No. 20201164918
- Información para prescribir versión allegado mediante radicado No. 20201249841

Nueva Dosificación

Pauta posológica

Como tomar Rosina

Los comprimidos deben tomarse cada día aproximadamente a la misma hora, si es necesario con un poco de líquido, en el orden que se muestra en el blíster. Se debe tomar un comprimido al día durante 21 días consecutivos. Cada blíster posterior debe iniciarse después de un intervalo de 7 días sin comprimidos, durante el cual se suele producir un sangrado por privación. Éste suele empezar el día 2 a 3 después de haber tomado el último comprimido y puede no haber concluido antes de empezar el siguiente blíster.

Cómo empezar a tomar Rosina

- En caso de no haber usado anticonceptivos hormonales (en el último mes)

El uso de los comprimidos Rosina debe comenzar el día 1 del ciclo menstrual natural (es decir, el primer día del sangrado menstrual).

- En el caso de cambio desde otro anticonceptivo combinado hormonal (anticonceptivo oral combinado, anillo vaginal o parche transdérmico)

Es preferible que la mujer empiece a tomar Rosina el día siguiente al último comprimido activo (el último comprimido que contiene principios activos) del anticonceptivo oral combinado (AOC) previo; y a más comprimido que contiene principios activos) del anticonceptivo oral combinado (AOC) previo; y a más tardar el día posterior al intervalo sin comprimidos o de comprimidos de placebo del AOC previo. Cuando

Acta No. 13 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



se cambia de un anillo vaginal o un parche transdérmico, los comprimidos Rosina se deben comenzar preferiblemente el día del retiro del dispositivo, pero los comprimidos Rosina no se deben comenzar más tarde que el día de la siguiente aplicación.

- En el caso de cambio desde un método de solo progestágeno (píldora, inyección o implante que sólo contienen progestágeno) o desde un dispositivo intrauterino (DIU) que libera progesterona

La mujer puede cambiarse cualquier día desde la píldora que sólo contiene progestágeno (desde un implante o el DIU el día de su retiro, desde un inyectable al momento de la siguiente inyección) pero en todos estos casos debe aconsejarse el uso de un método de barrera los primeros 7 días que tome los comprimidos.

- Después de un aborto en el primer trimestre

La mujer debe empezar a tomarlo inmediatamente. Si lo hace así, no es necesario que tome medidas anticonceptivas adicionales.

- Después del parto o de un aborto en el segundo trimestre

A la mujer se le debe aconsejar que comience el uso de comprimidos Rosina el día 21-28 después del parto o del aborto en el segundo-tercer trimestre. Si empezase más tarde, también se le debe recomendar que utilice de forma adicional un método de barrera durante los primeros 7 días. No obstante, si ya ha mantenido relaciones sexuales, se debe excluir el embarazo antes de empezar a tomar el AHC, o la mujer debe esperar al primer periodo menstrual.

En el caso de mujeres lactantes, véase la sección 4.6.

Manejo de comprimidos omitidos

Si la usuaria se retrasa menos de 12 horas al tomar cualquier comprimido, la protección anticonceptiva no se reduce. La mujer debe tomar el comprimido tan pronto como se acuerde, y el resto de los comprimidos los debe tomar a la hora habitual.

Si se demora más de 12 horas al tomar cualquier comprimido, la protección anticonceptiva puede reducirse. En caso de que se olviden comprimidos se deben seguir estas dos reglas básicas:

1. La toma de comprimidos nunca debe interrumpirse por un periodo de más de 7 días;

Acta No. 13 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



2. Son necesarios 7 días de toma ininterrumpida de comprimidos para mantener una supresión adecuada del eje hipotálamo-hipofisario-ovárico.

Según esto, en la práctica se pueden dar los siguientes consejos:

- **Semana 1**

La usuaria debe tomar el último comprimido que haya olvidado tan pronto como se acuerde, incluso si esto significa tomar dos comprimidos al mismo tiempo. Después, seguirá tomando los comprimidos a la hora habitual. Además, durante los siguientes 7 días debe utilizar simultáneamente un método de barrera como el preservativo. Si en los 7 días previos ha mantenido relaciones sexuales, se debe tener en cuenta la posibilidad de un embarazo. Cuantos más comprimidos haya olvidado y cuánto más cerca estén del periodo habitual sin comprimidos, mayor es el riesgo de embarazo.

- **Semana 2**

La usuaria debe tomar el último comprimido que haya olvidado tan pronto como se acuerde, incluso si esto significa tomar dos comprimidos al mismo tiempo. Después, seguirá tomando los comprimidos a la hora habitual. Siempre que los comprimidos se hayan tomado correctamente durante los 7 días anteriores al primer comprimido olvidado, no es necesario tomar precauciones anticonceptivas adicionales. Sin embargo, si éste no es el caso o si se ha olvidado más de 1 comprimido, se le debe recomendar a la mujer que utilice métodos adicionales durante 7 días.

- **Semana 3**

El riesgo de reducción de la fiabilidad es inminente porque a continuación viene el periodo de 7 días sin comprimidos. Sin embargo, puede evitarse el riesgo de reducción de la protección anticonceptiva ajustando la toma de comprimidos.

Si se sigue una de las dos opciones que proponemos a continuación, no es necesario utilizar precauciones anticonceptivas adicionales, siempre que los comprimidos se hayan tomado correctamente durante los 7 días

previos al comprimido olvidado. Si éste no es el caso, la mujer debe seguir la primera de las dos alternativas y también utilizar métodos adicionales durante los 7 días siguientes.

1. La mujer debe tomar el último comprimido que haya olvidado tan pronto como se acuerde, incluso si esto significa tomar dos comprimidos al mismo tiempo. Después, seguirá tomando los comprimidos a la hora habitual. Empezará a tomar el siguiente blíster inmediatamente después de terminar el blíster actual, es decir, no debe dejar descanso entre los blisters. No es probable que la mujer presente sangrado por

Acta No. 13 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



privación antes del final del segundo blíster, pero puede presentar manchado o hemorragia intermenstrual los días que esté tomando los comprimidos.

2. A la mujer también se le puede aconsejar que deje de tomar los comprimidos del blíster actual. Debe esperar un periodo de 7 días sin tomar comprimidos, incluidos los días en que olvidó tomar los comprimidos, y en lo sucesivo continuar con el siguiente blíster.

Si la mujer ha olvidado comprimidos y después no presenta sangrado menstrual en el primer periodo normal sin comprimidos, se debe considerar la posibilidad de un embarazo.

Consejos en caso de problemas gastrointestinales

En caso de problemas gastrointestinales graves (p. ej., vómitos o diarrea), la absorción puede que no sea completa y se deben tomar medidas anticonceptivas adicionales.

Si se presentan vómitos 3 a 4 horas después de tomar el comprimido, se debe tomar un nuevo comprimido (de sustitución) tan pronto como sea posible. Si han pasado más de 12 horas, debe seguir los consejos que se dan en relación con los comprimidos olvidados, tal como aparecen en la sección 4.2 “Manejo de comprimidos omitidos”, si aplica. Si la mujer no quiere modificar su esquema normal de toma de comprimidos, debe tomar el(los) comprimido(s) adicionales de otro blíster.

Cómo retrasar un sangrado por privación

Para retrasar un periodo, la mujer debe continuar tomando otro blíster de Rosina sin el periodo libre de comprimidos. La prolongación puede mantenerse todo lo que se desee hasta el final del segundo blíster. Durante la prolongación, la mujer puede presentar sangrado intermenstrual o manchado. La toma normal de Rosina se reanuda después del periodo habitual de 7 días sin comprimidos.

Para cambiar su periodo a otro día de la semana distinto del que la mujer está acostumbrada con su esquema actual, se le puede aconsejar que acorte el siguiente periodo sin comprimidos el número deseado de días. Cuanto más corto sea el intervalo, mayor será el riesgo de que no presente sangrado por privación, y que tenga sangrado intermenstrual o manchado durante el blíster siguiente (como ocurre cuando se retrasa un periodo).

Poblaciones especiales

Niños y adolescentes

El uso de comprimidos Rosina está indicado después del primer sangrado menstrual. No hay datos sobre la necesidad de modificar la dosis.

Acta No. 13 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Pacientes de edad avanzada

No aplica. El uso de comprimidos Rosina no está indicado después de la menopausia.

Insuficiencia hepática

Los comprimidos Rosina están contraindicados en mujeres con insuficiencia hepática (véase las secciones 4.3 y 5.2).

Insuficiencia renal

Los comprimidos Rosina están contraindicados en mujeres con insuficiencia renal grave o insuficiencia renal aguda (véase las secciones 4.3 y 5.2)."

Nuevas contraindicaciones

Los anticonceptivos hormonales combinados (AHC) no se deben utilizar en ninguna de las siguientes

situaciones. Si alguna de ellas apareciese por primera vez mientras se están tomando AHC, su utilización se debe suspender inmediatamente.

Hipersensibilidad al medicamento, embarazo y lactancia. trombosis, enfermedades cardíacas, diabetes mellitus, enfermedad hepática. Cáncer de mama o genital.

- Presencia o riesgo de tromboembolismo venoso (TEV)
 - o Tromboembolismo venoso: TEV actual (con anticoagulantes) o antecedentes del mismo (p. ej. trombosis venosa profunda [TVP], embolia pulmonar [EP]).
 - o Predisposición hereditaria o adquirida conocida al tromboembolismo venoso, como resistencia a la PCA (incluido el factor V Leiden), deficiencia de antitrombina III, deficiencia de proteína C, deficiencia de proteína S.
 - o Cirugía mayor con inmovilización prolongada (véase la sección 4.4).
 - o Riesgo elevado de tromboembolismo venoso debido a la presencia de varios factores de riesgo (véase la sección 4.4).
- Presencia o riesgo de tromboembolismo arterial (TEA).
 - o Tromboembolismo arterial: tromboembolismo arterial actual, antecedentes de tromboembolismo arterial (p. ej. Infarto del miocardio) o afección prodrómica (p. ej. angina pectoris)
 - o Enfermedad cerebrovascular: accidente cerebrovascular actual, antecedentes de accidente cerebrovascular o afección prodrómica (p. ej. accidente isquémico transitorio, AIT).

Acta No. 13 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



- Predisposición hereditaria o adquirida conocida al tromboembolismo arterial, tal como hiperhomocisteinemia y anticuerpos antifosfolípidos (anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante del lupus).
- Antecedentes de migraña con síntomas neurológicos focales.
- Alto riesgo de tromboembolismo arterial debido a múltiples factores de riesgo (véase la sección 4.4) o a la presencia de un factor de riesgo serio como:
 - diabetes mellitus con síntomas vasculares
 - hipertensión grave
 - dislipoproteinemia intensa
- Presencia o antecedentes de enfermedad hepática severa mientras los valores de función hepática no hayan vuelto a la normalidad
- Insuficiencia renal grave o fallo renal agudo
- Presencia o antecedentes de tumores hepáticos (benignos o malignos)
- Tumores malignos que se sepa o se sospeche que se vean influidos por esteroides sexuales (p. ej., de los órganos genitales o de las mamas)
- Sangrado vaginal no diagnosticado
- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Hipersensibilidad al maní o a la soja

Rosina está contraindicado para el uso concomitante con medicamentos que contengan ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir (véase las secciones 4.4 y 4.5).

Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias y precauciones especiales de uso

Advertencias

- Si alguna de las afecciones o factores de riesgo que se mencionan a continuación está presente, se debe comentar con la mujer la idoneidad de Rosina.
- Si alguna de estas afecciones o de estos factores de riesgo se agrava o aparece por primera vez, se debe aconsejar a la mujer que consulte a su médico para determinar si se debe interrumpir el uso de Rosina.
- En caso de sospecha o confirmación de trombosis venosa o arterial, se debe suspender el uso de AHC.
En caso que se inicie la terapia anticoagulante, se debe iniciar una anticoncepción alternativa adecuada debido a la teratogenicidad de la terapia anticoagulante (cumarinas).
- Trastornos circulatorios

Acta No. 13 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Riesgo de tromboembolismo venoso (TEV)

El uso de cualquier anticonceptivo hormonal combinado (AHC) aumenta el riesgo de tromboembolismo venoso (TEV), comparado con la no utilización. Los medicamentos que contienen levonorgestrel, norgestimato o noretisterona se asocian con el riesgo más bajo de TEV. Otros medicamentos como Rosina pueden tener hasta el doble de este nivel de riesgo. La decisión de utilizar cualquier medicamento diferente del que tiene el menor riesgo de TEV se debe tomar solamente después de comentarlo con la mujer para garantizar que comprende el riesgo de TEV con Rosina, cómo afectan sus factores de riesgo actuales a este riesgo y que su riesgo de TEV es mayor durante el primer año de uso. También existen ciertas evidencias de que el riesgo aumenta cuando se reinicia el AHC después de una interrupción del uso de 4 semanas o más.

Entre las mujeres que no utilizan un AHC y que no están embarazadas, aproximadamente 2 de cada 10.000 presentarán un TEV en el plazo de un año. No obstante, el riesgo puede ser mucho mayor en cada mujer en particular, en función de sus factores de riesgo subyacentes (ver a continuación).

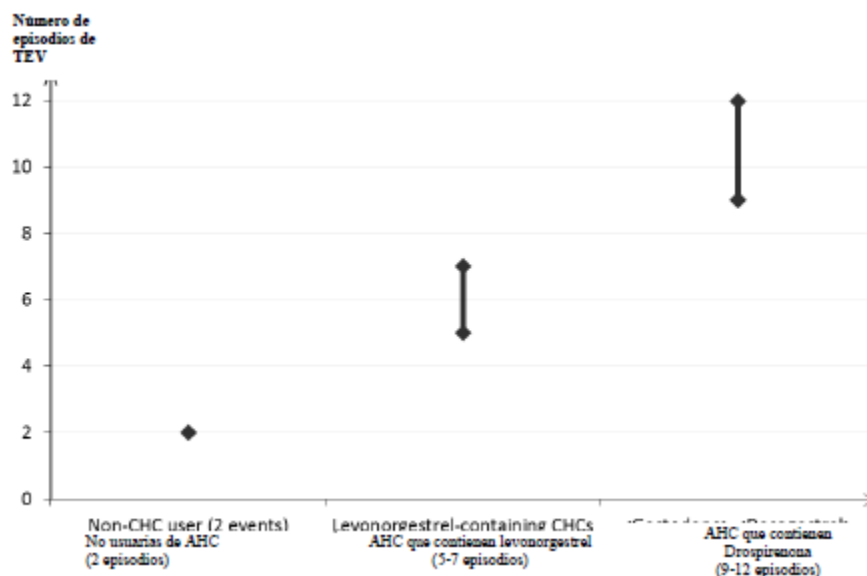
Se estima¹ que de cada 10.000 mujeres que utilizan un AHC que contiene Drospirenona, entre 9 y 12 mujeres presentarán un TEV en un año; esto se compara con unas 6² en mujeres que utilizan un AHC que contiene levonorgestrel.

En ambos casos, el número de TEV por año es inferior al número esperado en mujeres durante el embarazo o en el período de posparto.

El TEV puede ser mortal entre el 1% y el 2 % de los casos.

Número de episodios de TEV por cada 10.000 mujeres en un año

Acta No. 13 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



¹ Estas incidencias se estimaron a partir de la totalidad de los datos de estudios epidemiológicos, utilizando riesgos relativos para los diferentes medicamentos comparados con los AHC que contienen levonorgestrel.

² Punto medio del intervalo 5-7 por cada 10.000 años-mujer (A-M), basado en un riesgo relativo para los AHC que contienen levonorgestrel frente a la no utilización de aproximadamente 2,3 a 3,6.

De forma extremadamente rara, se han notificado casos de trombosis en otros vasos sanguíneos, p. ej., en venas y arterias hepáticas, mesentéricas, renales o retinianas, en usuarias de AHC.

Factores de riesgo de TEV

El riesgo de complicaciones tromboembólicas venosas en usuarias de AHC puede aumentar sustancialmente en una mujer con factores de riesgo adicionales, en particular si existen varios factores de riesgo (véase la tabla).

Rosina está contraindicado si una mujer tiene varios factores de riesgo que la ponen en una situación de alto riesgo de trombosis venosa (véase la sección 4.3). Si una mujer tiene más de un factor de riesgo, es posible que el aumento del riesgo sea mayor que la suma de los factores individuales; en este caso se debe tener en cuenta su riesgo total de TEV. Si se

Acta No. 13 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

considera que la relación beneficio/riesgo es negativa, no se debe prescribir un AHC (véase la sección 4.3).

Tabla: Factores de riesgo de TEV

Factor de riesgo	Comentario
Obesidad (índice de masa corporal [IMC] superior a 30 kg/m ²).	El riesgo aumenta de forma sustancial con el aumento del IMC. Especialmente importante en mujeres con factores de riesgo adicionales.
Inmovilización prolongada (incluidos viajes aéreos por >4 horas), la cirugía mayor, cualquier intervención quirúrgica de las piernas o pelvis, neurocirugía o traumatismo importante.	En estas circunstancias es aconsejable interrumpir el uso del comprimido (en caso de intervención quirúrgica programada, al menos con cuatro semanas de antelación) y no reanudarlo hasta dos semanas después de que se recupere completamente la movilidad. Se debe utilizar otro método anticonceptivo para evitar un embarazo involuntario. Se debe considerar un tratamiento antitrombótico si no se ha interrumpido con antelación la toma de Rosina.
Nota: la inmovilización temporal, incluidos los viajes en avión >4 horas, también puede ser un factor de riesgo de TEV, en especial en mujeres con otros factores de riesgo.	
Antecedentes familiares positivos (algún caso de tromboembolismo venoso en un hermano o en un progenitor, especialmente a una edad relativamente temprana, p. ej. antes de los 50 años).	Si se sospecha que existe una predisposición hereditaria, la mujer se debe referir a un especialista antes de tomar la decisión de usar un AHC.
Otras enfermedades asociadas al TEV.	Cáncer, lupus eritematoso sistémico, síndrome urémico hemolítico, enfermedad intestinal inflamatoria crónica (enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa) y anemia de células falciformes.
Aumento de la edad.	En especial por encima de los 35 años

No hay consenso sobre el posible papel de las venas varicosas y la tromboflebitis superficial en la aparición o progresión de la trombosis venosa.

Es preciso tener en cuenta el aumento del riesgo de tromboembolismo en el embarazo, y en particular en el período de 6 semanas del puerperio (para obtener información sobre “Fertilidad, embarazo y lactancia”, véase la sección 4.6).

Síntomas de TEV (trombosis venosa profunda y embolia pulmonar)

En el caso que se produzcan síntomas, se debe aconsejar a la mujer que busque asistencia médica urgente y que informe al profesional sanitario que está tomando un AHC.

Acta No. 13 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Los síntomas de trombosis venosa profunda (TVP) pueden incluir:

- Inflamación unilateral de la pierna y/o pie o a lo largo de una vena de la pierna.
- Dolor o sensibilidad en la pierna, que tal vez se advierta sólo al ponerse de pie o al caminar.
- Aumento de la temperatura en la pierna afectada; enrojecimiento o decoloración de la piel de la pierna.

Los síntomas de embolia pulmonar (EP) pueden incluir:

- Aparición repentina de falta de aliento o respiración rápida injustificadas.
- Aparición de tos repentina que puede estar asociada a hemoptisis.
- Dolor torácico agudo.
- Aturdimiento intenso o mareo.
- Latidos cardíacos acelerados o irregulares.

Algunos de estos síntomas (p. ej. “falta de aliento”, “tos”) son inespecíficos y se pueden confundir con acontecimientos más frecuentes o menos graves (p. ej. infecciones de las vías respiratorias).

Otros signos de oclusión vascular pueden incluir: dolor repentino, inflamación y ligera coloración azul de una extremidad.

Si la oclusión se produce en el ojo, los síntomas pueden variar desde visión borrosa indolora, que puede evolucionar hasta pérdida de la visión. A veces la pérdida de la visión se puede producir casi de inmediato.

Riesgo de tromboembolismo arterial (TEA)

Estudios epidemiológicos han asociado el uso de los AHC con un aumento del riesgo de tromboembolismo arterial (infarto de miocardio) o de accidente cerebrovascular (p. ej. accidente isquémico transitorio, accidente cerebrovascular). Los episodios tromboembólicos arteriales pueden ser mortales.

Factores de riesgo de TEA

El riesgo de que se produzcan complicaciones tromboembólicas arteriales o un accidente cerebrovascular en usuarias de AHC aumenta en mujeres con factores de riesgo (véase la tabla). Rosina está contraindicado si una mujer presenta varios factores de riesgo de TEA o uno grave que la ponga en una situación de alto riesgo de trombosis arterial (véase la sección 4.3). Si una mujer tiene más de un factor de riesgo, es posible que el aumento del riesgo sea mayor que la suma de los factores individuales; en este caso se debe tener en cuenta su riesgo total. Si se considera que la relación beneficio/riesgo es negativa, no se debe prescribir un AHC (véase la sección 4.3).

Acta No. 13 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Tabla: Factores de riesgo de TEA

Factor de riesgo	Comentario
Aumento de la edad	En especial por encima de los 35 años.
Tabaquismo	Se debe aconsejar a las mujeres que no fumen si desean utilizar un AHC. Se debe aconsejar enfáticamente a las mujeres mayores de 35 años que continúan fumando que utilicen un método anticonceptivo diferente.
Hipertensión	
Obesidad (índice de masa corporal superior a 30 kg/m ²)	El riesgo aumenta de forma sustancial con el aumento del IMC. Especialmente importante en mujeres con factores de riesgo adicionales.
Antecedentes familiares positivos (algún caso de tromboembolismo arterial en un hermano o en un progenitor, especialmente a una edad relativamente temprana, p. ej. menos de 50 años)	Si se sospecha que existe una predisposición hereditaria, la mujer debe ser referida a un especialista antes de tomar la decisión de usar un AHC.
Migraña	Un aumento de la frecuencia o la severidad de las migrañas durante el uso de AHC (que puede ser prodromico de un acontecimiento cerebrovascular) puede motivar su interrupción inmediata.
Otras enfermedades asociadas a acontecimientos vasculares adversos	Diabetes mellitus, hiperhomocisteinemia, valvulopatía y fibrilación auricular, dislipoproteinemia y lupus eritematoso sistémico.

Síntomas de TEA

En caso que se presenten síntomas, se debe aconsejar a la mujer que busque asistencia médica urgente y que informe al profesional sanitario que está tomando un AHC. Los síntomas de un accidente cerebrovascular pueden incluir:

- Entumecimiento o debilidad repentinos de la cara, brazo o pierna, especialmente en un lado del cuerpo.
- Dificultad repentina para caminar, mareo, pérdida del equilibrio o de la coordinación.
- Confusión repentina, dificultad para hablar o para comprender.
- Problemas de visión repentinos en un ojo o en ambos.
- Cefalea repentina, intensa o prolongada sin causa conocida.
- Pérdida del conocimiento o desmayo, con o sin convulsiones.

Los síntomas temporales sugieren que el episodio es un accidente isquémico transitorio (AIT).

Los síntomas de infarto de miocardio (IM) pueden incluir:

- Dolor, molestias, presión, pesadez, sensación de opresión o plenitud en el tórax, brazo o debajo del esternón.
- Malestar que irradia a la espalda, la mandíbula, la garganta, el brazo o el estómago.
- Sensación de plenitud, indigestión o ahogo.
- Sudoración, náuseas, vómitos o mareo.

Acta No. 13 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



- Debilidad extrema, ansiedad o falta de aliento.
 - Latidos cardíacos acelerados o irregulares.
- Tumores

En algunos estudios epidemiológicos se ha informado de un aumento del riesgo de cáncer cervical en usuarias de AOC durante periodos prolongados (> 5 años), pero sigue existiendo controversia acerca de hasta qué punto este hallazgo es atribuible a los efectos de confusión de la conducta sexual y de otros factores como el virus del papiloma humano (VPH).

Un metaanálisis de 54 estudios epidemiológicos mostró que existe un leve aumento del riesgo relativo (RR = 1,24) con respecto a que se diagnostique cáncer de mama en mujeres que están tomando AOC actualmente.

El exceso de riesgo desaparece gradualmente durante los 10 años posteriores a la suspensión del uso de AOC. Como el cáncer de mama es raro en mujeres menores de 40 años, el exceso en el número de diagnósticos de cáncer de mama en mujeres que toman actualmente o que tomaron recientemente anticonceptivos orales es pequeño comparado con el riesgo total de cáncer de mama. Estos estudios no proporcionan evidencia de que exista una relación causal. El patrón observado del aumento del riesgo puede deberse al diagnóstico más temprano del cáncer de mama en las usuarias de AOC, a los efectos biológicos de los AOC o a una combinación de ambos. Los casos diagnosticados de cáncer de mama en mujeres que alguna vez tomaron AOC tienden a estar menos avanzados clínicamente que los casos de cáncer de mama diagnosticados en mujeres que nunca los han tomado.

Raramente, se han presentado informes de casos de tumores hepáticos benignos en usuarias de AOC, y más raramente aún, de tumores hepáticos malignos. En casos aislados, estos tumores han dado lugar a hemorragias intraabdominales que pusieron en peligro la vida de la paciente. En mujeres que tomen AOC se debe plantear la posibilidad de un tumor hepático dentro del diagnóstico diferencial cuando aparezca dolor severo en la parte alta del abdomen, en caso de hepatomegalia, o si aparecen signos de hemorragia intraabdominal.

Al utilizar AOC de dosis alta (0.05 mg de Etinilestradiol) se reduce el riesgo de cáncer endometrial y ovárico. Todavía no se ha confirmado si esto también es así en el caso de los AOC de dosis más baja.

Los tumores malignos pueden ser potencialmente peligrosos o mortales.

Acta No. 13 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



- Otras afecciones

El estado de ánimo deprimido y la depresión son efectos no deseados bien conocidos del uso de anticonceptivos hormonales (véase la sección 4.8). La depresión puede ser grave y es un factor de riesgo bien conocido para el comportamiento suicida y el suicidio. Se debe aconsejar a las mujeres que se pongan en contacto con su médico en caso de cambios de humor y síntomas depresivos, incluso poco después de iniciar el tratamiento.

El componente progestágeno en Rosina es un antagonista de la aldosterona con propiedades reductoras de potasio. En la mayoría de casos, no se debe esperar un aumento de potasio. No obstante, en un estudio clínico en algunas pacientes con insuficiencia renal leve o moderada y utilización concomitante de medicamentos reductores de potasio, los niveles séricos de potasio aumentaron levemente, pero no de una forma significativa durante la administración de Drospirenona. Por lo tanto, se recomienda analizar el potasio sérico durante el primer ciclo de tratamiento en pacientes que presentan insuficiencia renal y un potasio sérico previo al tratamiento que se encuentre en el límite superior del rango de referencia, y especialmente durante la utilización concomitante de medicamentos reductores de potasio. Ver sección 4.5.

Las mujeres con hipertrigliceridemia o con antecedentes familiares de padecerla pueden tener presentar aumento de riesgo de pancreatitis cuando toman AOC.

Aunque se ha informado de incrementos leves en la presión arterial de muchas mujeres que toman AOC, los aumentos clínicamente significativos son raros. Sólo en estos casos raros está justificada la suspensión inmediata del AOC. Si, durante la utilización de un AOC en hipertensión preexistente, los valores de presión arterial elevados de forma continua, o el aumento significativo en la presión arterial no responden adecuadamente al tratamiento antihipertensivo, se debe suspender el AOC. Si se considera que es adecuado, la utilización de AOC se puede reanudar cuando se alcancen valores normotensivos con el tratamiento antihipertensivo.

Se ha informado de que las siguientes patologías pueden aparecer o agravarse tanto durante el embarazo como mientras se toman AOC, pero la evidencia de que exista una relación con la utilización de AHC no es concluyente: ictericia y/o prurito en relación con colestasis; formación de cálculos en la vesícula; porfiria; lupus eritematoso sistémico; síndrome hemolítico-urémico; corea de Sydenham; herpes gestacional; pérdida de audición debida a otosclerosis.

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

Acta No. 13 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Trastornos agudos o crónicos de la función hepática pueden hacer necesario suspender la utilización de los AOC hasta que los marcadores de función hepática vuelvan a la normalidad. La recurrencia de ictericia colestática y/o el prurito relacionado con la colestasis, que aparecen previamente durante el embarazo o durante la utilización previa de esteroides sexuales, hace necesario suspender los AOC.

Aunque los anticonceptivos hormonales combinados pueden tener un efecto sobre la resistencia periférica a la insulina y sobre la tolerancia a la glucosa, no hay evidencia que demuestre que es necesario alterar el régimen terapéutico en mujeres diabéticas que utilizan AOC de dosis baja (los que contienen <0,05 mg de Etinilestradiol). No obstante, a las mujeres diabéticas se les debe observar atentamente, en especial al principio de utilizar AOC.

Se ha informado el empeoramiento de la depresión endógena, la epilepsia, la enfermedad de Crohn o la colitis ulcerosa, durante la utilización de AOC.

El cloasma puede aparecer ocasionalmente, especialmente en mujeres con antecedentes de cloasma gravídico. Las mujeres con tendencia a presentar cloasma deben evitar exponerse a la radiación solar o ultravioleta mientras toman AOC.

Exámenes médicos/consulta médica

Antes de iniciar o de reanudar el tratamiento con Rosina, se debe realizar una anamnesis completa (incluidos los antecedentes familiares) y se debe descartar un embarazo. Se debe medir la tensión arterial y realizar una exploración física, guiada por las contraindicaciones (véase la sección 4.3) y las advertencias (véase la sección 4.4). Es importante dirigir a la mujer hacia la información sobre la trombosis venosa y arterial, incluido el riesgo de Rosina en comparación con otros AHC, los síntomas de TEV y TEA, los factores de riesgo conocidos y qué debe hacer en caso de una sospecha de trombosis.

También se debe indicar a la mujer que lea cuidadosamente el prospecto y siga las instrucciones allí descritas. La frecuencia y la naturaleza de las exploraciones deben basarse en las directrices clínicas establecidas y se adaptarán a cada mujer en particular.

Debe advertirse a las mujeres que los anticonceptivos orales no protegen frente a la infección por VIH (SIDA) ni frente a otras enfermedades de transmisión sexual.

Disminución de la eficacia

La eficacia de los anticonceptivos hormonales combinados puede verse reducida en caso de, p. ej., comprimidos olvidados (véase la sección 4.2), alteraciones gastrointestinales (véase la sección 4.2) o medicamentos concomitantes (véase la sección 4.5).

Acta No. 13 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Disminución del control del ciclo

Con todos los AOC pueden aparecer sangrados irregulares (manchado o sangrado intermenstrual), especialmente durante los primeros meses de utilización. Por lo tanto, sólo procede evaluar la aparición de cualquier sangrado irregular después de un periodo de adaptación de aproximadamente tres ciclos.

Si las irregularidades en los sangrados persisten o aparecen después de ciclos previos regulares, se debe pensar entonces en causas no hormonales, y está indicado tomar las precauciones diagnósticas adecuadas para excluir un tumor maligno o un embarazo. Entre ellas se puede incluir un legrado.

En algunas mujeres puede que no se produzca un sangrado por privación durante el periodo sin comprimidos. Si el AHC se ha tomado según las instrucciones descritas en la sección 4.2, es poco probable que la mujer esté embarazada. Sin embargo, si el AHC no se ha tomado de acuerdo con estas instrucciones antes del primer sangrado por privación, que no se ha producido, o si no se han producido dos sangrados por privación, se debe descartar el embarazo antes de seguir tomando el AHC.

Elevaciones de ALT

Durante los ensayos clínicos con pacientes tratados por infecciones por el virus de la hepatitis C (VHC) con los medicamentos que contienen ombitasvir / paritaprevir / ritonavir y dasabuvir con o sin ribavirina, se produjeron elevaciones de transaminasas (ALT) superiores a 5 veces el límite superior de la normalidad (LSN) más frecuentemente en mujeres que usan medicamentos que contienen Etinilestradiol, como los anticonceptivos hormonales combinados (AHC) (véase las secciones 4.3 y 4.5).

Excipientes

Este medicamento contiene 48,17 mg de lactosa monohidrato por comprimido. Las pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia total de lactasa o absorción deficiente de glucosa- galactosa no deben tomar este medicamento. Este medicamento contiene 0,070 mg de lecitina de soja por comprimido. Las pacientes con hipersensibilidad al maní o la soja no deben tomar este medicamento.

Nuevas reacciones adversas

Para conocer las reacciones adversas graves en usuarias de anticonceptivos hormonales combinados (AHC) véase la sección 4.4.

Durante la utilización de Rosina se han informado las siguientes reacciones adversas farmacológicas:

Acta No. 13 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Tabla 1: La tabla siguiente informa las reacciones adversas mediante la clasificación por órganos o sistemas de MedDRA (MedDRA SOC). Las frecuencias se basan en datos de ensayos clínicos.

Clasificación por órganos o sistemas	Convención de frecuencia		
	Frecuente ≥1/100 a <1/10	Poco frecuente ≥1/1000 a <1/100	Raro ≥1/10.000 a <1/1000
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad y, Asma
Trastornos psiquiátricos	Depresión	Aumento de la libido Disminución de la libido	
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea		
Trastornos del oído y del laberinto			Hipoacusia
Trastornos vasculares	Migraña	Hipertensión,	Tromboembolia venosa
		Hipotensión	(TEV), Tromboembolia arterial (TEA)
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal	Vómitos, Náuseas	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Acné	Eczema, Prurito, Alopecia	Eritema nodoso, Eritema multiforme
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Trastornos menstruales, Metrorragia, Dolor mamario, Sensibilidad mamaria, Leucorrea, Candidiasis vaginal	Aumento del tamaño de las mamas, Vaginitis	Secreción en las mamas
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Retención de líquidos, Aumento de peso, Pérdida de peso	

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Se ha observado un aumento del riesgo de episodios trombóticos y tromboembólicos arteriales y venosos, entre ellos infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, accidentes

Acta No. 13 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



isquémicos transitorios, trombosis venosa y embolia pulmonar, en mujeres que utilizan AHC, que se comentan con más detalle en la sección 4.4.

En mujeres que tomaban AHC se ha informado de los siguientes efectos adversos graves, que se han comentado anteriormente en la sección 4.4:

- Trastornos tromboembólicos venosos
- Trastornos tromboembólicos arteriales
- Hipertensión;
- Tumores hepáticos;
- Aparición o empeoramiento de trastornos para los que no se ha establecido una asociación con la utilización de AHC: enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, epilepsia, mioma uterino, porfiria, lupus eritematoso sistémico, herpes gestacional, corea de Sydenham, síndrome hemolítico urémico, ictericia colestática;
- Cloasma;
- Alteraciones agudas o crónicas de la función hepática pueden hacer necesario suspender la utilización de AOC hasta que los marcadores de la función hepática regresen a la normalidad;
- En mujeres con angioedema hereditario, los estrógenos exógenos pueden inducir o exacerbar los síntomas de angioedema.

La frecuencia del diagnóstico de cáncer de mama se ve incrementada muy levemente entre las usuarias de AHC. Como el cáncer de mama es raro en mujeres menores de 40 años, el exceso de casos es pequeño en relación con el riesgo global de cáncer de mama. Se desconoce si existe relación causal con la utilización de AOC. Para más información, véase las secciones 4.3 y 4.4.

Interacciones

El sangrado por privación y/o el fracaso anticonceptivo pueden ser el resultado de interacciones de otros medicamentos (inductores enzimáticos) con anticonceptivos orales (véase la sección 4.5).

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se solicita a los profesionales de la salud que notifiquen cualquier sospecha de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación.

Nuevas interacciones

Acta No. 13 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Nota: deberá consultarse la información de prescripción de medicamentos concomitantes para identificar interacciones potenciales.

Interacciones farmacodinámicas

El uso concomitante con medicamentos que contienen ombitasvir / paritaprevir / ritonavir y dasabuvir, con o sin ribavirina puede aumentar el riesgo de elevaciones de ALT (véase las secciones 4.3 y 4.4). Por lo tanto, las usuarias de Rosina deben cambiar a un método anticonceptivo alternativo (p. ej., anticonceptivo solo con progestágenos o métodos no hormonales) antes de comenzar la terapia con este régimen de combinación de medicamentos. Rosina se puede reiniciar 2 semanas después de completar el tratamiento con este régimen de combinación de medicamentos.

Interacciones farmacodinámicas

- Efectos de otros medicamentos sobre los comprimidos Rosina
Pueden ocurrir interacciones con medicamentos inductores de enzimas microsomales, lo que puede resultar en un incremento del aclaramiento de hormonas sexuales y que puede conducir a sangrados por privación y/o fracaso anticonceptivo.

Tratamiento

La inducción enzimática ya se puede observar luego de unos pocos días de tratamiento. La inducción enzimática máxima generalmente es medida en unas pocas semanas. Después del cese de la terapia farmacológica, la inducción enzimática puede mantenerse durante aproximadamente 4 semanas.

Tratamiento de corta duración

Las mujeres en tratamiento con medicamentos que inducen enzimas deberán utilizar temporalmente un método de barrera u otro método anticonceptivo, además del AOC. El método de barrera debe ser usado durante todo el tiempo que dure la terapia con el medicamento concomitante o por 28 días después de su suspensión. Si la terapia farmacológica se extiende más allá del final de los comprimidos en el paquete de AOC, el siguiente paquete de AOC debe iniciarse inmediatamente después del anterior sin el intervalo habitual sin comprimidos.

Tratamiento de larga duración

En mujeres que reciben tratamiento de larga duración con principios activos que son inductores de las enzimas hepáticas, se recomienda utilizar otro método anticonceptivo fiable no hormonal.

Acta No. 13 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Las siguientes interacciones han sido reportadas en la bibliografía.

Sustancias que aumentan la eliminación de los AOC (eficacia disminuida de AOC por inducción enzimática), por ejemplo:

Barbitúricos, bosentán, carbamazepina, fenitoína, primidona, rifampicina y medicamentos para el VIH ritonavir, nevirapina y efavirenz y posiblemente también felbamato, griseofulvina, oxcarbazepina, topiramato y productos que contienen el remedio herbal Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*).

Sustancias con efectos variables sobre la eliminación de los AOC:

Cuando se administra de manera concomitante con AOC, muchas combinaciones de inhibidores de la proteasa del VIH e inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos, incluidas las combinaciones con inhibidores del VHC, pueden aumentar o disminuir las concentraciones plasmáticas de estrógenos o progestinas. El efecto neto de estos cambios puede ser clínicamente relevante en algunos casos.

Por lo tanto, se debe consultar la información de prescripción de medicamentos concomitantes para el VIH / VHC para identificar posibles interacciones y cualquier recomendación relacionada. En caso de duda, las mujeres deben utilizar un método anticonceptivo de barrera adicional en terapia con inhibidores de la proteasa o inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos.

Sustancias que disminuyen la eliminación de AOC (inhibidores enzimáticos):

La importancia clínica de las posibles interacciones con inhibidores enzimáticos sigue siendo desconocida.

La administración concomitante de inhibidores potentes de CYP3A4 puede aumentar las concentraciones plasmáticas del estrógeno o la progestina, o ambas.

En un estudio de dosis múltiples con una combinación de Drospirenona (3 mg / día) / Etinilestradiol (0,02 mg / día), la administración conjunta del inhibidor potente de CYP3A4 ketoconazol durante 10 días aumentó el ABC (0-24 h) de Drospirenona y Etinilestradiol 2,7 veces y 1,4 veces, respectivamente.

Se ha demostrado que las dosis de etoricoxib de 60 a 120 mg / día aumentan las concentraciones plasmáticas de Etinilestradiol de 1,4 a 1,6 veces, respectivamente, cuando se toman concomitantemente con un anticonceptivo hormonal combinado que contiene 0,035 mg de Etinilestradiol.

Acta No. 13 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Efectos de los comprimidos Rosina en otros medicamentos

Los anticonceptivos orales pueden afectar al metabolismo de determinados principios activos. Por consiguiente, las concentraciones plasmáticas y tisulares pueden aumentar (p. ej., ciclosporina) o disminuir (p. ej., lamotrigina).

Según los estudios de interacción in vivo en mujeres voluntarias que tomaban omeprazol, simvastatina o midazolam como sustratos marcados, es improbable que se produzca una interacción clínicamente relevante de Drospirenona a dosis de 3 mg con el metabolismo mediado del citocromo P450 de otros principios activos.

Los datos clínicos sugieren que Etinilestradiol está inhibiendo la eliminación de sustratos de CYP1A2, lo que conduce a un aumento débil (p.ej, teofilina) o moderado (p. ej., tizanidina) en su concentración plasmática.

- Otras formas de interacción

En pacientes sin insuficiencia renal, la utilización concomitante de Drospirenona y de los inhibidores de la ECA o los AINE no dio lugar a un efecto significativo sobre el potasio sérico. No obstante, no se ha estudiado la utilización concomitante de Rosina con antagonistas de aldosterona o de diuréticos reductores de potasio. En este caso, debe analizarse el potasio sérico durante el primer ciclo de tratamiento. Véase también la sección 4.4.

- Pruebas de laboratorio

La utilización de esteroides anticonceptivos puede influir en los resultados de algunas pruebas de laboratorio, entre las que se encuentran los parámetros bioquímicos de función hepática, tiroidea, suprarrenal y renal, los niveles plasmáticos de proteínas (transportadoras), p. ej., la globulina transportadora de corticoides y fracciones lipídicas o de lipoproteínas, los parámetros del metabolismo de carbohidratos y los parámetros de la coagulación y la fibrinólisis. Las alteraciones suelen mantenerse dentro del rango de referencia normal para los valores de laboratorio. Drospirenona da lugar a un incremento de la actividad plasmática de renina y en la aldosterona plasmática por su leve actividad antimineralocorticoide.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado incluye en la indicación la frase *“La decisión de prescribir Rosina debe tener en cuenta los factores de riesgo actuales de cada mujer en particular, concretamente los de tromboembolismo venoso (TEV) y cómo se compara el riesgo de TEV con Rosina con el de otros anticonceptivos hormonales combinados (AHC) (véase las secciones 4.3 y 4.4)”*. La Sala recuerda al interesado que las indicaciones en el inserto y la

Acta No. 13 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



información para prescribir deben ser únicamente las aprobadas en el registro sanitario; por lo tanto, la Sala recomienda que dicha frase sea retirada de la indicación. Los aspectos atinentes a la eficacia y seguridad comparada con otros agentes deben describirse en el apartado de ensayos clínicos.

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar las modificaciones de dosificación, contraindicaciones, precauciones y advertencias, reacciones adversas e interacciones

- Modificación de dosificación
- Modificación de Contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación en interacciones

Nueva Dosificación

Pauta posológica

Como tomar Rosina

Los comprimidos deben tomarse cada día aproximadamente a la misma hora, si es necesario con un poco de líquido, en el orden que se muestra en el blíster. Se debe tomar un comprimido al día durante 21 días consecutivos. Cada blíster posterior debe iniciarse después de un intervalo de 7 días sin comprimidos, durante el cual se suele producir un sangrado por privación. Éste suele empezar el día 2 a 3 después de haber tomado el último comprimido y puede no haber concluido antes de empezar el siguiente blíster.

Cómo empezar a tomar Rosina

- En caso de no haber usado anticonceptivos hormonales (en el último mes)

El uso de los comprimidos Rosina debe comenzar el día 1 del ciclo menstrual natural (es decir, el primer día del sangrado menstrual).

- En el caso de cambio desde otro anticonceptivo combinado hormonal (anticonceptivo oral combinado, anillo vaginal o parche transdérmico)

Es preferible que la mujer empiece a tomar Rosina el día siguiente al último comprimido activo (el último comprimido que contiene principios activos) del anticonceptivo oral combinado (AOC) previo; y a más

Acta No. 13 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



comprimido que contiene principios activos) del anticonceptivo oral combinado (AOC) previo; y a más tardar el día posterior al intervalo sin comprimidos o de comprimidos de placebo del AOC previo. Cuando se cambia de un anillo vaginal o un parche transdérmico, los comprimidos Rosina se deben comenzar preferiblemente el día del retiro del dispositivo, pero los comprimidos Rosina no se deben comenzar más tarde que el día de la siguiente aplicación.

- En el caso de cambio desde un método de solo progestágeno (píldora, inyección o implante que sólo contienen progestágeno) o desde un dispositivo intrauterino (DIU) que libera progesterona

La mujer puede cambiarse cualquier día desde la píldora que sólo contiene progestágeno (desde un implante o el DIU el día de su retiro, desde un inyectable al momento de la siguiente inyección) pero en todos estos casos debe aconsejarse el uso de un método de barrera los primeros 7 días que tome los comprimidos.

- Después de un aborto en el primer trimestre

La mujer debe empezar a tomarlo inmediatamente. Si lo hace así, no es necesario que tome medidas anticonceptivas adicionales.

- Después del parto o de un aborto en el segundo trimestre

A la mujer se le debe aconsejar que comience el uso de comprimidos Rosina el día 21-28 después del parto o del aborto en el segundo-tercer trimestre. Si empezase más tarde, también se le debe recomendar que utilice de forma adicional un método de barrera durante los primeros 7 días. No obstante, si ya ha mantenido relaciones sexuales, se debe excluir el embarazo antes de empezar a tomar el AHC, o la mujer debe esperar al primer periodo menstrual.

En el caso de mujeres lactantes, véase la sección 4.6.

Manejo de comprimidos omitidos

Si la usuaria se retrasa menos de 12 horas al tomar cualquier comprimido, la protección anticonceptiva no se reduce. La mujer debe tomar el comprimido tan pronto como se acuerde, y el resto de los comprimidos los debe tomar a la hora habitual.

Si se demora más de 12 horas al tomar cualquier comprimido, la protección anticonceptiva puede reducirse. En caso de que se olviden comprimidos se deben seguir estas dos reglas básicas:

Acta No. 13 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



3. La toma de comprimidos nunca debe interrumpirse por un periodo de más de 7 días;
4. Son necesarios 7 días de toma ininterrumpida de comprimidos para mantener una supresión adecuada del eje hipotálamo-hipofisario-ovárico.

Según esto, en la práctica se pueden dar los siguientes consejos:

- **Semana 1**

La usuaria debe tomar el último comprimido que haya olvidado tan pronto como se acuerde, incluso si esto significa tomar dos comprimidos al mismo tiempo. Después, seguirá tomando los comprimidos a la hora habitual. Además, durante los siguientes 7 días debe utilizar simultáneamente un método de barrera como el preservativo. Si en los 7 días previos ha mantenido relaciones sexuales, se debe tener en cuenta la posibilidad de un embarazo. Cuantos más comprimidos haya olvidado y cuánto más cerca estén del periodo habitual sin comprimidos, mayor es el riesgo de embarazo.

- **Semana 2**

La usuaria debe tomar el último comprimido que haya olvidado tan pronto como se acuerde, incluso si esto significa tomar dos comprimidos al mismo tiempo. Después, seguirá tomando los comprimidos a la hora habitual. Siempre que los comprimidos se hayan tomado correctamente durante los 7 días anteriores al primer comprimido olvidado, no es necesario tomar precauciones anticonceptivas adicionales. Sin embargo, si éste no es el caso o si se ha olvidado más de 1 comprimido, se le debe recomendar a la mujer que utilice métodos adicionales durante 7 días.

- **Semana 3**

El riesgo de reducción de la fiabilidad es inminente porque a continuación viene el periodo de 7 días sin comprimidos. Sin embargo, puede evitarse el riesgo de reducción de la protección anticonceptiva ajustando la toma de comprimidos.

Si se sigue una de las dos opciones que proponemos a continuación, no es necesario utilizar precauciones anticonceptivas adicionales, siempre que los comprimidos se hayan tomado correctamente durante los 7 días previos al comprimido olvidado. Si éste no es el caso, la mujer debe seguir la primera de las dos alternativas y también utilizar métodos adicionales durante los 7 días siguientes.

3. La mujer debe tomar el último comprimido que haya olvidado tan pronto como se acuerde, incluso si esto significa tomar dos comprimidos al mismo tiempo. Después, seguirá tomando los comprimidos a la hora habitual. Empezará a tomar el siguiente blíster inmediatamente después de terminar el blíster

Acta No. 13 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



actual, es decir, no debe dejar descanso entre los blísteres. No es probable que la mujer presente sangrado por privación antes del final del segundo blíster, pero puede presentar manchado o hemorragia intermenstrual los días que esté tomando los comprimidos.

4. A la mujer también se le puede aconsejar que deje de tomar los comprimidos del blíster actual. Debe esperar un periodo de 7 días sin tomar comprimidos, incluidos los días en que olvidó tomar los comprimidos, y en lo sucesivo continuar con el siguiente blíster.

Si la mujer ha olvidado comprimidos y después no presenta sangrado menstrual en el primer periodo normal sin comprimidos, se debe considerar la posibilidad de un embarazo.

Consejos en caso de problemas gastrointestinales

En caso de problemas gastrointestinales graves (p. ej., vómitos o diarrea), la absorción puede que no sea completa y se deben tomar medidas anticonceptivas adicionales.

Si se presentan vómitos 3 a 4 horas después de tomar el comprimido, se debe tomar un nuevo comprimido (de sustitución) tan pronto como sea posible. Si han pasado más de 12 horas, debe seguir los consejos que se dan en relación con los comprimidos olvidados, tal como aparecen en la sección 4.2 “Manejo de comprimidos omitidos”, si aplica. Si la mujer no quiere modificar su esquema normal de toma de comprimidos, debe tomar el(los) comprimido(s) adicionales de otro blíster.

Cómo retrasar un sangrado por privación

Para retrasar un periodo, la mujer debe continuar tomando otro blíster de Rosina sin el periodo libre de comprimidos. La prolongación puede mantenerse todo lo que se desee hasta el final del segundo blíster. Durante la prolongación, la mujer puede presentar sangrado intermenstrual o manchado. La toma normal de Rosina se reanuda después del periodo habitual de 7 días sin comprimidos.

Para cambiar su periodo a otro día de la semana distinto del que la mujer está acostumbrada con su esquema actual, se le puede aconsejar que acorte el siguiente periodo sin comprimidos el número deseado de días. Cuanto más corto sea el intervalo, mayor será el riesgo de que no presente sangrado por privación, y que tenga sangrado intermenstrual o manchado durante el blíster siguiente (como ocurre cuando se retrasa un periodo).

Acta No. 13 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Poblaciones especiales

Niños y adolescentes

El uso de comprimidos Rosina está indicado después del primer sangrado menstrual. No hay datos sobre la necesidad de modificar la dosis.

Pacientes de edad avanzada

No aplica. El uso de comprimidos Rosina no está indicado después de la menopausia.

Insuficiencia hepática

Los comprimidos Rosina están contraindicados en mujeres con insuficiencia hepática (véase las secciones 4.3 y 5.2).

Insuficiencia renal

Los comprimidos Rosina están contraindicados en mujeres con insuficiencia renal grave o insuficiencia renal aguda (véase las secciones 4.3 y 5.2)."

Nuevas contraindicaciones

Los anticonceptivos hormonales combinados (AHC) no se deben utilizar en ninguna de las siguientes situaciones. Si alguna de ellas apareciese por primera vez mientras se están tomando AHC, su utilización se debe suspender inmediatamente.

Hipersensibilidad al medicamento, embarazo y lactancia. trombosis, enfermedades cardíacas, diabetes mellitus, enfermedad hepática. Cáncer de mama o genital.

- **Presencia o riesgo de tromboembolismo venoso (TEV)**
 - **Tromboembolismo venoso: TEV actual (con anticoagulantes) o antecedentes del mismo (p. ej. trombosis venosa profunda [TVP], embolia pulmonar [EP]).**
 - **Predisposición hereditaria o adquirida conocida al tromboembolismo venoso, como resistencia a la PCA (incluido el factor V Leiden), deficiencia de antitrombina III, deficiencia de proteína C, deficiencia de proteína S.**
 - **Cirugía mayor con inmovilización prolongada (véase la sección 4.4).**
 - **Riesgo elevado de tromboembolismo venoso debido a la presencia de varios factores de riesgo (véase la sección 4.4).**
- **Presencia o riesgo de tromboembolismo arterial (TEA).**

Acta No. 13 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



- **Tromboembolismo arterial:** tromboembolismo arterial actual, antecedentes de tromboembolismo arterial (p. ej. Infarto del miocardio) o afección prodrómica (p. ej. angina pectoris)
 - **Enfermedad cerebrovascular:** accidente cerebrovascular actual, antecedentes de accidente cerebrovascular o afección prodrómica (p. ej. accidente isquémico transitorio, AIT).
 - **Predisposición hereditaria o adquirida conocida al tromboembolismo arterial,** tal como hiperhomocisteinemia y anticuerpos antifosfolípidos (anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante del lupus).
 - **Antecedentes de migraña con síntomas neurológicos focales.**
 - **Alto riesgo de tromboembolismo arterial debido a múltiples factores de riesgo** (véase la sección 4.4) o a la presencia de un factor de riesgo serio como:
 - **diabetes mellitus con síntomas vasculares**
 - **hipertensión grave**
 - **dislipoproteinemia intensa**
- **Presencia o antecedentes de enfermedad hepática severa mientras los valores de función hepática no hayan vuelto a la normalidad**
 - **Insuficiencia renal grave o fallo renal agudo**
 - **Presencia o antecedentes de tumores hepáticos (benignos o malignos)**
 - **Tumores malignos que se sepa o se sospeche que se vean influidos por esteroides sexuales (p. ej., de los órganos genitales o de las mamas)**
 - **Sangrado vaginal no diagnosticado**
 - **Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.**
 - **Hipersensibilidad al maní o a la soja**

Rosina está contraindicado para el uso concomitante con medicamentos que contengan ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir (véase las secciones 4.4 y 4.5).

Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias y precauciones especiales de uso

Advertencias

Acta No. 13 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



- Si alguna de las afecciones o factores de riesgo que se mencionan a continuación está presente, se debe comentar con la mujer la idoneidad de Rosina.
- Si alguna de estas afecciones o de estos factores de riesgo se agrava o aparece por primera vez, se debe aconsejar a la mujer que consulte a su médico para determinar si se debe interrumpir el uso de Rosina.
- En caso de sospecha o confirmación de trombosis venosa o arterial, se debe suspender el uso de AHC.
En caso que se inicie la terapia anticoagulante, se debe iniciar una anticoncepción alternativa adecuada debido a la teratogenicidad de la terapia anticoagulante (cumarinas).
- Trastornos circulatorios

Riesgo de tromboembolismo venoso (TEV)

El uso de cualquier anticonceptivo hormonal combinado (AHC) aumenta el riesgo de tromboembolismo venoso (TEV), comparado con la no utilización. Los medicamentos que contienen levonorgestrel, norgestimato o noretisterona se asocian con el riesgo más bajo de TEV. Otros medicamentos como Rosina pueden tener hasta el doble de este nivel de riesgo. La decisión de utilizar cualquier medicamento diferente del que tiene el menor riesgo de TEV se debe tomar solamente después de comentarlo con la mujer para garantizar que comprende el riesgo de TEV con Rosina, cómo afectan sus factores de riesgo actuales a este riesgo y que su riesgo de TEV es mayor durante el primer año de uso. También existen ciertas evidencias de que el riesgo aumenta cuando se reinicia el AHC después de una interrupción del uso de 4 semanas o más.

Entre las mujeres que no utilizan un AHC y que no están embarazadas, aproximadamente 2 de cada 10.000 presentarán un TEV en el plazo de un año. No obstante, el riesgo puede ser mucho mayor en cada mujer en particular, en función de sus factores de riesgo subyacentes (ver a continuación).

Se estima¹ que de cada 10.000 mujeres que utilizan un AHC que contiene Drospirenona, entre 9 y 12 mujeres presentarán un TEV en un año; esto se compara con unas 6² en mujeres que utilizan un AHC que contiene levonorgestrel.

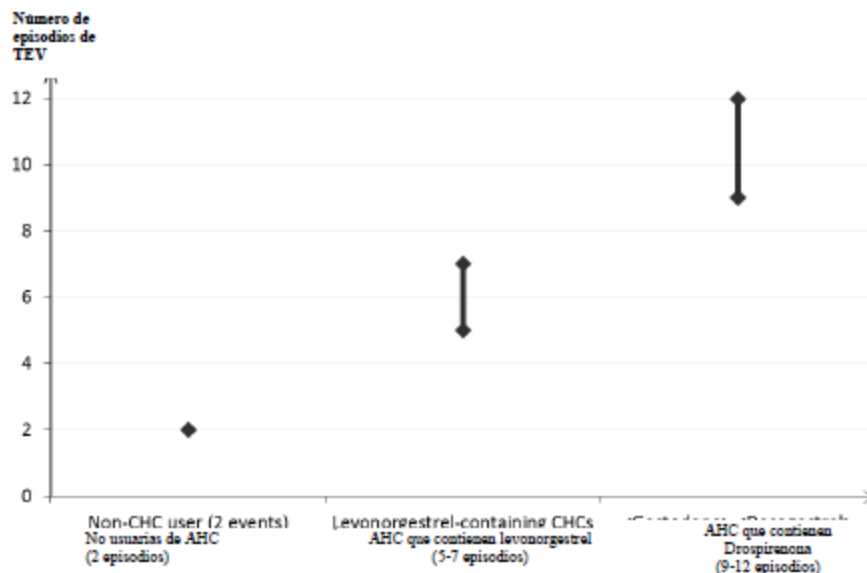
En ambos casos, el número de TEV por año es inferior al número esperado en mujeres durante el embarazo o en el período de posparto.

El TEV puede ser mortal entre el 1% y el 2 % de los casos.

Acta No. 13 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Número de episodios de TEV por cada 10.000 mujeres en un año



¹ Estas incidencias se estimaron a partir de la totalidad de los datos de estudios epidemiológicos, utilizando riesgos relativos para los diferentes medicamentos comparados con los AHC que contienen levonorgestrel.

² Punto medio del intervalo 5-7 por cada 10.000 años-mujer (A-M), basado en un riesgo relativo para los AHC que contienen levonorgestrel frente a la no utilización de aproximadamente 2,3 a 3,6.

De forma extremadamente rara, se han notificado casos de trombosis en otros vasos sanguíneos, p. ej., en venas y arterias hepáticas, mesentéricas, renales o retinianas, en usuarias de AHC.

Factores de riesgo de TEV

El riesgo de complicaciones tromboembólicas venosas en usuarias de AHC puede aumentar sustancialmente en una mujer con factores de riesgo adicionales, en particular si existen varios factores de riesgo (véase la tabla).

Rosina está contraindicado si una mujer tiene varios factores de riesgo que la ponen en una situación de alto riesgo de trombosis venosa (véase la sección 4.3). Si una mujer tiene más de un factor de riesgo, es posible que el aumento del riesgo sea

Acta No. 13 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



mayor que la suma de los factores individuales; en este caso se debe tener en cuenta su riesgo total de TEV. Si se considera que la relación beneficio/riesgo es negativa, no se debe prescribir un AHC (véase la sección 4.3).

Tabla: Factores de riesgo de TEV

Factor de riesgo	Comentario
Obesidad (índice de masa corporal [IMC] superior a 30 kg/m ²).	El riesgo aumenta de forma sustancial con el aumento del IMC. Especialmente importante en mujeres con factores de riesgo adicionales.
Inmovilización prolongada (incluidos viajes aéreos por >4 horas), la cirugía mayor, cualquier intervención quirúrgica de las piernas o pelvis, neurocirugía o traumatismo importante.	En estas circunstancias es aconsejable interrumpir el uso del comprimido (en caso de intervención quirúrgica programada, al menos con cuatro semanas de antelación) y no reanudarlo hasta dos semanas después de que se recupere completamente la movilidad. Se debe utilizar otro método anticonceptivo para evitar un embarazo involuntario. Se debe considerar un tratamiento antitrombótico si no se ha interrumpido con antelación la toma de Rosina.
Nota: la inmovilización temporal, incluidos los viajes en avión >4 horas, también puede ser un factor de riesgo de TEV, en especial en mujeres con otros factores de riesgo.	
Antecedentes familiares positivos (algún caso de tromboembolismo venoso en un hermano o en un progenitor, especialmente a una edad relativamente temprana, p. ej. antes de los 50 años).	Si se sospecha que existe una predisposición hereditaria, la mujer se debe referir a un especialista antes de tomar la decisión de usar un AHC.
Otras enfermedades asociadas al TEV.	Cáncer, lupus eritematoso sistémico, síndrome urémico hemolítico, enfermedad intestinal inflamatoria crónica (enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa) y anemia de células falciformes.
Aumento de la edad.	En especial por encima de los 35 años

No hay consenso sobre el posible papel de las venas varicosas y la tromboflebitis superficial en la aparición o progresión de la trombosis venosa.

Es preciso tener en cuenta el aumento del riesgo de tromboembolismo en el embarazo, y en particular en el período de 6 semanas del puerperio (para obtener información sobre “Fertilidad, embarazo y lactancia”, véase la sección 4.6).

Síntomas de TEV (trombosis venosa profunda y embolia pulmonar)

Acta No. 13 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



En el caso que se produzcan síntomas, se debe aconsejar a la mujer que busque asistencia médica urgente y que informe al profesional sanitario que está tomando un AHC.

Los síntomas de trombosis venosa profunda (TVP) pueden incluir:

- Inflamación unilateral de la pierna y/o pie o a lo largo de una vena de la pierna.
- Dolor o sensibilidad en la pierna, que tal vez se advierta sólo al ponerse de pie o al caminar.
- Aumento de la temperatura en la pierna afectada; enrojecimiento o decoloración de la piel de la pierna.

Los síntomas de embolia pulmonar (EP) pueden incluir:

- Aparición repentina de falta de aliento o respiración rápida injustificadas.
- Aparición de tos repentina que puede estar asociada a hemoptisis.
- Dolor torácico agudo.
- Aturdimiento intenso o mareo.
- Latidos cardíacos acelerados o irregulares.

Algunos de estos síntomas (p. ej. “falta de aliento”, “tos”) son inespecíficos y se pueden confundir con acontecimientos más frecuentes o menos graves (p. ej. infecciones de las vías respiratorias).

Otros signos de oclusión vascular pueden incluir: dolor repentino, inflamación y ligera coloración azul de una extremidad.

Si la oclusión se produce en el ojo, los síntomas pueden variar desde visión borrosa indolora, que puede evolucionar hasta pérdida de la visión. A veces la pérdida de la visión se puede producir casi de inmediato.

Riesgo de tromboembolismo arterial (TEA)

Estudios epidemiológicos han asociado el uso de los AHC con un aumento del riesgo de tromboembolismo arterial (infarto de miocardio) o de accidente cerebrovascular (p. ej. accidente isquémico transitorio, accidente cerebrovascular). Los episodios tromboembólicos arteriales pueden ser mortales.

Factores de riesgo de TEA

El riesgo de que se produzcan complicaciones tromboembólicas arteriales o un accidente cerebrovascular en usuarias de AHC aumenta en mujeres con factores de riesgo (véase la tabla). Rosina está contraindicado si una mujer presenta varios factores de riesgo de TEA o uno grave que la ponga en una situación de alto riesgo de trombosis arterial (véase la sección 4.3). Si una mujer tiene más de un factor de riesgo, es posible que el aumento del riesgo sea mayor que la suma de los factores individuales; en este caso se debe tener en cuenta su riesgo total. Si se considera

Acta No. 13 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



que la relación beneficio/riesgo es negativa, no se debe prescribir un AHC (véase la sección 4.3).

Tabla: Factores de riesgo de TEA

Factor de riesgo	Comentario
Aumento de la edad	En especial por encima de los 35 años.
Tabaquismo	Se debe aconsejar a las mujeres que no fumen si desean utilizar un AHC. Se debe aconsejar enfáticamente a las mujeres mayores de 35 años que continúan fumando que utilicen un método anticonceptivo diferente.
Hipertensión	
Obesidad (índice de masa corporal superior a 30 kg/m ²)	El riesgo aumenta de forma sustancial con el aumento del IMC. Especialmente importante en mujeres con factores de riesgo adicionales.
Antecedentes familiares positivos (algún caso de tromboembolismo arterial en un hermano o en un progenitor, especialmente a una edad relativamente temprana, p. ej. menos de 50 años)	Si se sospecha que existe una predisposición hereditaria, la mujer debe ser referida a un especialista antes de tomar la decisión de usar un AHC.
Migraña	Un aumento de la frecuencia o la severidad de las migrañas durante el uso de AHC (que puede ser prodromático de un acontecimiento cerebrovascular) puede motivar su interrupción inmediata.
Otras enfermedades asociadas a acontecimientos vasculares adversos	Diabetes mellitus, hiperhomocisteinemia, valvulopatía y fibrilación auricular, dislipoproteinemia y lupus eritematoso sistémico.

Síntomas de TEA

En caso que se presenten síntomas, se debe aconsejar a la mujer que busque asistencia médica urgente y que informe al profesional sanitario que está tomando un AHC. Los síntomas de un accidente cerebrovascular pueden incluir:

- Entumecimiento o debilidad repentinos de la cara, brazo o pierna, especialmente en un lado del cuerpo.
- Dificultad repentina para caminar, mareo, pérdida del equilibrio o de la coordinación.
- Confusión repentina, dificultad para hablar o para comprender.
- Problemas de visión repentinos en un ojo o en ambos.
- Cefalea repentina, intensa o prolongada sin causa conocida.
- Pérdida del conocimiento o desmayo, con o sin convulsiones.

Los síntomas temporales sugieren que el episodio es un accidente isquémico transitorio (AIT).

Los síntomas de infarto de miocardio (IM) pueden incluir:

Acta No. 13 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



- Dolor, molestias, presión, pesadez, sensación de opresión o plenitud en el tórax, brazo o debajo del esternón.
 - Malestar que irradia a la espalda, la mandíbula, la garganta, el brazo o el estómago.
 - Sensación de plenitud, indigestión o ahogo.
 - Sudoración, náuseas, vómitos o mareo.
 - Debilidad extrema, ansiedad o falta de aliento.
 - Latidos cardíacos acelerados o irregulares.
- Tumores

En algunos estudios epidemiológicos se ha informado de un aumento del riesgo de cáncer cervical en usuarias de AOC durante periodos prolongados (> 5 años), pero sigue existiendo controversia acerca de hasta qué punto este hallazgo es atribuible a los efectos de confusión de la conducta sexual y de otros factores como el virus del papiloma humano (VPH).

Un metaanálisis de 54 estudios epidemiológicos mostró que existe un leve aumento del riesgo relativo (RR = 1,24) con respecto a que se diagnostique cáncer de mama en mujeres que están tomando AOC actualmente.

El exceso de riesgo desaparece gradualmente durante los 10 años posteriores a la suspensión del uso de AOC. Como el cáncer de mama es raro en mujeres menores de 40 años, el exceso en el número de diagnósticos de cáncer de mama en mujeres que toman actualmente o que tomaron recientemente anticonceptivos orales es pequeño comparado con el riesgo total de cáncer de mama. Estos estudios no proporcionan evidencia de que exista una relación causal. El patrón observado del aumento del riesgo puede deberse al diagnóstico más temprano del cáncer de mama en las usuarias de AOC, a los efectos biológicos de los AOC o a una combinación de ambos. Los casos diagnosticados de cáncer de mama en mujeres que alguna vez tomaron AOC tienden a estar menos avanzados clínicamente que los casos de cáncer de mama diagnosticados en mujeres que nunca los han tomado.

Raramente, se han presentado informes de casos de tumores hepáticos benignos en usuarias de AOC, y más raramente aún, de tumores hepáticos malignos. En casos aislados, estos tumores han dado lugar a hemorragias intraabdominales que pusieron en peligro la vida de la paciente. En mujeres que tomen AOC se debe plantear la posibilidad de un tumor hepático dentro del diagnóstico diferencial cuando aparezca dolor severo en la parte alta del abdomen, en caso de hepatomegalia, o si aparecen signos de hemorragia intraabdominal.

Acta No. 13 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Al utilizar AOC de dosis alta (0.05 mg de Etinilestradiol) se reduce el riesgo de cáncer endometrial y ovárico. Todavía no se ha confirmado si esto también es así en el caso de los AOC de dosis más baja.

Los tumores malignos pueden ser potencialmente peligrosos o mortales.

- Otras afecciones

El estado de ánimo deprimido y la depresión son efectos no deseados bien conocidos del uso de anticonceptivos hormonales (véase la sección 4.8). La depresión puede ser grave y es un factor de riesgo bien conocido para el comportamiento suicida y el suicidio. Se debe aconsejar a las mujeres que se pongan en contacto con su médico en caso de cambios de humor y síntomas depresivos, incluso poco después de iniciar el tratamiento.

El componente progestágeno en Rosina es un antagonista de la aldosterona con propiedades reductoras de potasio. En la mayoría de casos, no se debe esperar un aumento de potasio. No obstante, en un estudio clínico en algunas pacientes con insuficiencia renal leve o moderada y utilización concomitante de medicamentos reductores de potasio, los niveles séricos de potasio aumentaron levemente, pero no de una forma significativa durante la administración de Drospirenona. Por lo tanto, se recomienda analizar el potasio sérico durante el primer ciclo de tratamiento en pacientes que presentan insuficiencia renal y un potasio sérico previo al tratamiento que se encuentre en el límite superior del rango de referencia, y especialmente durante la utilización concomitante de medicamentos reductores de potasio. Ver sección 4.5.

Las mujeres con hipertrigliceridemia o con antecedentes familiares de padecerla pueden tener presentar aumento de riesgo de pancreatitis cuando toman AOC.

Aunque se ha informado de incrementos leves en la presión arterial de muchas mujeres que toman AOC, los aumentos clínicamente significativos son raros. Sólo en estos casos raros está justificada la suspensión inmediata del AOC. Si, durante la utilización de un AOC en hipertensión preexistente, los valores de presión arterial elevados de forma continua, o el aumento significativo en la presión arterial no responden adecuadamente al tratamiento antihipertensivo, se debe suspender el AOC. Si se considera que es adecuado, la utilización de AOC se puede reanudar cuando se alcancen valores normotensivos con el tratamiento antihipertensivo.

Se ha informado de que las siguientes patologías pueden aparecer o agravarse tanto durante el embarazo como mientras se toman AOC, pero la evidencia de que exista

Acta No. 13 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



una relación con la utilización de AHC no es concluyente: ictericia y/o prurito en relación con colestasis; formación de cálculos en la vesícula; porfiria; lupus eritematoso sistémico; síndrome hemolítico-urémico; corea de Sydenham; herpes gestacional; pérdida de audición debida a otosclerosis.

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

Trastornos agudos o crónicos de la función hepática pueden hacer necesario suspender la utilización de los AOC hasta que los marcadores de función hepática vuelvan a la normalidad. La recurrencia de ictericia colestática y/o el prurito relacionado con la colestasis, que aparecen previamente durante el embarazo o durante la utilización previa de esteroides sexuales, hace necesario suspender los AOC.

Aunque los anticonceptivos hormonales combinados pueden tener un efecto sobre la resistencia periférica a la insulina y sobre la tolerancia a la glucosa, no hay evidencia que demuestre que es necesario alterar el régimen terapéutico en mujeres diabéticas que utilizan AOC de dosis baja (los que contienen <0,05 mg de Etinilestradiol). No obstante, a las mujeres diabéticas se les debe observar atentamente, en especial al principio de utilizar AOC.

Se ha informado el empeoramiento de la depresión endógena, la epilepsia, la enfermedad de Crohn o la colitis ulcerosa, durante la utilización de AOC.

El cloasma puede aparecer ocasionalmente, especialmente en mujeres con antecedentes de cloasma gravídico. Las mujeres con tendencia a presentar cloasma deben evitar exponerse a la radiación solar o ultravioleta mientras toman AOC.

Exámenes médicos/consulta médica

Antes de iniciar o de reanudar el tratamiento con Rosina, se debe realizar una anamnesis completa (incluidos los antecedentes familiares) y se debe descartar un embarazo. Se debe medir la tensión arterial y realizar una exploración física, guiada por las contraindicaciones (véase la sección 4.3) y las advertencias (véase la sección 4.4). Es importante dirigir a la mujer hacia la información sobre la trombosis venosa y arterial, incluido el riesgo de Rosina en comparación con otros AHC, los síntomas de TEV y TEA, los factores de riesgo conocidos y qué debe hacer en caso de una sospecha de trombosis.

También se debe indicar a la mujer que lea cuidadosamente el prospecto y siga las instrucciones allí descritas. La frecuencia y la naturaleza de las exploraciones deben

Acta No. 13 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



basarse en las directrices clínicas establecidas y se adaptarán a cada mujer en particular.

Debe advertirse a las mujeres que los anticonceptivos orales no protegen frente a la infección por VIH (SIDA) ni frente a otras enfermedades de transmisión sexual.

Disminución de la eficacia

La eficacia de los anticonceptivos hormonales combinados puede verse reducida en caso de, p. ej., comprimidos olvidados (véase la sección 4.2), alteraciones gastrointestinales (véase la sección 4.2) o medicamentos concomitantes (véase la sección 4.5).

Disminución del control del ciclo

Con todos los AOC pueden aparecer sangrados irregulares (manchado o sangrado intermenstrual), especialmente durante los primeros meses de utilización. Por lo tanto, sólo procede evaluar la aparición de cualquier sangrado irregular después de un periodo de adaptación de aproximadamente tres ciclos.

Si las irregularidades en los sangrados persisten o aparecen después de ciclos previos regulares, se debe pensar entonces en causas no hormonales, y está indicado tomar las precauciones diagnósticas adecuadas para excluir un tumor maligno o un embarazo. Entre ellas se puede incluir un legrado.

En algunas mujeres puede que no se produzca un sangrado por privación durante el periodo sin comprimidos. Si el AHC se ha tomado según las instrucciones descritas en la sección 4.2, es poco probable que la mujer esté embarazada. Sin embargo, si el AHC no se ha tomado de acuerdo con estas instrucciones antes del primer sangrado por privación, que no se ha producido, o si no se han producido dos sangrados por privación, se debe descartar el embarazo antes de seguir tomando el AHC.

Elevaciones de ALT

Durante los ensayos clínicos con pacientes tratados por infecciones por el virus de la hepatitis C (VHC) con los medicamentos que contienen ombitasvir / paritaprevir / ritonavir y dasabuvir con o sin ribavirina, se produjeron elevaciones de transaminasas (ALT) superiores a 5 veces el límite superior de la normalidad (LSN) más frecuentemente en mujeres que usan medicamentos que contienen Etinilestradiol, como los anticonceptivos hormonales combinados (AHC) (véase las secciones 4.3 y 4.5).

Excipientes

Acta No. 13 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Este medicamento contiene 48,17 mg de lactosa monohidrato por comprimido. Las pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia total de lactasa o absorción deficiente de glucosa- galactosa no deben tomar este medicamento.

Este medicamento contiene 0,070 mg de lecitina de soja por comprimido. Las pacientes con hipersensibilidad al maní o la soja no deben tomar este medicamento.

Nuevas reacciones adversas

Para conocer las reacciones adversas graves en usuarias de anticonceptivos hormonales combinados (AHC) véase la sección 4.4.

Durante la utilización de Rosina se han informado las siguientes reacciones adversas farmacológicas:

Tabla 1: La tabla siguiente informa las reacciones adversas mediante la clasificación por órganos o sistemas de MedDRA (MedDRA SOC). Las frecuencias se basan en datos de ensayos clínicos.

Clasificación por órganos o sistemas	Convención de frecuencia		
	Frecuente ≥1/100 a <1/10	Poco frecuente ≥1/1000 a <1/100	Raro ≥1/10.000 a <1/1000
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad y, Asma
Trastornos psiquiátricos	Depresión	Aumento de la libido Disminución de la libido	
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea		
Trastornos del oído y del laberinto			Hipoacusia
Trastornos vasculares	Migraña	Hipertensión,	Tromboembolia venosa

Acta No. 13 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



		Hipotensión	(TEV), Tromboembolia arterial (TEA)
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal	Vómitos, Náuseas	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Acné	Eczema, Prurito, Alopecia	Eritema nodoso, Eritema multiforme
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Trastornos menstruales, Metrorragia, Dolor mamario, Sensibilidad mamaria, Leucorrea, Candidiasis vaginal	Aumento del tamaño de las mamas, Vaginitis	Secreción en las mamas
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Retención de líquidos, Aumento de peso, Pérdida de peso	

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Se ha observado un aumento del riesgo de episodios trombóticos y tromboembólicos arteriales y venosos, entre ellos infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, accidentes isquémicos transitorios, trombosis venosa y embolia pulmonar, en mujeres que utilizan AHC, que se comentan con más detalle en la sección 4.4.

En mujeres que tomaban AHC se ha informado de los siguientes efectos adversos graves, que se han comentado anteriormente en la sección 4.4:

- **Trastornos tromboembólicos venosos**
- **Trastornos tromboembólicos arteriales**
- **Hipertensión;**
- **Tumores hepáticos;**
- **Aparición o empeoramiento de trastornos para los que no se ha establecido una asociación con la utilización de AHC: enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, epilepsia, mioma uterino, porfiria, lupus eritematoso sistémico, herpes gestacional, corea de Sydenham, síndrome hemolítico urémico, ictericia colestática;**
- **Cloasma;**

Acta No. 13 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



- Alteraciones agudas o crónicas de la función hepática pueden hacer necesario suspender la utilización de AOC hasta que los marcadores de la función hepática regresen a la normalidad;
- En mujeres con angioedema hereditario, los estrógenos exógenos pueden inducir o exacerbar los síntomas de angioedema.

La frecuencia del diagnóstico de cáncer de mama se ve incrementada muy levemente entre las usuarias de AHC. Como el cáncer de mama es raro en mujeres menores de 40 años, el exceso de casos es pequeño en relación con el riesgo global de cáncer de mama. Se desconoce si existe relación causal con la utilización de AOC. Para más información, véase las secciones 4.3 y 4.4.

Interacciones

El sangrado por privación y/o el fracaso anticonceptivo pueden ser el resultado de interacciones de otros medicamentos (inductores enzimáticos) con anticonceptivos orales (véase la sección 4.5).

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se solicita a los profesionales de la salud que notifiquen cualquier sospecha de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación.

Nuevas interacciones

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Nota: deberá consultarse la información de prescripción de medicamentos concomitantes para identificar interacciones potenciales.

Interacciones farmacodinámicas

El uso concomitante con medicamentos que contienen ombitasvir / paritaprevir / ritonavir y dasabuvir, con o sin ribavirina puede aumentar el riesgo de elevaciones de ALT (véase las secciones 4.3 y 4.4). Por lo tanto, las usuarias de Rosina deben cambiar a un método anticonceptivo alternativo (p. ej., anticonceptivo solo con progestágenos o métodos no hormonales) antes de comenzar la terapia con este régimen de combinación de medicamentos. Rosina se puede reiniciar 2 semanas después de completar el tratamiento con este régimen de combinación de medicamentos.

Acta No. 13 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Interacciones farmacodinámicas

- Efectos de otros medicamentos sobre los comprimidos Rosina

Pueden ocurrir interacciones con medicamentos inductores de enzimas microsomales, lo que puede resultar en un incremento del aclaramiento de hormonas sexuales y que puede conducir a sangrados por privación y/o fracaso anticonceptivo.

Tratamiento

La inducción enzimática ya se puede observar luego de unos pocos días de tratamiento. La inducción enzimática máxima generalmente es medida en unas pocas semanas. Después del cese de la terapia farmacológica, la inducción enzimática puede mantenerse durante aproximadamente 4 semanas.

Tratamiento de corta duración

Las mujeres en tratamiento con medicamentos que inducen enzimas deberán utilizar temporalmente un método de barrera u otro método anticonceptivo, además del AOC. El método de barrera debe ser usado durante todo el tiempo que dure la terapia con el medicamento concomitante o por 28 días después de su suspensión. Si la terapia farmacológica se extiende más allá del final de los comprimidos en el paquete de AOC, el siguiente paquete de AOC debe iniciarse inmediatamente después del anterior sin el intervalo habitual sin comprimidos.

Tratamiento de larga duración

En mujeres que reciben tratamiento de larga duración con principios activos que son inductores de las enzimas hepáticas, se recomienda utilizar otro método anticonceptivo fiable no hormonal.

Las siguientes interacciones han sido reportadas en la bibliografía.

Sustancias que aumentan la eliminación de los AOC (eficacia disminuida de AOC por inducción enzimática), por ejemplo:

Barbitúricos, bosentán, carbamazepina, fenitoína, primidona, rifampicina y medicamentos para el VIH ritonavir, nevirapina y efavirenz y posiblemente también felbamato, griseofulvina, oxcarbazepina, topiramato y productos que contienen el remedio herbal Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*).

Sustancias con efectos variables sobre la eliminación de los AOC:

Cuando se administra de manera concomitante con AOC, muchas combinaciones de inhibidores de la proteasa del VIH e inhibidores de la transcriptasa inversa no

Acta No. 13 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



nucleósidos, incluidas las combinaciones con inhibidores del VHC, pueden aumentar o disminuir las concentraciones plasmáticas de estrógenos o progestinas. El efecto neto de estos cambios puede ser clínicamente relevante en algunos casos.

Por lo tanto, se debe consultar la información de prescripción de medicamentos concomitantes para el VIH / VHC para identificar posibles interacciones y cualquier recomendación relacionada. En caso de duda, las mujeres deben utilizar un método anticonceptivo de barrera adicional en terapia con inhibidores de la proteasa o inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos.

Sustancias que disminuyen la eliminación de AOC (inhibidores enzimáticos):
La importancia clínica de las posibles interacciones con inhibidores enzimáticos sigue siendo desconocida.

La administración concomitante de inhibidores potentes de CYP3A4 puede aumentar las concentraciones plasmáticas del estrógeno o la progestina, o ambas.

En un estudio de dosis múltiples con una combinación de Drospirenona (3 mg / día) / Etinilestradiol (0,02 mg / día), la administración conjunta del inhibidor potente de CYP3A4 ketoconazol durante 10 días aumentó el ABC (0-24 h) de Drospirenona y Etinilestradiol 2,7- veces y 1,4 veces, respectivamente.

Se ha demostrado que las dosis de etoricoxib de 60 a 120 mg / día aumentan las concentraciones plasmáticas de Etinilestradiol de 1,4 a 1,6 veces, respectivamente, cuando se toman concomitantemente con un anticonceptivo hormonal combinado que contiene 0,035 mg de Etinilestradiol.

Efectos de los comprimidos Rosina en otros medicamentos

Los anticonceptivos orales pueden afectar al metabolismo de determinados principios activos. Por consiguiente, las concentraciones plasmáticas y tisulares pueden aumentar (p. ej., ciclosporina) o disminuir (p. ej., lamotrigina).

Según los estudios de interacción in vivo en mujeres voluntarias que tomaban omeprazol, simvastatina o midazolam como sustratos marcados, es improbable que se produzca una interacción clínicamente relevante de Drospirenona a dosis de 3 mg con el metabolismo mediado del citocromo P450 de otros principios activos.

Los datos clínicos sugieren que Etinilestradiol está inhibiendo la eliminación de sustratos de CYP1A2, lo que conduce a un aumento débil (p.ej,teofilina) o moderado (p. ej., tizanidina) en su concentración plasmática.

Acta No. 13 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



- **Otras formas de interacción**

En pacientes sin insuficiencia renal, la utilización concomitante de Drospirenona y de los inhibidores de la ECA o los AINE no dio lugar a un efecto significativo sobre el potasio sérico. No obstante, no se ha estudiado la utilización concomitante de Rosina con antagonistas de aldosterona o de diuréticos reductores de potasio. En este caso, debe analizarse el potasio sérico durante el primer ciclo de tratamiento. Véase también la sección 4.4.

- **Pruebas de laboratorio**

La utilización de esteroides anticonceptivos puede influir en los resultados de algunas pruebas de laboratorio, entre las que se encuentran los parámetros bioquímicos de función hepática, tiroidea, suprarrenal y renal, los niveles plasmáticos de proteínas (transportadoras), p. ej., la globulina transportadora de corticoides y fracciones lipídicas o de lipoproteínas, los parámetros del metabolismo de carbohidratos y los parámetros de la coagulación y la fibrinólisis. Las alteraciones suelen mantenerse dentro del rango de referencia normal para los valores de laboratorio. Drospirenona da lugar a un incremento de la actividad plasmática de renina y en la aldosterona plasmática por su leve actividad antimineralocorticoide.

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto versión allegado mediante radicado No. 20201164918 y ajustar la información para prescribir de acuerdo con el presente concepto.

3.1.9.3 PROGYNOVA ® 2 MG

Expediente: 19950276
Radicado: 20221009654
Fecha: 18/01/2022
Interesado: BAYER S.A

Composición:

Cada tableta recubierta contiene valerato de estradiol 2 mg

Forma farmacéutica: tableta recubierta

Indicaciones:

Terapia de reemplazo hormonal (trh) para el tratamiento de los signos y síntomas ocasionados por la deficiencia estrogénica debida a la menopausia natural o a la menopausia inducida quirúrgicamente. Prevención de la osteoporosis postmenopáusica.

Acta No. 13 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Contraindicaciones:

Embarazo y lactancia, hemorragia vaginal sin diagnosticar, sospecha o existencia de tumor de útero, mama u ovarios, de trastornos premalignos o de neoplasias malignas, si son influidas por los esteroides sexuales, endometriosis, enfermedad hepática severa, presencia o antecedentes de tumores hepáticos (benignos o malignos), trombosis venosa profunda activa, trastornos tromboembólicos, hipertrigliceridemia severa, otosclerosis, antecedentes de ictericia o prurito severo del embarazo, hipersensibilidad al medicamento.

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

- Modificación de dosificación
- Modificación de Contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Inserto Versión basado en el CCDS 14 allegado mediante radicado No. 20221009654
- Información para prescribir Versión basado en el CCDS 14 allegado mediante radicado No. 20221009654

Nueva dosificación

Posología y forma de administración

Forma de administración

Vía oral

Pauta posológica

Se debe interrumpir el uso de anticonceptivos hormonales cuando se inicia la TRH y se debe recomendar a la paciente que tome precauciones anticonceptivas no hormonales si es necesario.

¿Cómo comenzar Progynova 2mg?

Las pacientes histerectomizadas pueden iniciar el tratamiento en cualquier momento.

Si la paciente tiene el útero intacto y aún presenta menstruación, se debe iniciar un Régimen combinado con Progynova 2mg y un progestágeno (ver la sección “Régimen combinado”) en los 5 días siguientes al inicio de la menstruación.

Acta No. 13 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



En las pacientes con amenorrea o periodos menstruales muy infrecuentes o en periodo postmenopáusico, se puede iniciar un Régimen combinado (ver la sección “Régimen combinado”) en cualquier momento, siempre que se haya descartado un embarazo.

Cambio desde otras TRH (pauta cíclica, secuencial o continúa combinada)
Las mujeres que cambien desde otra TRH deben finalizar el ciclo actual de tratamiento antes de iniciar el tratamiento con Progynova 2mg.

Posología

Se toma a diario 1 gragea de color blanco de Progynova® 2mg

Administración

Cada envase cubre 28 días de tratamiento. El tratamiento es una TRH continua, lo que significa que el nuevo envase se empieza inmediatamente sin un descanso.

Régimen combinado:

En mujeres con útero intacto se recomienda la utilización concomitante de un progestágeno apropiado durante 10-14 días cada 4 semanas (TRH continua, secuencial o cíclica) o con cada gragea de estrógeno (TRH combinada continua).

El médico debe realizar una provisión adecuada para facilitar y asegurar un cumplimiento apropiado de la paciente del Régimen combinado recomendada.

Las grageas deben tragarse enteros, con un poco de líquido. Es preferible tomar las grageas a la misma hora todos los días.

Grageas olvidadas

Si se olvida la toma de una gragea, éste debe tomarse lo antes posible, tan pronto se percate del olvido. Si pasan más de 24 horas, no es necesario tomar una gragea adicional. Si se olvidan varias grageas, puede producirse un sangrado vaginal por privación.

Información adicional sobre poblaciones especiales

Niñas y adolescentes

Progynova 2mg no está indicado para su uso en niñas y adolescentes.

Pacientes geriátricas

No hay datos que sugieran la necesidad de ajustar la dosis en las pacientes de edad avanzada.

Pacientes con insuficiencia hepática

Progynova 2mg no se ha estudiado específicamente en pacientes

Acta No. 13 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



con insuficiencia hepática. Progynova 2mg está contraindicado en mujeres con presencia o antecedentes de tumores hepáticos y con enfermedades hepáticas severas (ver sección “Contraindicaciones”). Para las mujeres con función hepática insuficiente, se requiere supervisión cuidadosa y, en caso del deterioro de los marcadores de la función hepática, el uso de la TRH debe suspenderse (ver sección “Advertencias y precauciones especiales de empleo”).

Pacientes con insuficiencia renal

Progynova 2mg no se ha estudiado específicamente en pacientes con insuficiencia renal.

Nuevas contraindicaciones

La terapia de reemplazo hormonal (TRH) no se debe iniciar en presencia de cualquiera de las condiciones expuestas a continuación. Si cualquiera de estas condiciones apareciera durante el uso de TRH, se debe suspender inmediatamente el producto.

- Embarazo y lactancia
- Hemorragia vaginal no diagnosticada
- Sospecha o certeza de cáncer de mama
- Sospecha o certeza de trastornos premalignos o de neoplasias malignas, si son influidos por los esteroides sexuales
- Presencia o antecedente de tumores hepáticos (benignos o malignos)
- Enfermedad hepática severa
- Tromboembolismo arterial agudo (p. ej., infarto de miocardio, accidente cerebrovascular)
- Trombosis venosa profunda activa, trastornos tromboembólicos o historia documentada de estas condiciones
- Alto riesgo de trombosis arterial o venosa
- Hipertrigliceridemia severa
- Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes

Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Antes de iniciar el tratamiento se deben tener en cuenta todas las condiciones y factores de riesgo que se mencionan a continuación, cuando se determine la relación individual de beneficio/riesgo del tratamiento para el paciente.

Durante el empleo de TRH, el tratamiento deberá interrumpirse inmediatamente en caso de que se detecte una contraindicación, así como en las siguientes situaciones:

Acta No. 13 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



- Cefaleas migrañosas o frecuentes e inusualmente intensas que se presentan por primera vez, o si existen otros síntomas posiblemente premonitorios de oclusión cerebrovascular.
- La recurrencia de ictericia colestásica o prurito colestásico que se presentaron por primera vez durante un embarazo o durante el uso previo de esteroides sexuales.
- Síntomas o sospecha de un evento trombótico.

En caso de que se presenten por primera vez o se deterioren las siguientes condiciones o factores de riesgo, se debe realizar nuevamente el análisis individual de la relación beneficio/riesgo, teniendo en cuenta la posible necesidad de suspender la terapia.

La posibilidad de un aumento del riesgo sinérgico de trombosis debe considerarse en las mujeres que tienen una combinación de factores de riesgo o presentan una mayor gravedad de un factor de riesgo individual. Este aumento del riesgo puede ser mayor que un simple riesgo acumulado de los factores. La TRH no debe prescribirse en caso de una evaluación negativa de la relación riesgo/beneficio.

Tromboembolismo venoso

Tanto los estudios aleatorizados controlados como los epidemiológicos han sugerido un riesgo relativo (RR) incrementado de desarrollar tromboembolismo venoso (TEV), esto es, trombosis venosa profunda o embolia pulmonar. Por lo tanto, se debería sopesar cuidadosamente el beneficio/riesgo junto con la paciente cuando se prescribe terapia de reemplazo hormonal (TRH) a mujeres con un factor de riesgo de TEV.

Generalmente, los factores de riesgo de TEV reconocidos incluyen historia personal, historia familiar (la ocurrencia de TEV en un pariente directo a una edad relativamente temprana puede indicar predisposición genética) y obesidad severa. El riesgo de TEV también aumenta con la edad. No hay consenso sobre el posible papel de las venas varicosas en el TEV.

El riesgo de TEV puede aumentar temporalmente con la inmovilización prolongada, cirugía electiva mayor o postraumática o traumatismo mayor. Dependiendo de la naturaleza del episodio y de la duración de la inmovilización, se debe considerar una interrupción temporal de la TRH.

Tromboembolismo arterial

En dos ensayos clínicos extensos con uso combinado y continuo de estrógenos conjugados (CEE) y acetato de medroxiprogesterona (AMP), se observó un posible aumento del riesgo de enfermedad cardíaca coronaria (ECC) en el primer año de uso y posteriormente ausencia de beneficio. Un ensayo clínico extenso con CEE solos mostró una reducción potencial en las tasas de ECC en mujeres con edades comprendidas entre

Acta No. 13 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



los 50 y 59 años y ausencia de beneficio global en la totalidad de la población de estudio. Como resultado secundario, en dos grandes ensayos clínicos extensos con CEE solos o combinados con AMP se halló un aumento del riesgo de accidente cerebrovascular del 30-40%. Es incierto si estos hallazgos también se extienden a otros preparados de TRH o vías de administración distintas a la oral.

Enfermedad de la vesícula biliar

Se sabe que los estrógenos incrementan la litogenicidad de la bilis.

Algunas mujeres están predispuestas a padecer enfermedades de la vesícula biliar durante el tratamiento con estrógenos.

Demencia

Hay evidencia limitada, obtenida a partir de ensayos clínicos con preparados que contienen CEE, que indica que el tratamiento hormonal puede aumentar el riesgo de demencia probable si se inicia en mujeres con edades de 65 años o mayores. El riesgo puede disminuirse si el tratamiento se inicia en la menopausia precoz, como se ha observado en otros estudios. Se desconoce si estos hallazgos también se extienden a otros preparados de TRH.

Tumores

Cáncer de mama

Estudios clínicos y observacionales han reportado un riesgo aumentado de que se diagnostique cáncer de mama en mujeres que toman TRH durante varios años.

Las estimaciones de los riesgos relativos globales de un diagnóstico de cáncer de mama, expuestas en más de 50 estudios epidemiológicos, oscilan en la mayoría de ellos entre valores de 1 y 2.

El riesgo relativo aumenta con la duración del tratamiento y puede ser menor o posiblemente neutro con productos que sólo contienen estrógenos.

Dos ensayos clínicos extensos y aleatorizados con CEE solos o en combinación continua con AMP mostraron estimaciones del riesgo de 0.77 (intervalo de confianza (IC) del 95%: 0.59-1.01) o de 1.24 (IC del 95%: 1.01- 1.54) después de 6 años de uso de TRH. Se desconoce si este aumento del riesgo también se extiende a otros preparados de TRH.

El exceso de riesgo disminuye al término de unos pocos años después de suspender la TRH. La TRH aumenta la densidad de las imágenes mamográficas, lo cual puede afectar adversamente la detección radiológica del cáncer de mama en algunos casos.

Cáncer de ovario

Acta No. 13 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



En un metaanálisis de 52 estudios epidemiológicos se reportó que el riesgo general de diagnóstico de cáncer de ovario es ligeramente mayor para las usuarias de TRH, en comparación con mujeres que nunca utilizaron una TRH (estudios prospectivos: RR 1.20, IC del 95% 1.15-1.26; todos los estudios combinados: RR 1.14, IC del 95% 1.10-1.19). En mujeres que actualmente utilizan la TRH, el riesgo de cáncer de ovario fue mayor (RR 1.43, IC del 95% 1.31- 1.56).

Estas asociaciones no se evidenciaron en todos los estudios que incluyeron ensayos aleatorizados controlados, p. ej., la Iniciativa para la salud de la mujer (the Women's Health Initiative, WHI).

Además, no se demostró de forma consistente un efecto de la duración de la exposición, pero el riesgo puede ser más relevante con el uso a largo plazo (varios años).

Cáncer endometrial

La exposición prolongada a los estrógenos sin oposición aumenta el riesgo de desarrollar hiperplasia o carcinoma endometrial.

Tumor hepático

En casos raros se han observado tumores hepáticos benignos, e incluso más raramente malignos, después del empleo de sustancias hormonales como la contenida en Progynova 2mg. En casos aislados, estos tumores han ocasionado hemorragia intraabdominal potencialmente mortal.

Otras afecciones

No se ha establecido una asociación general entre la TRH y el desarrollo de hipertensión arterial de relevancia clínica. Se han reportado pequeños aumentos de la presión arterial en mujeres que toman TRH, pero son raros los incrementos con relevancia clínica. No obstante, si en casos individuales se presenta una hipertensión arterial sostenida clínicamente significativa durante el empleo de la TRH, puede considerarse suspender la TRH.

Los trastornos no severos de la función hepática, incluyendo hiperbilirrubinemias como el síndrome de Dubin-Johnson o el síndrome de Rotor, deben ser estrechamente vigilados y la función hepática debe controlarse periódicamente. En caso de deterioro de los marcadores de la función hepática debe suspenderse la TRH.

Las mujeres con niveles de triglicéridos moderadamente elevados requieren una vigilancia especial. La TRH en estas mujeres puede estar asociada a un aumento adicional de los niveles de triglicéridos, lo que conlleva riesgo de pancreatitis aguda.

Acta No. 13 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Aunque la TRH puede tener un efecto sobre la resistencia periférica a la insulina y sobre la tolerancia a la glucosa, no es necesario, en general, alterar el régimen terapéutico en pacientes diabéticas que empleen TRH. Sin embargo, las mujeres diabéticas deben ser observadas cuidadosamente mientras estén tomando TRH.

Algunas pacientes pueden presentar manifestaciones indeseables de estimulación estrogénica por la TRH, como hemorragia uterina anormal. La hemorragia uterina anormal frecuente o persistente durante el tratamiento es una indicación para realizar una evaluación endometrial.

Los fibroides uterinos (miomas) pueden aumentar de tamaño bajo la influencia de los estrógenos. Si esto se observara, debe interrumpirse el tratamiento.

Si durante el tratamiento se reactiva una endometriosis se recomienda suspender el tratamiento.

Se requiere estrecha supervisión médica (incluyendo la determinación periódica de los niveles de prolactina) si la paciente tiene un prolactinoma.

En ocasiones puede aparecer cloasma, especialmente en las mujeres con antecedentes de cloasma gravídico. Las mujeres con tendencia al cloasma deben evitar la exposición al sol o a la radiación ultravioleta mientras tomen TRH.

Se ha reportado que las siguientes entidades ocurren o empeoran con el uso de TRH. Aunque la evidencia de una asociación con el empleo de TRH no es concluyente, las mujeres con estas condiciones y que son tratadas con TRH deben ser vigiladas estrechamente.

Epilepsia
Enfermedad benigna de las mamas
Asma
Migraña
Porfiria
Otoesclerosis
Lupus eritematoso sistémico
Corea menor

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

Acta No. 13 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



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

Este medicamento contiene sacarosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, malabsorción de glucosa o galactosa, o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa, no deben tomar este medicamento.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda al interesado que en la indicación debe adicionar la siguiente frase “En mujeres con útero intacto, la administración de estrógenos deberá acompañarse siempre de la administración secuencial de un progestágeno”.

En posología debe incluir:

Pasado cierto tiempo, el médico puede reducir la dosis a un comprimido diario de 1 mg.

Transcurridos 6 meses de tratamiento, se recomienda interrumpir la medicación para comprobar si persisten todavía las molestias.

No se recomienda añadir un progestágeno en mujeres histerectomizadas, a no ser que exista un diagnóstico previo de endometriosis.

Tanto para el comienzo como para la continuación del tratamiento de los síntomas climatéricos deberá utilizarse en todos los casos la dosis mínima eficaz durante el tiempo de tratamiento lo más corto posible.

En contraindicaciones debe incluir:

- **Hiperplasia de endometrio no tratada**
- **Trastornos trombofílicos conocidos (p.ej. deficiencia de proteína C, proteína S o antitrombina).**
- **Enfermedad hepática aguda, o antecedentes de enfermedad hepática mientras las pruebas de función hepática no hayan retornado a la normalidad.**
- **Anemia de células falciformes**

Acta No. 13 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



- Porfiria.

En advertencias debe incluir:

Para el tratamiento de los síntomas climatéricos, la THS solo debe iniciarse cuando los síntomas afectan negativamente la calidad de vida de la mujer. En todos los casos, debe realizarse, al menos anualmente, una valoración cuidadosa de los riesgos y beneficios y la THS solamente debe mantenerse mientras los beneficios superen los riesgos.

Trastornos que requieren supervisión: Si aparece cualquiera de las siguientes situaciones o ha ocurrido previamente y/o se ha agravado durante el embarazo o durante un tratamiento hormonal previo debe vigilarse estrechamente a la paciente. Se debe tener en cuenta que estos trastornos pueden recurrir o agravarse durante el tratamiento con Progynova, en particular:

- Leiomioma (fibroma uterino) o endometriosis
- Factores de riesgo para trastornos tromboembólicos (ver a continuación)
- Factores de riesgo para tumores dependientes de estrógenos, p.ej. cáncer de mama en familiares de primer grado
- Hipertensión
- Trastornos hepáticos (p. ej. adenoma hepático)
- Diabetes mellitus con o sin afectación vascular
- Colelitiasis
- Migraña o cefalea (grave)
- Lupus eritematoso sistémico (LES)
- Antecedentes de hiperplasia de endometrio (ver a continuación)
- Epilepsia
- Asma
- Otosclerosis
- Trastornos renales

Acta No. 13 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



- Esclerosis múltiple
- Prurito
- Corea minor
- Hipercalcemia.

Si se diagnostica un empeoramiento de cualquiera de las condiciones anteriores o se sospecha su aparición durante la THS, deberán reevaluarse los beneficios y riesgos de la THS y en base a ello la pertinencia de continuar el tratamiento.

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

Indicación

Terapia de reemplazo hormonal (trh) para el tratamiento de los signos y síntomas ocasionados por la deficiencia estrogénica debida a la menopausia natural o a la menopausia inducida quirúrgicamente. Prevención de la osteoporosis postmenopáusica. En mujeres con útero intacto, la administración de estrógenos deberá acompañarse siempre de la administración secuencial de un progestágeno”.

Nueva dosificación

Posología y forma de administración

Forma de administración

Vía oral

Pasado cierto tiempo, el médico puede reducir la dosis a un comprimido diario de 1 mg.

Transcurridos 6 meses de tratamiento, se recomienda interrumpir la medicación para comprobar si persisten todavía las molestias.

No se recomienda añadir un progestágeno en mujeres histerectomizadas, a no ser que exista un diagnóstico previo de endometriosis.

Tanto para el comienzo como para la continuación del tratamiento de los síntomas climatéricos deberá utilizarse en todos los casos la dosis mínima eficaz durante el tiempo de tratamiento lo más corto posible.

Pauta posológica

Acta No. 13 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Se debe interrumpir el uso de anticonceptivos hormonales cuando se inicia la TRH y se debe recomendar a la paciente que tome precauciones anticonceptivas no hormonales si es necesario.

¿Cómo comenzar Progynova 2mg?

Las pacientes histerectomizadas pueden iniciar el tratamiento en cualquier momento.

Si la paciente tiene el útero intacto y aún presenta menstruación, se debe iniciar un Régimen combinado con Progynova 2mg y un progestágeno (ver la sección “Régimen combinado”) en los 5 días siguientes al inicio de la menstruación.

En las pacientes con amenorrea o periodos menstruales muy infrecuentes o en periodo postmenopáusico, se puede iniciar un Régimen combinado (ver la sección “Régimen combinado”) en cualquier momento, siempre que se haya descartado un embarazo.

Cambio desde otras TRH (pauta cíclica, secuencial o continúa combinada)

Las mujeres que cambien desde otra TRH deben finalizar el ciclo actual de tratamiento antes de iniciar el tratamiento con Progynova 2mg.

Posología

Se toma a diario 1 gragea de color blanco de Progynova® 2mg

Administración

Cada envase cubre 28 días de tratamiento. El tratamiento es una TRH continua, lo que significa que el nuevo envase se empieza inmediatamente sin un descanso.

Régimen combinado:

En mujeres con útero intacto se recomienda la utilización concomitante de un progestágeno apropiado durante 10-14 días cada 4 semanas (TRH continua, secuencial o cíclica) o con cada gragea de estrógeno (TRH combinada continua).

El médico debe realizar una provisión adecuada para facilitar y asegurar un cumplimiento apropiado de la paciente del Régimen combinado recomendada.

Las grageas deben tragarse enteros, con un poco de líquido. Es preferible tomar las grageas a la misma hora todos los días.

Grageas olvidadas

Si se olvida la toma de una gragea, éste debe tomarse lo antes posible, tan pronto se percate del olvido. Si pasan más de 24 horas, no es necesario tomar una gragea



adicional. Si se olvidan varias grageas, puede producirse un sangrado vaginal por privación.

Información adicional sobre poblaciones especiales

Niñas y adolescentes

Progynova 2mg no está indicado para su uso en niñas y adolescentes.

Pacientes geriátricas

No hay datos que sugieran la necesidad de ajustar la dosis en las pacientes de edad avanzada.

Pacientes con insuficiencia hepática

Progynova 2mg no se ha estudiado específicamente en pacientes con insuficiencia hepática. Progynova 2mg está contraindicado en mujeres con presencia o antecedentes de tumores hepáticos y con enfermedades hepáticas severas (ver sección “Contraindicaciones”). Para las mujeres con función hepática insuficiente, se requiere supervisión cuidadosa y, en caso del deterioro de los marcadores de la función hepática, el uso de la TRH debe suspenderse (ver sección “Advertencias y precauciones especiales de empleo”).

Pacientes con insuficiencia renal

Progynova 2mg no se ha estudiado específicamente en pacientes con insuficiencia renal.

Nuevas contraindicaciones

La terapia de reemplazo hormonal (TRH) no se debe iniciar en presencia de cualquiera de las condiciones expuestas a continuación. Si cualquiera de estas condiciones apareciera durante el uso de TRH, se debe suspender inmediatamente el producto.

- Embarazo y lactancia
- Hemorragia vaginal no diagnosticada
- Sospecha o certeza de cáncer de mama
- Sospecha o certeza de trastornos premalignos o de neoplasias malignas, si son influidos por los esteroides sexuales
- Presencia o antecedente de tumores hepáticos (benignos o malignos)
- Enfermedad hepática severa
- Tromboembolismo arterial agudo (p. ej., infarto de miocardio, accidente cerebrovascular)
- Trombosis venosa profunda activa, trastornos tromboembólicos o historia documentada de estas condiciones
- Alto riesgo de trombosis arterial o venosa
- Hipertrigliceridemia severa

Acta No. 13 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



- Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes
- Hiperplasia de endometrio no tratada
- Trastornos trombofílicos conocidos (p.ej. deficiencia de proteína C, proteína S o antitrombina).
- Enfermedad hepática aguda, o antecedentes de enfermedad hepática mientras las pruebas de función hepática no hayan retornado a la normalidad.
- Anemia de células falciformes
- Porfiria.

Nuevas precauciones o advertencias

Para el tratamiento de los síntomas climatéricos, la THS solo debe iniciarse cuando los síntomas afectan negativamente la calidad de vida de la mujer. En todos los casos, debe realizarse, al menos anualmente, una valoración cuidadosa de los riesgos y beneficios y la THS solamente debe mantenerse mientras los beneficios superen los riesgos.

Trastornos que requieren supervisión: Si aparece cualquiera de las siguientes situaciones o ha ocurrido previamente y/o se ha agravado durante el embarazo o durante un tratamiento hormonal previo debe vigilarse estrechamente a la paciente. Se debe tener en cuenta que estos trastornos pueden recurrir o agravarse durante el tratamiento con Progynova, en particular:

- Leiomioma (fibroma uterino) o endometriosis
- Factores de riesgo para trastornos tromboembólicos (ver a continuación)
- Factores de riesgo para tumores dependientes de estrógenos, p.ej. cáncer de mama en familiares de primer grado
- Hipertensión
- Trastornos hepáticos (p. ej. adenoma hepático)
- Diabetes mellitus con o sin afectación vascular
- Colelitiasis

Acta No. 13 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



- Migraña o cefalea (grave)
- Lupus eritematoso sistémico (LES)
- Antecedentes de hiperplasia de endometrio (ver a continuación)
- Epilepsia
- Asma
- Otosclerosis
- Trastornos renales
- Esclerosis múltiple
- Prurito
- Corea minor
- Hipercalcemia.

Si se diagnostica un empeoramiento de cualquiera de las condiciones anteriores o se sospecha su aparición durante la THS, deberán reevaluarse los beneficios y riesgos de la THS y en base a ello la pertinencia de continuar el tratamiento.

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Antes de iniciar el tratamiento se deben tener en cuenta todas las condiciones y factores de riesgo que se mencionan a continuación, cuando se determine la relación individual de beneficio/riesgo del tratamiento para el paciente.

Durante el empleo de TRH, el tratamiento deberá interrumpirse inmediatamente en caso de que se detecte una contraindicación, así como en las siguientes situaciones:

- Cefaleas migrañosas o frecuentes e inusualmente intensas que se presentan por primera vez, o si existen otros síntomas posiblemente premonitores de oclusión cerebrovascular.
- La recurrencia de ictericia colestásica o prurito colestásico que se presentaron por primera vez durante un embarazo o durante el uso previo de esteroides sexuales.
- Síntomas o sospecha de un evento trombótico.

En caso de que se presenten por primera vez o se deterioren las siguientes condiciones o factores de riesgo, se debe realizar nuevamente el análisis individual

Acta No. 13 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



de la relación beneficio/riesgo, teniendo en cuenta la posible necesidad de suspender la terapia.

La posibilidad de un aumento del riesgo sinérgico de trombosis debe considerarse en las mujeres que tienen una combinación de factores de riesgo o presentan una mayor gravedad de un factor de riesgo individual. Este aumento del riesgo puede ser mayor que un simple riesgo acumulado de los factores. La TRH no debe prescribirse en caso de una evaluación negativa de la relación riesgo/beneficio.

Tromboembolismo venoso

Tanto los estudios aleatorizados controlados como los epidemiológicos han sugerido un riesgo relativo (RR) incrementado de desarrollar tromboembolismo venoso (TEV), esto es, trombosis venosa profunda o embolia pulmonar. Por lo tanto, se debería sopesar cuidadosamente el beneficio/riesgo junto con la paciente cuando se prescribe terapia de reemplazo hormonal (TRH) a mujeres con un factor de riesgo de TEV.

Generalmente, los factores de riesgo de TEV reconocidos incluyen historia personal, historia familiar (la ocurrencia de TEV en un pariente directo a una edad relativamente temprana puede indicar predisposición genética) y obesidad severa. El riesgo de TEV también aumenta con la edad. No hay consenso sobre el posible papel de las venas varicosas en el TEV.

El riesgo de TEV puede aumentar temporalmente con la inmovilización prolongada, cirugía electiva mayor o postraumática o traumatismo mayor. Dependiendo de la naturaleza del episodio y de la duración de la inmovilización, se debe considerar una interrupción temporal de la TRH.

Tromboembolismo arterial

En dos ensayos clínicos extensos con uso combinado y continuo de estrógenos conjugados (CEE) y acetato de medroxiprogesterona (AMP), se observó un posible aumento del riesgo de enfermedad cardíaca coronaria (ECC) en el primer año de uso y posteriormente ausencia de beneficio. Un ensayo clínico extenso con CEE solos mostró una reducción potencial en las tasas de ECC en mujeres con edades comprendidas entre los 50 y 59 años y ausencia de beneficio global en la totalidad de la población de estudio. Como resultado secundario, en dos grandes ensayos clínicos extensos con CEE solos o combinados con AMP se halló un aumento del riesgo de accidente cerebrovascular del 30-40%. Es incierto si estos hallazgos también se extienden a otros preparados de TRH o vías de administración distintas a la oral.

Acta No. 13 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Enfermedad de la vesícula biliar

Se sabe que los estrógenos incrementan la litogenicidad de la bilis.

Algunas mujeres están predispuestas a padecer enfermedades de la vesícula biliar durante el tratamiento con estrógenos.

Demencia

Hay evidencia limitada, obtenida a partir de ensayos clínicos con preparados que contienen CEE, que indica que el tratamiento hormonal puede aumentar el riesgo de demencia probable si se inicia en mujeres con edades de 65 años o mayores. El riesgo puede disminuirse si el tratamiento se inicia en la menopausia precoz, como se ha observado en otros estudios. Se desconoce si estos hallazgos también se extienden a otros preparados de TRH.

Tumores

Cáncer de mama

Estudios clínicos y observacionales han reportado un riesgo aumentado de que se diagnostique cáncer de mama en mujeres que toman TRH durante varios años.

Las estimaciones de los riesgos relativos globales de un diagnóstico de cáncer de mama, expuestas en más de 50 estudios epidemiológicos, oscilan en la mayoría de ellos entre valores de 1 y 2.

El riesgo relativo aumenta con la duración del tratamiento y puede ser menor o posiblemente neutro con productos que sólo contienen estrógenos.

Dos ensayos clínicos extensos y aleatorizados con CEE solos o en combinación continua con AMP mostraron estimaciones del riesgo de 0.77 (intervalo de confianza (IC) del 95%: 0.59-1.01) o de 1.24 (IC del 95%: 1.01- 1.54) después de 6 años de uso de TRH. Se desconoce si este aumento del riesgo también se extiende a otros preparados de TRH.

El exceso de riesgo disminuye al término de unos pocos años después de suspender la TRH. La TRH aumenta la densidad de las imágenes mamográficas, lo cual puede afectar adversamente la detección radiológica del cáncer de mama en algunos casos.

Cáncer de ovario

En un metaanálisis de 52 estudios epidemiológicos se reportó que el riesgo general de diagnóstico de cáncer de ovario es ligeramente mayor para las usuarias de TRH, en comparación con mujeres que nunca utilizaron una TRH (estudios prospectivos: RR 1.20, IC del 95% 1.15-1.26; todos los estudios combinados: RR 1.14, IC del 95%

Acta No. 13 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



1.10-1.19). En mujeres que actualmente utilizan la TRH, el riesgo de cáncer de ovario fue mayor (RR 1.43, IC del 95% 1.31- 1.56).

Estas asociaciones no se evidenciaron en todos los estudios que incluyeron ensayos aleatorizados controlados, p. ej., la Iniciativa para la salud de la mujer (the Women's Health Initiative, WHI).

Además, no se demostró de forma consistente un efecto de la duración de la exposición, pero el riesgo puede ser más relevante con el uso a largo plazo (varios años).

Cáncer endometrial

La exposición prolongada a los estrógenos sin oposición aumenta el riesgo de desarrollar hiperplasia o carcinoma endometrial.

Tumor hepático

En casos raros se han observado tumores hepáticos benignos, e incluso más raramente malignos, después del empleo de sustancias hormonales como la contenida en Progynova 2mg. En casos aislados, estos tumores han ocasionado hemorragia intraabdominal potencialmente mortal.

Otras afecciones

No se ha establecido una asociación general entre la TRH y el desarrollo de hipertensión arterial de relevancia clínica. Se han reportado pequeños aumentos de la presión arterial en mujeres que toman TRH, pero son raros los incrementos con relevancia clínica. No obstante, si en casos individuales se presenta una hipertensión arterial sostenida clínicamente significativa durante el empleo de la TRH, puede considerarse suspender la TRH.

Los trastornos no severos de la función hepática, incluyendo hiperbilirrubinemias como el síndrome de Dubin-Johnson o el síndrome de Rotor, deben ser estrechamente vigilados y la función hepática debe controlarse periódicamente. En caso de deterioro de los marcadores de la función hepática debe suspenderse la TRH

Las mujeres con niveles de triglicéridos moderadamente elevados requieren una vigilancia especial. La TRH en estas mujeres puede estar asociada a un aumento adicional de los niveles de triglicéridos, lo que conlleva riesgo de pancreatitis aguda.

Aunque la TRH puede tener un efecto sobre la resistencia periférica a la insulina y sobre la tolerancia a la glucosa, no es necesario, en general, alterar el régimen terapéutico en pacientes diabéticas que empleen TRH. Sin embargo, las mujeres diabéticas deben ser observadas cuidadosamente mientras estén tomando TRH.

Acta No. 13 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Algunas pacientes pueden presentar manifestaciones indeseables de estimulación estrogénica por la TRH, como hemorragia uterina anormal. La hemorragia uterina anormal frecuente o persistente durante el tratamiento es una indicación para realizar una evaluación endometrial.

Los fibroides uterinos (miomas) pueden aumentar de tamaño bajo la influencia de los estrógenos. Si esto se observara, debe interrumpirse el tratamiento.

Si durante el tratamiento se reactiva una endometriosis se recomienda suspender el tratamiento.

Se requiere estrecha supervisión médica (incluyendo la determinación periódica de los niveles de prolactina) si la paciente tiene un prolactinoma.

En ocasiones puede aparecer cloasma, especialmente en las mujeres con antecedentes de cloasma gravídico. Las mujeres con tendencia al cloasma deben evitar la exposición al sol o a la radiación ultravioleta mientras tomen TRH.

Se ha reportado que las siguientes entidades ocurren o empeoran con el uso de TRH. Aunque la evidencia de una asociación con el empleo de TRH no es concluyente, las mujeres con estas condiciones y que son tratadas con TRH deben ser vigiladas estrechamente.

Epilepsia

Enfermedad benigna de las mamas

Asma

Migraña

Porfiria

Otoesclerosis

Lupus eritematoso sistémico

Corea menor

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

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

Este medicamento contiene sacarosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, malabsorción de glucosa o galactosa, o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa, no deben tomar este medicamento.

Acta No. 13 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Finalmente, la Sala recomienda ajustar el inserto y la información para prescribir al presente concepto.

3.1.9.4 BILAXTEN® 2.5 MG/ML SOLUCIÓN ORAL

Expediente: 20168881
Radicado: 20221009774
Fecha: 18/01/2022
Interesado: FAES FARMA COLOMBIA S.A.S.

Composición:
Cada ml de solución oral contiene bilastina 2.5 mg

Forma farmacéutica: solución oral

Indicaciones:

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

Contraindicaciones:

Contraindicaciones: hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes

Precauciones y advertencias: población pediátrica

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

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

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 / grupo etario

Acta No. 13 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



- Modificación de precauciones o advertencias
- Inserto Versión Marzo 2021 allegado mediante radicado No. 20221009774
- Ficha técnica versión Marzo 2021 allegado mediante radicado No. 20221009774

Nueva dosificación / grupo etario

Posología y grupo etario: Posología
Población pediátrica

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

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

- Niños menores de 4 años de edad
Los datos actualmente disponibles se incluyen en las secciones 4.4, 4.8, 5.1 y 5.2, sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica. Por lo tanto, no se debe usar bilastina en este grupo de edad.

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

Duración del tratamiento:

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

Poblaciones especiales Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

No se ha establecido la seguridad y eficacia de bilastina en niños con insuficiencia hepática. No hay experiencia clínica en pacientes adultos ni pediátricos con insuficiencia hepática. Sin embargo, dado que bilastina no se metaboliza y elimina inalterada en orina y heces, no

Acta No. 13 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



se espera que la insuficiencia hepática aumente la exposición sistémica por encima del margen de seguridad en pacientes adultos. Por ello, no se requiere ajustar la dosis en pacientes adultos con insuficiencia hepática.

Nuevas precauciones o advertencias

Precauciones y advertencias:

Población pediátrica

La eficacia y seguridad de bilastina en niños menores de 2 años de edad no han sido establecidas.

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

Bilaxten puede producir reacciones alérgicas (posiblemente retardadas) porque contiene parahidroxibenzoato de metilo (E218) y parahidroxibenzoato de propilo (E216).

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por cada 4 ml; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar las modificaciones del producto de la referencia con la siguiente información:

Nueva dosificación / grupo etario

Posología y grupo etario: Posología

Población pediátrica

• **Niños de 4 a 11 años de edad:**

10 mg de bilastina (4 ml de solución oral) una vez al día para el alivio de los síntomas de la rinoconjuntivitis alérgica (rinitis alérgica estacional y perenne) y de la urticaria.

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

• **Niños menores de 4 años de edad**

Acta No. 13 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



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

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

Duración del tratamiento:

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

Poblaciones especiales Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

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

Nuevas precauciones o advertencias

Precauciones y advertencias:

Población pediátrica

La eficacia y seguridad de bilastina en niños menores de 2 años de edad no han sido establecidas.

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

Acta No. 13 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



P-glicoproteína debe evitarse en pacientes con insuficiencia renal moderada o severa.

Bilaxten puede producir reacciones alérgicas (posiblemente retardadas) porque contiene parahidroxibenzoato de metilo (E218) y parahidroxibenzoato de propilo (E216).

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por cada 4 ml; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto Versión Marzo 2021 y la ficha técnica versión Marzo 2021 allegado mediante radicado No. 20221009774.

3.1.9.5 BILAXTEN® 10 MG TABLETA ORODISPERSABLE

Expediente: 20172610
Radicado: 20221009838
Fecha: 18/01/2022
Interesado: FAES FARMA COLOMBIA S.A.S.

Composición:
Cada tableta orodispersable contiene bilastina 10 mg

Forma farmacéutica: tableta orodispersable

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

Contraindicaciones:

Contraindicaciones: hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes

Precauciones y advertencias: población pediátrica

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

En pacientes con insuficiencia renal moderada o severa, la administración concomitante de bilastina con inhibidores de la p-glicoproteína, tales como p.ej., ketoconazol, eritromicina,

Acta No. 13 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



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

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 / grupo etario
- Modificación de precauciones o advertencias
- Inserto Versión Marzo 2021 allegado mediante radicado No. 20221009838
- Ficha técnica versión Marzo 2021 allegado mediante radicado No. 20221009838

Nueva dosificación / grupo etario

Posología y grupo etario: Posología
Población pediátrica

- Niños de 4 a 11 años de edad:

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

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

- Niños menores de 4 años de edad:

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

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

Duración del tratamiento:

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

Acta No. 13 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Poblaciones especiales Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

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

Nuevas precauciones o advertencias

Precauciones y advertencias:

Población pediátrica

La eficacia y seguridad de bilastina en niños menores de 2 años de edad no han sido establecidas.

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

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido bucodispersable; esto es, esencialmente “exento de sodio”

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar las modificaciones del producto de la referencia con la siguiente información:

Nueva dosificación / grupo etario

Posología y grupo etario: Posología

Población pediátrica

- Niños de 4 a 11 años de edad:

Acta No. 13 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



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

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

• Niños menores de 4 años de edad:

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

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

Duración del tratamiento:

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

Poblaciones especiales Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

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

Precauciones y advertencias:

Población pediátrica

Acta No. 13 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



La eficacia y seguridad de bilastina en niños menores de 2 años de edad no han sido establecidas.

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

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido bucodispersable; esto es, esencialmente “exento de sodio”

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto Versión Marzo 2021 y la ficha técnica versión Marzo 2021 allegados mediante radicado No. 20221009838

3.1.9.6 DICLOFENACO SODICO SOLUCION INYECTABLE 75 MG / 3 ML

Expediente: 19915397
Radicado: 20211277182 / 20221012305
Fecha: 20/01/2022
Interesado: FRESENIUS KABI COLOMBIA S.A.S.

Composición:
Cada ampolla por 3 ml contiene 75mg de diclofenaco sódico

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Inyección intramuscular: tratamiento de: agudizaciones de formas inflamatorias y degenerativas de reumatismo: artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, artrosis, espondiloartritis, síndromes dolores de la columna vertebral, reumatismo no articular. Crisis aguda de gota. Cólico renal y cólico biliar. Dolor, inflamación e hinchazón postraumáticos y postoperatorios. Crisis de migraña graves. Infusión intravenosa: tratamiento o prevención del dolor postoperatorio en el ámbito hospitalario

Contraindicaciones:

Nuevas contraindicaciones

Acta No. 13 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



- " hipersensibilidad conocida al principio activo, al metabisulfito sódico o a cualquiera de los demás excipientes.
- " úlcera gástrica o intestinal activa, hemorragia o perforación gástrica o intestinal
- " último trimestre del embarazo
- " insuficiencia hepática.
- " insuficiencia renal.
- " insuficiencia cardíaca grave
- " cirugía de derivación arterial coronaria (bypass)
- " como otros antiinflamatorios no esteroides (aine), diclofenaco también está contraindicado en pacientes en quienes el ácido acetilsalicílico u otros aines desencadenan crisis de asma, urticaria o rinitis aguda.

Nuevas advertencias y precauciones

Efectos gastrointestinales

Con todos los aines (entre ellos el diclofenaco) se han notificado casos de úlcera 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 diclofenaco presenta hemorragia o úlcera gastrointestinal, debe suspenderse el tratamiento.

Como con todos los aines (incluido el diclofenaco) es indispensable una supervisión médica estricta y un cuidado particular al prescribir 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

Acta No. 13 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



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).

De manera general, se desaconseja el tratamiento con diclofenaco en pacientes con enfermedad cardiovascular confirmada (insuficiencia cardíaca congestiva, cardiopatía isquémica comprobada, arteriopatía periférica) o con hipertensión descompensada. Si es necesario el tratamiento con diclofenaco 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 $\leq$ 100 mg al día si el tratamiento inicial con la solución inyectable se continúa durante más de 4 semanas con comprimidos o supositorios.

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 el tratamiento inicial con la solución inyectable se continúa durante más de 4 semanas con comprimidos o supositorios.

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 diclofenaco se recomienda vigilar el recuento sanguíneo, como con cualquier otro aine.

Como otros aines, diclofenaco 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 quincke 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.

Se recomienda precaución particular al utilizar diclofenaco por vía parenteral en pacientes con asma bronquial, debido a una posible agudización de los síntomas.

Acta No. 13 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Efectos hepatobiliares

Es necesaria una supervisión médica estricta al prescribir diclofenaco a pacientes con disfunción hepática, ya que su estado puede agravarse.

Al igual que con otros aines, pueden producirse elevaciones de una o varias enzimas hepáticas con el diclofenaco. Durante el tratamiento prolongado con diclofenaco 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 diclofenaco. Con el uso del diclofenaco puede ocurrir hepatitis, sin síntomas prodrómicos.

Se recomienda precaución al utilizar diclofenaco en pacientes con porfiria hepática, ya que puede desencadenar una crisis.

Reacciones cutáneas:

Los aines 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 diclofenaco 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 diclofenaco, 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.

Interacción con aine

Debe evitarse la coadministración de diclofenaco y aine sistémicos, como los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2, debido al riesgo de efectos indeseados.

Excipientes especiales

Acta No. 13 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



El metabisulfito sódico contenido en la solución inyectable también puede provocar, en casos aislados, broncoespasmo y reacciones de hipersensibilidad graves.
Enmascaramiento de signos de infección

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

Embarazo

La inhibición de la síntesis de prostaglandinas puede afectar negativamente el embarazo y / o el desarrollo embrionario / fetal. Los datos de estudios epidemiológicos sugieren un mayor riesgo de aborto espontáneo y de malformación cardíaca y gastrosquisis después del uso de un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas al comienzo del embarazo. El riesgo absoluto de malformación cardiovascular aumentó de menos del 1%, hasta aproximadamente el 1,5%.

Se cree que el riesgo aumenta con la dosis y la duración de la terapia. En animales, se ha demostrado que la administración de un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas da como resultado un aumento de la pérdida pre y posimplantación y la letalidad embriofetal.

Además, se ha informado un aumento en la incidencia de diversas malformaciones, incluidas las cardiovasculares, en animales que recibieron un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas durante el período organogénico. Durante el primer y segundo trimestre del embarazo, no se debe administrar diclofenaco sódico a menos que sea claramente necesario. Si el diclofenaco sódico es usado por una mujer que intenta concebir, o durante el primer y segundo trimestre del embarazo, la dosis debe mantenerse tan baja y la duración del tratamiento lo más corta posible.

Durante el tercer trimestre del embarazo, todos los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas pueden exponer al feto a:

- " toxicidad cardiopulmonar (con cierre prematuro del conducto arterioso e hipertensión pulmonar).
- " disfunción renal, que puede progresar a insuficiencia renal con oligohidroamniosis;
- " la madre y el recién nacido, al final del embarazo: posible extensión del tiempo de sangrado, un efecto antiagregante que puede ocurrir incluso a dosis muy bajas e inhibición de las contracciones uterinas que resultan en parto retrasado o prolongado.
- " en consecuencia, el diclofenaco sódico está contraindicado durante el tercer trimestre del embarazo.

Fertilidad

Al igual que con otros aine, el uso de diclofenaco puede afectar la fertilidad femenina y no se recomienda en mujeres que intentan concebir. En las mujeres que tienen dificultades

Acta No. 13 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



para concebir o que están siendo investigadas por infertilidad, se debe considerar la retirada de diclofenaco.

Lactancia

Los aine pasan a la leche materna y por tanto, no deben administrarse a mujeres en periodo de lactancia.

Efectos sobre la capacidad para conducir y operar máquinas

Los pacientes pueden experimentar trastornos visuales, mareos, vértigo, somnolencia, trastornos del sistema nervioso central, somnolencia o fatiga mientras toman diclofenaco, deben abstenerse de conducir o utilizar máquinas.

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

- Modificación de dosificación
- Modificación de precauciones o advertencias
- Inserto Versión 12 – 2021 allegado mediante radicado No. 20221012305

Nueva dosificación

Adultos:

Las ampollas de Diclofenaco no se deben administrar por más de dos días; Si es necesario, el tratamiento puede continuarse con tabletas o supositorios.

Inyección intramuscular: Deben seguirse las siguientes instrucciones para la inyección intramuscular a fin de evitar daños a un nervio u otro tejido en el sitio de la inyección.

Por lo general, la dosis es de una ampolla de 75 mg al día administrada mediante inyección intraglútea profunda en el cuadrante superior externo, usando una técnica aséptica. En casos severos la dosis diaria puede aumentarse excepcionalmente a dos inyecciones de 75 mg separadas por un intervalo de unas cuantas horas (una inyección en cada glúteo). Otra opción consiste en combinar una ampolla de 75 mg con otras formas farmacéuticas de Diclofenaco (por ejemplo, comprimidos, supositorios) sin superar una dosis diaria máxima total de 150 mg

Diclofenaco no se debe administrar como una inyección en forma de bolo intravenoso.

Nuevas precauciones o advertencias

Acta No. 13 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Advertencias y Precauciones:

Con todos los AINE (entre ellos el Diclofenaco) se han notificado casos de úlcera 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 presenta hemorragia o úlcera gastrointestinal, debe suspenderse el tratamiento.

Como todos los AINE (incluido diclofenaco) es indispensable una supervisión médica estricta y un cuidado particular al prescribir a pacientes con síntomas de trastornos digestivos o antecedentes de úlcera, hemorragia o perforación gástrica 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 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 puedan aumentar el riesgo de ulceración o hemorragia, como corticoides 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.

Los AINE incluido el diclofenaco, pueden aumentar el riesgo de fuga anastomótica gastrointestinal. Se recomienda una vigilancia médica estrecha y precaución cuando se utilice diclofenaco después de una intervención quirúrgica gastrointestinal.

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. 13 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



De manera general, se desaconseja el tratamiento en pacientes con enfermedad cardiovascular confirmada (insuficiencia cardíaca congestiva, cardiopatía isquémica comprobada, arteriopatía periférica) o con hipertensión descompensada. Si es necesario el tratamiento en dichos pacientes y en los que presenten factores importantes de riesgo cardiovascular (p.ej., hipertensión, hiperlipidemia, diabetes y tabaquismo), solo deberán recibirlo tras un análisis cuidadoso de su caso particular y administrando únicamente dosis ≤ 100 mg al día si el tratamiento inicial con la solución inyectable se continua durante más de 4 semanas con comprimidos o supositorios.

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 el tratamiento inicial con la solución inyectable se continúa durante más de 4 semanas con comprimidos o supositorios.

Los pacientes deben permanecer atentos a los signos y síntomas de acontecimientos arteriotrombóticos graves (p.e.j., 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 se recomienda vigilar el recuento sanguíneo, como con cualquier otro AINE

Como otros AINE, 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.e.j., 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 Quincke 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.

Se recomienda precaución particular al utilizar por vía parenteral en pacientes con asma bronquial, debido a una posible agudización de los síntomas.

Acta No. 13 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Trastornos cardíacos (Síndrome de Kounis)

Las reacciones de hipersensibilidad también pueden evolucionar a un síndrome de kounis, una reacción alérgica grave que puede provocar un infarto de miocardio. Los síntomas iniciales de estas reacciones pueden consistir en dolor torácico asociado a una reacción alérgica al diclofenaco.

Efectos hepatobiliares

Es necesaria una supervisión médica estricta al prescribir a pacientes con disfunción hepática, ya que su estado puede agravarse.

Al igual que con otros AINE, pueden producirse elevaciones de una o varias enzimas hepáticas con el diclofenaco. Durante el tratamiento prolongado está indicado un control regular de la función hepática con medida preventiva. Si persisten o empeoran los valores anormales de las pruebas de la función hepática, se surgen signos o síntomas clínicos indicativos de hepatopatía, o en presencia de otras manifestaciones (por ejemplo, eosinofilia, exantema), debe suspenderse el tratamiento. Con el uso del diclofenaco puede ocurrir hepatitis, sin síntomas prodrómicos.

Reacciones cutáneas:

Los AINE 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 inmediatamente si se observan erupciones cutáneas, lesiones de la mucosa o algún otro signo de hipersensibilidad.

Con el diclofenaco, el 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

Acta No. 13 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



intervención quirúrgica mayor. Como precaución se recomienda vigilar la función renal al utilizar 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 utilizarla menor dosis que sea eficaz.

Enmascaramiento de signos de infección

Como otros AINE, puede enmascarar los signos y síntomas de infección debido a sus propiedades farmacodinámicas.

Embarazo

La inhibición de la síntesis de prostaglandinas puede afectar negativamente el embarazo y/o el desarrollo embrionario/fetal los datos de estudios epidemiológicos sugieren un mayor riesgo de aborto espontáneo y de malformación cardíaca y gastrosquisis después del uso de un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas al comienzo del embarazo. El riesgo absoluto de malformación cardiovascular aumentó de menos de 1%, hasta aproximadamente el 1,5%. Se cree que el riesgo aumenta con la dosis y la duración de la terapia. En animales, se ha demostrado que la administración de un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas de como resultado un aumento de la pérdida pre y posimplantación y la letalidad embriofetal. Además, se ha informado un aumento en la incidencia de diversas malformaciones, incluidas las cardiovasculares, en animales que recibieron un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas durante el periodo organogenético. Durante el primer y segundo trimestre del embarazo, no se debe administrar Diclofenaco sódico a menos que sea claramente necesario. Si el Diclofenaco Sódico es usado por una mujer que intenta concebir, o durante el primer y segundo trimestre del embarazo, la dosis debe mantenerse tan baja y la duración del tratamiento lo más corta posible.

Durante el tercer trimestre del embarazo, todos los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas pueden exponer al feto a:

- Toxicidad cardiopulmonar (con cierre prematuro del conducto arterioso e hipertensión pulmonar) y disfunción renal, que puede progresar a insuficiencia renal con oligohidroamniosis.
- La madre y el recién nacido, al final del embarazo: Posible extensión del tiempo de sangrado, un efecto antiagregante que puede ocurrir incluso a dosis muy bajas e inhibición de las contracciones uterinas que resultan en un parto retrasado o prolongado

Acta No. 13 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



- En consecuencia, el Diclofenaco sódico está contraindicado durante el tercer trimestre del embarazo.

Fertilidad

Al igual que con otros AINE, el uso de diclofenaco puede afectar la fertilidad femenina y no se recomienda en mujeres que intentan concebir. En las mujeres que tienen dificultades para concebir que están siendo investigadas por infertilidad, se debe considerar la retirada de Diclofenaco

Lactancia

Los AINE pasan a la leche materna y por tanto, no deben administrarse a mujeres en periodo de lactancia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda al interesado incluir:

En contraindicaciones:

- **Pacientes con enfermedad de Crohn activa.**
- **Pacientes con colitis ulcerosa activa.**
- **Pacientes con desórdenes de la coagulación.**
- **Antecedentes de hemorragia gastrointestinal o perforación (dos o más episodios diferentes de ulceración o hemorragia comprobados) relacionados con tratamientos con AINEs.**

En posología debe adicionar:

No se recomienda administrar por vía intramuscular por más de 2 días.

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

En contraindicaciones:

- **Pacientes con enfermedad de Crohn activa.**
- **Pacientes con colitis ulcerosa activa.**
- **Pacientes con desórdenes de la coagulación.**

Acta No. 13 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



- Antecedentes de hemorragia gastrointestinal o perforación (dos o más episodios diferentes de ulceración o hemorragia comprobados) relacionados con tratamientos con AINES.

Nueva dosificación

Adultos:

Las ampollas de Diclofenaco no se deben administrar por más de dos días; Si es necesario, el tratamiento puede continuarse con tabletas o supositorios.

Inyección intramuscular: Deben seguirse las siguientes instrucciones para la inyección intramuscular a fin de evitar daños a un nervio u otro tejido en el sitio de la inyección.

Por lo general, la dosis es de una ampolla de 75 mg al día administrada mediante inyección intraglútea profunda en el cuadrante superior externo, usando una técnica aséptica. En casos severos la dosis diaria puede aumentarse excepcionalmente a dos inyecciones de 75 mg separadas por un intervalo de unas cuantas horas (una inyección en cada glúteo). Otra opción consiste en combinar una ampolla de 75 mg con otras formas farmacéuticas de Diclofenaco (por ejemplo, comprimidos, supositorios) sin superar una dosis diaria máxima total de 150 mg

Diclofenaco no se debe administrar como una inyección en forma de bolo intravenoso.

No se recomienda administrar por vía intramuscular por más de 2 días.

Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias y Precauciones:

Con todos los AINE (entre ellos el Diclofenaco) se han notificado casos de ulcera 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 presenta hemorragia o ulcera gastrointestinal, debe suspenderse el tratamiento.

Como todos los AINE (incluido diclofenaco) es indispensable una supervisión médica estricta y un cuidado particular al prescribir a pacientes con síntomas de trastornos digestivos o antecedentes de ulcera, hemorragia o perforación gástrica o intestinales. El riesgo de hemorragia gastrointestinal aumenta con dosis crecientes

Acta No. 13 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



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 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 puedan aumentar el riesgo de ulceración o hemorragia, como corticoides 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

Los AINE incluido el diclofenaco, pueden aumentar el riesgo de fuga anastomótica gastrointestinal. Se recomienda una vigilancia médica estrecha y precaución cuando se utilice diclofenaco después de una intervención quirúrgica gastrointestinal.

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).

De manera general, se desaconseja el tratamiento en pacientes con enfermedad cardiovascular confirmada (insuficiencia cardíaca congestiva, cardiopatía isquémica comprobada, arteriopatía periférica) o con hipertensión descompensada. Si es necesario el tratamiento en dichos pacientes y en los que presenten factores importantes de riesgo cardiovascular (p.ej., hipertensión, hiperlipidemia, diabetes y tabaquismo), solo deberán recibirlo tras un análisis cuidadoso de su caso particular y administrando únicamente dosis ≤ 100 mg al día si el tratamiento inicial con la solución inyectable se continua durante más de 4 semanas con comprimidos o supositorios.

Acta No. 13 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



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 el tratamiento inicial con la solución inyectable se continúa durante más de 4 semanas con comprimidos o supositorios.

Los pacientes deben permanecer atentos a los signos y síntomas de acontecimientos arteriotrombóticos graves (p.e.j., 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 se recomienda vigilar el recuento sanguíneo, como con cualquier otro AINE

Como otros AINE, 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.e.j., 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 Quincke o auricularia, 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.

Se recomienda precaución particular al utilizar por vía parenteral en pacientes con asma bronquial, debido a una posible agudización de los síntomas.

Trastornos cardiacos (Síndrome de Kounis)

Las reacciones de hipersensibilidad también pueden evolucionar a un síndrome de kounis, una reacción alérgica grave que puede provocar un infarto de miocardio. Los síntomas iniciales de estas reacciones pueden consistir en dolor torácico asociado a una reacción alérgica al diclofenaco.

Acta No. 13 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Efectos hepatobiliares

Es necesaria una supervisión médica estricta al prescribir a pacientes con disfunción hepática, ya que su estado puede agravarse.

Al igual que con otros AINE, pueden producirse elevaciones de una o varias enzimas hepáticas con el diclofenaco. Durante el tratamiento prolongado está indicado un control regular de la función hepática con medida preventiva. Si persisten o empeoran los valores anormales de las pruebas de la función hepática, se surgen signos o síntomas clínicos indicativos de hepatopatía, o en presencia de otras manifestaciones (por ejemplo, eosinofilia, exantema), debe suspenderse el tratamiento. Con el uso del diclofenaco puede ocurrir hepatitis, sin síntomas prodrómicos.

Reacciones cutáneas:

Los AINE 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 inmediatamente si se observan erupciones cutáneas, lesiones de la mucosa o algún otro signo de hipersensibilidad.

Con el diclofenaco, el 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.

Efecto 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 en tales casos. Suele haber reversión al estado preterapéutico al suspender el tratamiento.

Pacientes geriátricos

Acta No. 13 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Por razones médicas evidentes, se requiere precaución en los ancianos. En particular, en pacientes de edad avanzada frágiles o de bajo peso, se recomienda utilizarla menor dosis que sea eficaz.

Enmascaramiento de signos de infección

Como otros AINE, puede enmascarar los signos y síntomas de infección debido a sus propiedades farmacodinámicas.

Embarazo

La inhibición de la síntesis de prostaglandinas puede afectar negativamente el embarazo y/o el desarrollo embrionario/fetal los datos de estudios epidemiológicos sugieren un mayor riesgo de aborto espontáneo y de malformación cardíaca y gastroquisis después del uso de un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas al comienzo del embarazo. El riesgo absoluto de malformación cardiovascular aumentó de menos de 1%, hasta aproximadamente el 1,5%. Se cree que el riesgo aumenta con la dosis y la duración de la terapia. En animales, se ha demostrado que la administración de un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas de como resultado un aumento de la pérdida pre y posimplantación y la letalidad embrionofetal. Además, se ha informado un aumento en la incidencia de diversas malformaciones, incluidas las cardiovasculares, en animales que recibieron un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas durante el periodo organogénico. Durante el primer y segundo trimestre del embarazo, no se debe administrar Diclofenaco sódico a menos que sea claramente necesario. Si el Diclofenaco Sódico es usado por una mujer que intenta concebir, o durante el primer y segundo trimestre del embarazo, la dosis debe mantenerse tan baja y la duración del tratamiento lo más corta posible.

Durante el tercer trimestre del embarazo, todos los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas pueden exponer al feto a:

- Toxicidad cardiopulmonar (con cierre prematuro del conducto arterioso e hipertensión pulmonar) y disfunción renal, que puede progresar a insuficiencia renal con oligohidroamniosis.
- La madre y el recién nacido, al final del embarazo: Posible extensión del tiempo de sangrado, un efecto antiagregante que puede ocurrir incluso a dosis muy bajas e inhibición de las contracciones uterinas que resultan en un parto retrasado o prolongado
- En consecuencia, el Diclofenaco sódico está contraindicado durante el tercer trimestre del embarazo.

Fertilidad

Acta No. 13 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Al igual que con otros AINE, el uso de diclofenaco puede afectar la fertilidad femenina y no se recomienda en mujeres que intentan concebir. En las mujeres que tienen dificultades para concebir o que están siendo investigadas por infertilidad, se debe considerar la retirada de Diclofenaco

Lactancia

Los AINE pasan a la leche materna y por tanto, no deben administrarse a mujeres en periodo de lactancia.

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

3.1.9.7 MEXSANA MEDICAL ®

Expediente: 22100
Radicado: 20221025390
Fecha: 04/02/2022
Interesado: BAYER S.A.

Composición:
Cada 100g contiene 1g de BIFONAZOL

Forma farmacéutica: crema tópica

Indicaciones:
Dermatomicosis

Contraindicaciones:
Hipersensibilidad al bifonazol, embarazo

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

- Modificación de dosificación
- Modificación de Contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Información para prescribir versión V.06 – Abril 2021

Nueva dosificación

Posología

Acta No. 13 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Local 1 vez al día. Continuar el mismo tratamiento durante 2 semanas después de la desaparición de los síntomas. Para uso externo. Aplíquese mediante fricciones.

Nuevas contraindicaciones

Hipersensibilidad al (los) principio (s) activo (s) o a alguno de los excipientes. Embarazo

Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Los pacientes con antecedentes de reacciones de hipersensibilidad a otros antifúngicos imidazólicos (por ejemplo, econazol, clotrimazol, miconazol) deben tomar con precaución los productos que contienen bifonazol.

Los pacientes en tratamiento con warfarina deben vigilarse cuando se utilice bifonazol de forma concomitante.

Niños menores de 2 años usar bajo supervisión médica.

Algunos de los excipientes de la crema de bifonazol y de la solución cutánea de bifonazol pueden reducir la eficacia de los productos de látex, como preservativos y diafragmas, cuando se aplican en la zona genital. El efecto es temporal y sólo se produce durante el tratamiento

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

Nueva dosificación

Posología

Local 1 vez al día. Continuar el mismo tratamiento durante 2 semanas después de la desaparición de los síntomas. Para uso externo. Aplíquese mediante fricciones.

Nuevas contraindicaciones

Hipersensibilidad al (los) principio (s) activo (s) o a alguno de los excipientes. Embarazo

Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Acta No. 13 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Los pacientes con antecedentes de reacciones de hipersensibilidad a otros antifúngicos imidazólicos (por ejemplo, econazol, clotrimazol, miconazol) deben tomar con precaución los productos que contienen bifonazol.

Los pacientes en tratamiento con warfarina deben vigilarse cuando se utilice bifonazol de forma concomitante.

Niños menores de 2 años usar bajo supervisión médica.

Algunos de los excipientes de la crema de bifonazol y de la solución cutánea de bifonazol pueden reducir la eficacia de los productos de látex, como preservativos y diafragmas, cuando se aplican en la zona genital. El efecto es temporal y sólo se produce durante el tratamiento.

3.1.13 Unificaciones

3.1.13.1 SULTAMICILINA 375 mg TABLETAS

Expediente : 19977050
Radicado : 2017124582
Fecha : 30/08/2017
Fecha C.R. : 14/07/2020
Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de Síntesis Química

Composición:

Cada tableta contiene tosilato de sultamicilina dihidrato equivalente a sultamicilina base 375 mg.

Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud: El Grupo de Registros sanitarios solicita a la Comisión revisora incluir en Normas farmacológicas la concentración de principio activo del medicamento en proceso de Renovación, para lo cual se envió la información farmacológica enviada por el Titular.

CONCEPTO: La presente unificación aplica para todos los productos con el principio activo SULTAMICILINA, en las siguientes concentraciones y formas farmacéuticas:

CONCENTRACIÓN:

Cada tableta contiene sultamicilina tosilato equivalente a sultamicilina base 375 mg

Cada tableta contiene sultamicilina tosilato equivalente a sultamicilina base 750 mg

Acta No. 13 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



FORMA FARMACÉUTICA:

Tableta

INDICACIONES

Antibiótico alternativo en infecciones producidas por gérmenes sensibles a ampicilina o en infecciones por gérmenes productores de betalactamasas.

- Sinusitis bacteriana aguda,
- Otitis media bacteriana aguda,
- Amigdalitis,
- Neumonía adquirida en la comunidad,
- Exacerbación aguda de bronquitis crónica,
- Infecciones de los riñones y del tracto urinario,
- Infecciones de piel y tejidos blandos.

Además, está indicado en el tratamiento de la gonorrea no complicada y en pacientes que requieren un tratamiento de seguimiento con sultamicilina después de la terapia con ampicilina/sulbactam por vía intravenosa o intramuscular.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo, a otras penicilinas, a cefalosporinas o a alguno de los excipientes

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

Debido al riesgo de shock anafiláctico, la sultamicilina no debe administrarse a personas con hipersensibilidad conocida a las penicilinas. Antes de iniciar la terapia con sultamicilina, también se deben investigar cuidadosamente las reacciones de hipersensibilidad a las cefalosporinas y otros alérgenos, ya que es más probable que ocurran reacciones alérgicas en estos pacientes después de la administración de sultamicilina.

Si ocurre una reacción alérgica, el medicamento debe suspenderse e instituirse la terapia adecuada.

Las reacciones anafilácticas graves pueden requerir tratamiento de emergencia inmediato con epinefrina. También se puede necesitar oxígeno, esteroides intravenosos y ventilación, incluida la intubación.

Al igual que con cualquier terapia con antibióticos, se debe estar atento a los signos de crecimiento excesivo de gérmenes resistentes. Una vez que ocurre la infección con estos organismos, se debe suspender el medicamento y/o instituir la terapia apropiada.

Se ha informado diarrea asociada a *Clostridioides difficile* (CDAD) con el uso de casi todos los antibióticos, incluida la sultamicilina. En términos de severidad, estos casos varían desde diarrea leve hasta colitis con desenlace fatal. La terapia con

Acta No. 13 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



antibióticos altera la flora intestinal normal, lo que puede provocar un crecimiento excesivo de *C. difficile*.

C. difficile produce toxinas A y B que contribuyen al desarrollo de CDAD. Las cepas de *C. difficile* productoras de hipertoxina están asociadas con una mayor morbilidad y mortalidad, porque tales infecciones pueden ser resistentes a la terapia con antibióticos y pueden requerir una colectomía. Por lo tanto, se debe considerar CDAD en todos los pacientes que desarrollan diarrea después del uso de antibióticos. Aquí se debe realizar una cuidadosa historia clínica, ya que la CDAD puede ocurrir hasta 2 meses después de que se haya llevado a cabo la terapia con antibióticos.

En trastornos gastrointestinales graves con vómitos y diarrea, no está indicada la administración oral de sultamicilina, ya que no se garantiza una adecuada absorción. En pacientes con fiebre glandular (mononucleosis infecciosa) o leucemia linfática, las infecciones bacterianas coexistentes no deben tratarse con sultamicilina, ya que estos pacientes son más propensos a reacciones cutáneas similares al sarampión. En caso de terapia prolongada (más de 14 días), se deben realizar controles periódicos del hemograma y de la función renal y hepática.

Después de la administración oral, la sultamicilina se excreta principalmente por vía renal. Esto debe tenerse en cuenta en los recién nacidos, ya que la eliminación por vía renal aún no está completamente desarrollada.

Embarazo y lactancia

Embarazo

Ampicilina y sulbactam atraviesan la placenta. A partir de la experiencia previa insuficiente con el uso de ampicilina/sulbactam en mujeres embarazadas, no hubo indicios de efectos teratogénicos. Sin embargo, no hay experiencia con el uso de ampicilina/sulbactam en el primer trimestre del embarazo. En estudios con animales no se encontró que la ampicilina y el sulbactam tuvieran ningún efecto de toxicidad reproductiva. Como precaución solo debe usarse durante el embarazo después de una cuidadosa evaluación de riesgo-beneficio.

Lactancia

Pequeñas concentraciones de ampicilina y sulbactam se excretan en la leche materna. La diarrea y la colonización por levaduras de las membranas mucosas pueden, por lo tanto, ocurrir en bebés amamantados. Debe considerarse la posibilidad de sensibilización. Si se considera urgente el tratamiento de la madre, la paciente debe, como precaución no amamantar a su hijo.

Efectos sobre la capacidad para conducir y operar maquinaria

Dado que ocasionalmente se pueden producir mareos después de tomar sultamicilina, los pacientes deben saber cómo reaccionan al medicamento antes de conducir vehículos o máquinas atender.

Acta No. 13 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



VÍA DE ADMINISTRACIÓN:

Oral

DOSIFICACIÓN:

La dosis recomendada de sultamicilina en adultos (incluyendo pacientes de edad avanzada) es de 375-750 mg por vía oral dos veces al día.

Tanto en adultos como en niños, el tratamiento usualmente se continúa hasta 48 horas después de que se hayan resuelto la pirexia (fiebre) y otros signos anormales. El tratamiento normalmente se suministra durante 5-14 días, pero puede extenderse, si se considera necesario.

En el tratamiento de gonorreas no complicadas, la sultamicilina puede suministrarse a manera de una dosis única de 2.25 gramos (seis tabletas de 375 mg). Deberá administrarse concomitantemente 1.0 gramo de probenecid con el fin de prolongar las concentraciones plasmáticas de sulbactam y ampicilina.

En aquellos casos de gonorrea que exhiben lesiones sospechosas propias de la sífilis, se deberán efectuar exámenes de campo oscuro antes de administrar sultamicilina, y mensualmente pruebas serológicas durante un mínimo de cuatro meses.

Se recomienda que haya un tratamiento de por lo menos 10 días ante cualquier infección causada por estreptococos hemolíticos a fin de prevenir la ocurrencia de fiebre reumática aguda o glomerulonefritis.

Uso en Infantes y Niños.

El rango de dosificación de la sultamicilina para la mayoría de las infecciones en niños con pesos menores a 30 kg oscila entre 25 - 50 mg/kg/día por vía oral en dos dosis divididas, dependiendo de la severidad de la infección y del juicio del médico.

En niños con pesos de 30 kg o más se deberá emplear la dosis de adultos.

Uso en Pacientes con Disfunción Renal.

En pacientes con severo deterioro de la función renal (depuración de creatinina 30 mL/min), la cinética de la eliminación del sulbactam y de la ampicilina se ve similarmente afectada con lo cual la relación entre estos dos fármacos en el plasma permanecerá constante. Por consiguiente, las dosis de sultamicilina en estos pacientes deberán administrarse con una menor frecuencia siguiendo las prácticas usuales previstas para la ampicilina

INTERACCIONES:

Interacciones con Otros Medicamentos y Otras Formas de Interacción.

Alopurinol.

Acta No. 13 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



La administración concurrente de alopurinol y ampicilina incrementa de manera sustancial la incidencia de erupciones cutáneas en pacientes que reciben ambos medicamentos, en comparación con los pacientes que reciben la ampicilina sola.

Anticoagulantes.

Las penicilinas pueden producir alteraciones en las pruebas de agregación plaquetaria y coagulación. Estos efectos pueden ser aditivos con los de los anticoagulantes.

Medicamentos bacteriostáticos (cloranfenicol, eritromicina, sulfonamidas y tetraciclinas).

Los medicamentos bacteriostáticos pueden interferir con el efecto bactericida de las penicilinas; por consiguiente, es mejor evitar un tratamiento concurrente con dichos bacteriostáticos.

Anticonceptivos orales que contienen estrógenos

Se han reportado casos de reducción de la eficacia de los anticonceptivos orales en mujeres que reciben ampicilina, dando lugar a embarazos no deseados. Si bien la asociación es débil, se les deberá ofrecer a las pacientes opciones respecto al uso de un método alternativo o adicional de anticoncepción mientras siguen un tratamiento con ampicilina.

Metotrexato.

El uso concurrente con penicilinas provoca un decrecimiento en la tasa de depuración del metotrexato dando paso a un incremento correspondiente en la toxicidad del metotrexato. Los pacientes deberán monitorearse estrechamente. Puede ser necesario aumentar las dosis de leucovorina y administrarla por períodos más prolongados de tiempo.

Fármacos antiinflamatorios no esteroideos

El ácido acetilsalicílico, la indometacina y la fenilbutazona pueden retrasar la eliminación de las penicilinas.

Probenecid.

El probenecid disminuye la secreción renal tubular de la ampicilina y del sulbactam cuando se usa concurrentemente. Este efecto conduce a la obtención de concentraciones séricas más prolongadas e incrementadas, a un período de vida media de eliminación prolongado y a un riesgo incrementado de toxicidad.

Interacciones con las Pruebas de Laboratorio.

Pueden observarse falsos positivos de glucosuria en análisis de orina cuando se usa el reactivo de Benedict, el reactivo de Fehling, o el ClinitestTM. Después de la administración de ampicilina a mujeres embarazadas, se ha observado un decrecimiento temporal en las concentraciones plasmáticas totales de estriol conjugado, estriol-glucurónido, estrona conjugada y estradiol. Este efecto puede también ocurrir con sulbactam sódico/ampicilina sódica IM/IV

REACCIONES ADVERSAS:

Acta No. 13 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Efectos Indeseables.

La sultamicilina es generalmente bien tolerada. La mayoría de los efectos secundarios fueron de naturaleza leve o moderada y normalmente tolerados con el tratamiento continuo.

Infecciones e Infestaciones: Colitis pseudomembranosa, infección por *Cándida*.

Trastornos del sistema circulatorio y linfático: Trombocitopenia.

Trastornos del Sistema Inmunitario: Choque Anafiláctico, Reacción Anafiláctica, Hipersensibilidad, síndrome de Kounis.

Trastornos del Sistema Nervioso: Mareo, Somnolencia, Sedación, Cefalea.

Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos: Disnea.

Trastornos Gastrointestinales: Enterocolitis, Melena, Diarrea, Vómito, Dolor Abdominal, Dispepsia, Náusea, Estomatitis, Disgeusia, Decoloración de la lengua.

Trastornos Hepatobiliares: Ictericia, función hepática anormal.

Trastornos de la Piel y el Tejido Subcutáneo: Necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, angioedema, urticaria, dermatitis, Exantema, Prurito.

Trastornos del Tejido musculoesquelético y conectivo: Artralgia.

Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de Administración: Fatiga, Malestar General.

Investigaciones: Incremento en alanina aminotransferasa, incremento en niveles de aspartato aminotransferasa.

Pueden observarse con la sultamicilina aquellas reacciones adversas asociadas con el uso de la ampicilina sola y/o ampicilina/sulbactam IM/IV. Estas incluyen:

Trastornos del Sistema Sanguíneo y Linfático: Agranulocitosis, Anemia Hemolítica, Púrpura Trombocitopénica, Leucopenia, Neutropenia, Eosinofilia, Anemia.

Trastornos del sistema inmune: Shock anafilactoide, reacción anafilactoide.

Trastornos del Sistema Nervioso: Convulsión.

Trastornos Gastrointestinales: Glositis.

Trastornos Hepatobiliares: hepatitis colestásica, Colestasis, hiperbilirrubinemia.

Trastornos de la Piel y el Tejido Subcutáneo: Dermatitis exfoliativa, pustulosis exantemática aguda generalizada.

Trastornos Renales y Urinarios: Nefritis Tubulointersticial.

Pruebas analíticas: Agregación de Plaquetas anormal.

CONDICION DE VENTA:

Con formula facultativa

NORMA FARMACOLÓGICA: 4.1.1.1.N60

Adicionalmente, se requiere ajustar la información farmacológica allegada mediante radicado 2017124582 al presente concepto

Acta No. 13 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



3.1.13.2 HIDERAX® TABLETAS 25 MG

Expediente : 32397
Radicado : 20181048426
Fecha : 13/03/2018
Fecha C.R. : 01/10/2021
Interesado : GRUPO DE REGISTROS SANITARIOS DE SÍNTESIS QUÍMICA

Composición:
Cada tableta contiene hidroxicina clorhidrato 25 mg

Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud: El Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, conceptuar sobre las indicaciones, contraindicaciones, precauciones, advertencias, vía de administración, posología y condición de venta y otras, para el producto en mención, teniendo en cuenta que una vez revisada la base de datos, no se encuentra concepto en actas que reúna toda la información, para este principio activo, en la forma farmacéutica y vía de administración. Lo anterior para dar continuidad al estudio de la solicitud de renovación del Registro Sanitario del producto en referencia.

CONCEPTO: La presente unificación aplica para todos los productos con el principio activo **HIDROXICINA CLORHIDRATO**, en las siguientes concentraciones y formas farmacéuticas:

CONCENTRACIÓN:
Cada tableta contiene hidroxicina clorhidrato 25 mg
Cada tableta contiene hidroxicina clorhidrato 50 mg

FORMA FARMACÉUTICA:
Tableta

INDICACIONES
Antihistamínico útil en rinitis, conjuntivitis y dermatitis alérgicas.

CONTRAINDICACIONES
- Hipersensibilidad al principio activo, a la cetirizina, a otros derivados de la piperazina, a la aminofilina, a la etilendiamina o a alguno de los excipientes mencionados.
- Pacientes con porfiria.

Acta No. 13 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



- Embarazo y lactancia.
- Pacientes con una prolongación del intervalo QT adquirida o congénita conocida.
- Pacientes con factores de riesgo predisponentes para la prolongación del intervalo QT (por ej. Enfermedad cardiovascular preexistente, historia familiar de muerte súbita, alteraciones del balance electrolítico como hipomagnesemia e hipokaliemia, bradicardia significativa y uso concomitante de medicamentos con potencial reconocido para producir prolongación del intervalo QT del electrocardiograma o torsade de pointes).

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

Se debe informar a los pacientes contacten a su médico tratante si durante el tratamiento con Hidroxicina experimentan síntomas como síncope, taquicardia, palpitaciones o disnea.

Deberá tenerse especial precaución cuando se administre hidroxicina junto a otros medicamentos con capacidad para producir hipocalcemia y/o bradicardia.

Efectos cardiovasculares

Hidroxicina se ha asociado con una prolongación del intervalo QT del electrocardiograma. Durante la vigilancia post-comercialización, ha habido casos de prolongación del intervalo QT y Torsade de Pointes en pacientes que estaban tomando Hidroxicina. La mayoría de estos pacientes tenían otros factores de riesgo, alteraciones electrolíticas y tratamientos concomitantes que pudieron haber contribuido.

Se debe utilizar la menor dosis de Hidroxicina que resulte eficaz y durante el menor tiempo posible.

Se debe tener precaución en pacientes con susceptibilidad a las arritmias cardíacas, desequilibrio electrolítico (hipopotasemia, hipomagnesemia), con enfermedad cardíaca preexistente, o que son tratados de forma concomitante con un fármaco potencialmente arritmogénico. En estos pacientes se debe considerar el uso de tratamientos alternativos.

Si aparecen signos o síntomas que puedan estar asociados con arritmia cardíaca, se debe interrumpir el tratamiento con Hidroxicina, y los pacientes deben buscar atención médica inmediata.

Se debe advertir a los pacientes que notifiquen inmediatamente cualquier síntoma cardíaco.

Pacientes con insuficiencia hepática

Acta No. 13 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**La dosis debe reducirse en pacientes con insuficiencia hepática.
La función hepática debe ser controlada en pacientes con insuficiencia hepática que reciben regularmente Hidroxicina.**

Pacientes con insuficiencia renal

Hidroxicina se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada y severa y la dosis debe ser reducida.

Pacientes de edad avanzada

No se recomienda utilizar Hidroxicina en pacientes de edad avanzada, debido a una disminución de la eliminación de Hidroxicina en esta población en comparación con los adultos y el mayor riesgo de reacciones adversas (por ejemplo, efectos anticolinérgicos).

Debido a sus potenciales efectos anticolinérgicos, Hidroxicina se debe utilizar con precaución en pacientes que sufren de glaucoma, obstrucción del tracto urinario, disminución de la motilidad gastrointestinal, miastenia grave o demencia.

Hidroxicina debe administrarse con precaución en pacientes con un riesgo elevado de convulsiones.

Los niños más pequeños son más susceptibles de desarrollar efectos adversos relacionados con el sistema nervioso central. Se han notificado con más frecuencia convulsiones en niños que en adultos.

Puede ser requerido un ajuste de la dosis si Hidroxicina se utiliza concomitantemente con otros fármacos depresores del sistema nervioso central o fármacos con propiedades anticolinérgicas.

Se debe evitar el uso concomitante de Hidroxicina con alcohol.

El tratamiento debe interrumpirse al menos 5 días antes de realizar una prueba de alergia o una prueba de provocación bronquial con metacolina, para evitar efectos sobre los resultados de las pruebas.

Se puede producir sequedad de boca con dosis altas, por lo que los pacientes deben de ser informados de este riesgo y mantener una buena higiene bucal y dental.

Se ha observado un riesgo aproximadamente 3 veces mayor de efectos cerebrovasculares en ensayos clínicos aleatorizados, controlados con placebo con ciertos neurolépticos atípicos en pacientes con demencia. Se desconoce el mecanismo de base de este aumento del riesgo. No se puede descartar un aumento

Acta No. 13 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



del riesgo con otros neurolépticos y en otras poblaciones de pacientes. Por lo tanto, la Hidroxicina se debe utilizar con precaución en pacientes con factores de riesgo para el accidente cerebrovascular.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos fiables sobre el uso de Hidroxicina en mujeres embarazadas. La Hidroxicina cruza la barrera placentaria alcanzando una concentración fetal superior a la materna. Los estudios en animales han mostrado toxicidad en la reproducción. Por ello, Hidroxicina está contraindicada durante el embarazo.

En neonatos cuyas madres recibieron Hidroxicina al final del embarazo y/o el parto, se observaron las siguientes reacciones inmediatamente después del parto o al cabo de pocas horas de nacer: hipotonía, trastornos del movimiento incluyendo síntomas extrapiramidales, movimientos clónicos, depresión del SNC, condiciones de hipoxia neonatal o retención urinaria.

Lactancia

Cetirizina, el principal metabolito de Hidroxicina, se excreta en la leche materna. Aunque no se han realizado estudios formales sobre la excreción de Hidroxicina en la leche materna, se han observado efectos adversos graves en recién nacidos/lactantes alimentados con leche materna de madres tratadas con Hidroxicina. Hidroxicina está por tanto contraindicada durante la lactancia. En caso de ser necesaria una terapia con Hidroxicina debe suspenderse la lactancia.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Hidroxicina puede afectar a la capacidad de reacción y de concentración. Los pacientes deben ser advertidos de esta posibilidad y prevenidos en contra de conducir un vehículo o manejar maquinaria. Debe evitarse el uso concomitante de Hidroxicina con alcohol u otros fármacos sedantes, ya que agrava estos efectos

VÍA DE ADMINISTRACIÓN:

Oral

DOSIFICACIÓN:

Se debe administrar la menor dosis de hidroxicina que resulte eficaz y durante el menor tiempo posible.

Las dosis máximas diarias no deben superar:

Acta No. 13 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



o En adultos: 100 mg/día

Sedación, Adyuvante 50 a 100 mg por vía oral

Para el tratamiento sintomático del prurito y urticaria:

Adultos y adolescentes (≥ 12 años): 25-50 mg por la noche o dividido en tomas separadas administradas a lo largo del día. En adultos y niños con un peso corporal de 40 kg o superior, la dosis máxima diaria es 100 mg/día.

Niños $\geq 5-11$ años: 10-25 mg por la noche o dividido en tomas separadas administradas a lo largo del día. La dosis máxima diaria en niños de hasta 40 mg de peso es 2 mg/kg/día.

Ajuste de la dosis

La dosis debe ajustarse dentro del rango de dosis determinada de acuerdo con la respuesta del paciente al tratamiento.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

En pacientes de edad avanzada se debe administrar la mitad de la dosis recomendada debido a su acción prolongada. En el tratamiento de pacientes de edad avanzada se debe elegir la dosis más baja posible. En pacientes de edad avanzada, la dosis máxima diaria es 50 mg/día. Los resultados y la necesidad de tratamiento se deben evaluar de forma continua.

Pacientes con insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal moderada o grave se reducirá la dosis debido a que disminuye la excreción del metabolito cetirizina.

Pacientes con insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática se recomienda reducir la dosis diaria un 33 %.

Se debe tener precaución en pacientes con insuficiencia hepática, y se debe de considerar una reducción de la dosis.

Población pediátrica

Hidroxicina no se debe utilizar en pacientes pediátricos menores de 5 años.

Acta No. 13 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



INTERACCIONES:

Asociaciones contraindicadas:

La administración conjunta de Hidroxicina con fármacos que se sabe que prolongan el intervalo QT y/o inducen Torsade de Pointes, como por ej. antiarrítmicos clase IA (ej. quinidina, disopiramida) y clase III (ej. amiodarona, sotalol), algunos antihistamínicos, algunos antipsicóticos (ej. haloperidol), algunos antidepresivos (ej. citalopram, escitalopram), algunos fármacos antimaláricos (ej. mefloquina), algunos antibióticos (ej. eritromicina, levofloxacino, moxifloxacino), algunos agentes antifúngicos (ej. pentamidina), algunos medicamentos gastrointestinales (ej. prucaloprida), algunos medicamentos utilizados para el cáncer (ej. toremifeno, vandetanib), o metadona, aumenta el riesgo de arritmia cardíaca. Por tanto, estas combinaciones están contraindicadas.

Asociaciones no recomendadas:

Betahistina y fármacos anticolinesterásicos

Hidroxicina antagoniza los efectos de la betahistina y de los fármacos anticolinesterásicos

Pruebas de alergia

El tratamiento debe interrumpirse al menos 5 días antes de las pruebas de alergia o de provocación bronquial con metacolina, para evitar efectos sobre los resultados de las pruebas.

Inhibidores de la MAO

Se debe evitar la administración simultánea de Hidroxicina con inhibidores de la monoamino oxidasa

Asociaciones que requieren precauciones de uso:

Bradicardia y fármacos inductores de hipopotasemia

Se debe tener precaución con medicamentos con capacidad para producir hipopotasemia y bradicardia

Depresores del SNC

Se debe informar a los pacientes de que Hidroxicina puede potenciar los efectos de los depresores del SNC o de principios activos que tienen propiedades anticolinérgicas. La dosis deberá adaptarse en cada paciente.

Alcohol

El alcohol potencia los efectos de Hidroxicina.

Adrenalina

Acta No. 13 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



La Hidroxicina contrarresta la acción presora de la adrenalina.

Fenitoína

En ratas, Hidroxicina antagoniza la acción anticonvulsivante de la fenitoína.

Cimetidina

La administración de 600 mg de cimetidina dos veces al día ha mostrado un incremento de la concentración plasmática de Hidroxicina del 36 % y una disminución del pico de concentración del metabolito cetirizina del 20 %

Sustratos de CYP2D6

La Hidroxicina es un inhibidor del citocromo CYP2D6 (K_i : 3,9 μ M; 1,7 μ g/ml) y a dosis elevadas puede provocar interacciones farmacológicas con sustratos del CYP2D6:

- **Beta-bloqueantes (metoprolol, propafenona, timolol)**
- **ISRS (fluoxetina, fluvoxamina)**
- **antidepresivos (amitriptilina, clomipramina, desipramina, duloxetina, imipramina, paroxetina, venlafaxina)**
- **antipsicóticos (aripiprazol, haloperidol, risperidona, tioridazina),**
- **codeína, dextrometorfano, flecainida, mexiletina, ondansetron, tamoxifeno, el tramadol.**

UDP-glucuronil transferasa y citocromo P450

Es poco probable que la hidroxicina interfiera con el metabolismo de los fármacos que son sustratos del citocromo P450 2C9, 2C19 y 3A4 y UDP-glucuronil transferasas.

Inhibidores de CYP3A4/5

La Hidroxicina se metaboliza por el alcohol deshidrogenasa y CYP3A4/5 por lo que se puede esperar un aumento de las concentraciones plasmáticas de Hidroxicina cuando la Hidroxicina se administra conjuntamente con principios activos que se conoce que son potentes inhibidores de estas enzimas. Ejemplos de inhibidores potentes de CYP3A4/5 son telitromicina, claritromicina, delavirdina, estiripentol, ketoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol y ciertos inhibidores de la proteasa del VIH, incluyendo atazanavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, lopinavir/ritonavir, saquinavir/ritonavir y tipranavir/ritonavir y ejemplos de inhibidores potentes del alcohol deshidrogenasa son disulfiram y metronidazol. No se espera interacción con sustratos del CYP3A4/5 e Hidroxicina.

Diuréticos tiazídicos

Se debe evitar el uso simultáneo de principios activos que pueden causar alteraciones electrolíticas, como los diuréticos tiazídicos (hipopotasemia), ya que aumentan el riesgo de arritmias malignas.

Acta No. 13 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



REACCIONES ADVERSAS:

La reacción adversa más común de los antihistamínicos sedantes es depresión del SNC. Los efectos varían desde una ligera somnolencia a sueño profundo, e incluyen cansancio, mareos y falta de coordinación. En ocasiones puede ocurrir estimulación paradójica, especialmente en dosis altas y en niños y pacientes de edad avanzada. Si se producen efectos sedantes, pueden disminuir después de unos pocos días de tratamiento. Otros efectos adversos comunes incluyen actividad anticolinérgica, reacciones de hipersensibilidad, dolor de cabeza, deterioro psicomotor y efectos antimuscarínicos.

A. Ensayos clínicos

Administración oral de Hidroxicina:

La siguiente tabla muestra las reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos controlados con placebo en un porcentaje de al menos 1% de Hidroxicina. Los ensayos incluyeron 735 pacientes que recibieron Hidroxicina hasta 50 mg al día y 630 pacientes que recibieron placebo.

Reacciones adversas (PT)	% de Reacciones adversas de Hidroxicina	% de Reacciones adversas de Placebo
Somnolencia	13,74	2,70
Cefalea	1,63	1,90
Fatiga	1,36	0,63
Sequedad de boca	1,22	0,63

B. Experiencia post-marketing

La siguiente tabla enumera, por clasificación órgano sistema y frecuencia, las reacciones adversas durante la comercialización del medicamento.

Las frecuencias se han estimado según las siguientes definiciones:

muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida: no puede estimarse a partir de los datos disponibles.

Trastornos del sistema linfático y sanguíneo:

No conocida: Trombocitopenia

Acta No. 13 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Trastornos del sistema inmunológico:

Rara: reacciones de hipersensibilidad.

Muy rara: shock anafiláctico.

Trastornos psiquiátricos:

Poco frecuente: agitación, confusión.

Rara: desorientación, alucinaciones.

No conocida: agresión, depresión, tics

Trastornos del sistema nervioso:

Frecuente: sedación.

Poco frecuente: mareo, insomnio, temblor.

Rara: convulsiones, discinesia.

No conocida: distonía, parestesia

Trastornos oculares:

Rara: alteraciones en la acomodación, visión borrosa.

No conocida: crisis oculógira

Trastornos cardíacos:

Rara: paro cardíaco, fibrilación ventricular, taquicardia ventricular

No conocida: arritmias ventriculares (ej. Torsade de Pointes), prolongación del intervalo QT.

Trastornos vasculares:

Rara: Hipotensión.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Muy rara: broncoespasmo.

Trastornos gastrointestinales:

Poco frecuente: náuseas.

Rara: estreñimiento, vómitos.

No conocida: diarrea

Trastornos hepatobiliares:

Rara: pruebas de la función hepática anormal.

No conocida: hepatitis

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo:

Rara: prurito, eritema, erupción papular, urticaria, dermatitis

Acta No. 13 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Muy rara: angioedema, aumento de la sudoración, exantema fijo medicamentoso, pustulosis exantemática aguda generalizada (AGEP), eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson

Trastornos renales y urinarios:

Rara: retención urinaria.

No conocida: disuria, enuresis

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Poco frecuente: malestar, pirexia.

No conocida: astenia, edema

Exploraciones complementarias:

No conocida: aumento de peso

El tratamiento con neurolépticos puede causar la prolongación del intervalo QT y arritmias cardíacas. Durante el tratamiento con estos fármacos se han notificado casos de muerte súbita que pueden tener causas cardíacas.

Población pediátrica y de edad avanzada

Los niños y los pacientes de edad avanzada son más susceptibles a los efectos adversos.

CONDICION DE VENTA:

Con formula facultativa

NORMA FARMACOLÓGICA:

3.0.0.0.N10

3.1.13.3 TRAZODONA CLORHIDRATO

Expediente : 32397

Radicado : 20181086688

Fecha : 03/05/2018

Fecha C.R. : 03/11/2021

Interesado : GRUPO DE REGISTROS SANITARIOS DE SÍNTESIS QUÍMICA

Composición:

Cada tableta contiene trazodona clorhidrato 100 mg

Forma farmacéutica: Tableta

Acta No. 13 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Solicitud: El Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, conceptuar sobre la aprobación de información farmacológica (indicaciones, contraindicaciones, etc.) y aprobación del producto de referencia.

CONCEPTO: La presente unificación aplica para todos los productos con el principio activo TRAZODONA CLORHIDRATO, en las siguientes concentraciones y formas farmacéuticas:

CONCENTRACIÓN:

Cada tableta contiene trazodona clorhidrato 100 mg

FORMA FARMACÉUTICA:

Tableta

INDICACIONES:

Depresión mayor

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad al principio activo, o a alguno de los excipientes.

Intoxicación por alcohol o intoxicación con hipnóticos.

Infarto agudo de miocardio.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

Advertencias

Población pediátrica

Trazodona no debe utilizarse en niños y adolescentes menores de 18 años. En estudios clínicos sobre niños y adolescentes tratados con antidepresivos, se han observado comportamientos suicidas (intento suicida y planificación de suicidio) y hostilidad (esencialmente agresividad, comportamiento de oposición y enfado) con más frecuencia que con placebo. Además, no se dispone de datos de seguridad a largo plazo relativos al crecimiento, maduración y desarrollo cognitivo y conductual en niños y adolescentes.

Suicidio/Pensamientos suicidas o empeoramiento clínico

Acta No. 13 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



La depresión se asocia a un incremento del riesgo de pensamientos suicidas, autolesiones y suicidio (hechos relacionados con el suicidio). Este riesgo persiste hasta que se produce una remisión significativa.

Como la mejoría puede no producirse durante las primeras semanas o más de tratamiento, los pacientes deben ser estrechamente controlados hasta que se produzca esta mejoría.

Según la experiencia clínica general el riesgo de suicidio puede aumentar en las primeras etapas de la recuperación.

Pacientes con historial de hechos relacionados con el suicidio o aquellos que muestran un grado significativo de ideas suicidas previo al inicio del tratamiento se conoce que poseen un mayor riesgo de pensamientos suicidas o intentos de suicidio, y deberían ser monitorizados cuidadosamente durante el tratamiento. Un metaanálisis de ensayos clínicos con antidepresivos controlados con placebo en pacientes adultos con trastornos psiquiátricos demostró un aumento del riesgo de conductas suicidas con antidepresivos comparados con placebo en pacientes menores de 25 años.

Un seguimiento cercano de los pacientes y en particular en aquellos con alto riesgo, debería acompañar al tratamiento farmacológico, especialmente, al inicio del tratamiento, así como después de un cambio de dosis. Los pacientes (y cuidadores de pacientes) deben ser alertados sobre la necesidad de controlar la aparición de cualquier empeoramiento clínico, conducta o pensamiento suicida y cambios inusuales en la conducta y buscar asesoramiento médico inmediatamente si se presentan estos síntomas.

Para minimizar el riesgo potencial de los intentos de suicidio, sobre todo al inicio del tratamiento, se debe prescribir la dosis mínima recomendada de trazodona.

Iniciar el tratamiento con dosis bajas y en una única toma por la noche, reduce la incidencia de reacciones adversas indeseables relacionadas con el medicamento.

Se recomienda que se adopte una administración cuidadosa y un control periódico en los pacientes con las siguientes enfermedades:

- **Epilepsia, se deben evitar específicamente aumentos o disminuciones bruscas de la dosis.**
- **Pacientes con insuficiencia hepática o renal, particularmente si es severa.**

Acta No. 13 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



- **Pacientes con enfermedades cardíacas tales como angina de pecho, alteraciones de la conducción o bloqueos AV de diferentes grados, infarto de miocardio reciente.**
- **Hipertiroidismo.**
- **Trastornos de la micción, tales como hipertrofia de próstata, aunque los problemas no deben ser anticipados dado que el efecto anticolinérgico de trazodona es poco importante.**
- **Glaucoma de ángulo cerrado agudo, aumento de la presión intraocular, aunque los cambios más importantes no deben anticiparse debido al pequeño efecto anticolinérgico de trazodona.**

En caso de que se produzca ictericia en un paciente, la terapia con trazodona debe ser retirada.

La administración de antidepresivos en pacientes con esquizofrenia u otros trastornos psicóticos puede dar lugar a un posible empeoramiento de los síntomas psicóticos. Se pueden intensificar los pensamientos paranoides. Durante el tratamiento con trazodona, una fase depresiva puede cambiar de una psicosis maniacodepresiva a una fase maníaca. En estos casos, trazodona debe ser retirada.

Se han descrito interacciones en relación con el síndrome de serotonina/síndrome neuroléptico maligno en caso de uso concomitante de otras sustancias serotoninérgicas como otros antidepresivos (por ejemplo, antidepresivos tricíclicos, ISRS, IRSN e inhibidores de la MAO) y neurolépticos. Se han descrito síndromes neurolépticos malignos con resultado de muerte en casos de administración conjunta con neurolépticos, por lo que este síndrome es una conocida posible reacción adversa al medicamento.

Dado que la agranulocitosis puede manifestarse clínicamente como síntomas de tipo gripal, dolor de garganta y fiebre, en estos casos se recomienda el control hematológico.

Se ha descrito hipotensión, incluyendo hipotensión ortostática y síncope, en pacientes que recibían trazodona. La administración concomitante de una terapia antihipertensiva con trazodona puede requerir una reducción de la dosis de los medicamentos antihipertensivos.

Los pacientes de edad avanzada son frecuentemente más sensibles a los antidepresivos, en particular a la hipotensión ortostática y a otros efectos anticolinérgicos.

Si se sigue un tratamiento con trazodona, en particular durante un periodo prolongado, se recomienda una reducción gradual de la dosis para minimizar la

Acta No. 13 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



aparición de un síndrome de abstinencia, caracterizado por náuseas, dolor de cabeza y malestar.

No hay ninguna evidencia de que el medicamento posea propiedades adictivas.

Como con otros antidepresivos, se han notificado muy raramente casos de prolongación del intervalo QT con trazodona. Se recomienda precaución al prescribir trazodona con otros medicamentos conocidos por prolongar el intervalo QT. Debe utilizarse la trazodona con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular conocida, incluyendo las asociadas a la prolongación del intervalo QT.

Los inhibidores potentes de CYP3A4 pueden producir un aumento en los niveles séricos de trazodona.

Como con otros medicamentos con actividad alfaadrenolítica, se ha asociado muy raramente la trazodona con priapismo. Puede tratarse con una inyección intracavernosa de un agente alfaadrenérgico como la adrenalina o el metaraminol. Sin embargo, hay notificaciones de priapismo inducido por trazodona que han requerido intervención quirúrgica o han llevado a disfunción sexual permanente. Los pacientes que desarrollen esta sospecha de reacción adversa deben interrumpir el tratamiento con trazodona inmediatamente.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Los datos (menos de 200 embarazos a término) relativos al uso de trazodona en mujeres embarazadas son limitados.

Los estudios realizados en animales no indican efectos perjudiciales directos o indirectos con respecto al embarazo, desarrollo embrio/fetal, parto o desarrollo posnatal a dosis terapéuticas.

La prescripción a mujeres embarazadas debe realizarse con precaución. Cuando se utiliza trazodona hasta el parto, los recién nacidos deben ser controlados ante la aparición de los síndromes de abstinencia.

Datos epidemiológicos sugieren que el uso de los ISRS en el embarazo, especialmente en la etapa final del mismo, puede aumentar el riesgo de hipertensión pulmonar persistente en el neonato (HPPN). El riesgo observado fue de aproximadamente 5 casos por cada 1.000 embarazos. En la población general, ocurren 1 ó 2 casos de HPNN por cada 1.000 nacimientos. A pesar de que no hay

Acta No. 13 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



estudios en los que se haya estudiado la asociación de HPNN con el tratamiento con trazodona, este riesgo potencial no puede descartarse.

Lactancia

Datos sobre un número limitado de casos indican que la excreción de trazodona en la leche humana es escasa, pero se desconoce los niveles del metabolito activo. Debido a la escasez de datos, la decisión de continuar/abandonar la lactancia o de continuar/abandonar la terapia con trazodona, debe realizarse teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio de la terapia con trazodona para la madre.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Trazodona puede producir sedación, mareos. Por consiguiente, se debe indicar a los pacientes que, si experimentan sedación o mareos, deben evitar la realización de tareas potencialmente peligrosas, como conducir o utilizar máquinas.

VÍA DE ADMINISTRACIÓN:

Oral

DOSIFICACIÓN:

Adultos:

Iniciar el tratamiento después de las comidas en dosis divididas o en dosis única de 50-100 mg/día al acostarse. La dosis puede incrementarse hasta 300 mg/día. La porción mayor de una dosis dividida debe tomarse antes de acostarse. En pacientes hospitalizados, la dosis puede llegar a incrementarse hasta 600 mg/diarios, en dosis divididas.

Pacientes de edad avanzada:

Iniciar el tratamiento después de las comidas en dosis divididas o en dosis única de 50-100 mg/día, al acostarse. La dosis puede incrementarse, según prescripción médica, dependiendo de la respuesta clínica. Es poco probable que se exceda de una dosis de 300 mg/día.

Población pediátrica:

ASS-RSA-FM045 VUZ 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Trazodona no debe administrarse en niños menores de 18 años de edad debido a que no se dispone de datos suficientes de seguridad y/o eficacia.

Insuficiencia hepática:

La trazodona experimenta un metabolismo hepático extenso y ha sido asociada a hepatotoxicidad. Por tanto, debe tenerse precaución cuando se prescriba a pacientes con insuficiencia hepática, específicamente en casos de insuficiencia hepática grave. Debe considerarse la monitorización periódica de la función hepática.

Insuficiencia renal:

Normalmente no es necesario un ajuste de la dosis, pero debe tenerse precaución cuando se prescriba a pacientes con insuficiencia renal grave

INTERACCIONES:

General:

Se puede intensificar el efecto sedante de los antipsicóticos, hipnóticos, sedantes, ansiolíticos y antihistamínicos; se recomienda en estos casos una reducción de la dosis.

El metabolismo de los antidepresivos se acelera debido a los efectos hepáticos de los anticonceptivos orales, fenitoína, carbamazepina y barbitúricos. La cimetidina y algunos antipsicóticos inhiben el metabolismo de los antidepresivos.

Inhibidores CYP3A4:

Los estudios in vitro del metabolismo de los fármacos sugieren que hay un potencial de interacciones farmacológicas cuando trazodona se administra con inhibidores potentes de CYP3A4 tales como eritromicina, ketoconazol, itraconazol, ritonavir, indinavir, y nefazodona.

Es probable que los inhibidores potentes de CYP3A4 puedan dar lugar a aumentos sustanciales de las concentraciones plasmáticas de trazodona, con el consiguiente potencial de efectos adversos. La exposición a ritonavir durante el inicio o la reanudación del tratamiento en pacientes que reciben trazodona aumentará el potencial de sedación excesiva, efectos cardiovasculares y gastrointestinales. Se ha confirmado en estudios in vivo en voluntarios sanos que una dosis de ritonavir de 200 mg BID aumenta los niveles plasmáticos de trazodona en más de dos veces, dando lugar a náuseas, síncope e hipotensión. Si trazodona se utiliza con un potente

Acta No. 13 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



inhibidor del CYP3A4, debe considerarse una dosis más baja de trazodona. Sin embargo, debe evitarse cuando sea posible la coadministración de trazodona con potentes inhibidores del CYP3A4.

Carbamazepina:

La carbamazepina reduce las concentraciones plasmáticas de trazodona cuando se administran conjuntamente. El uso concomitante de 400 mg de carbamazepina diarios produjo una disminución de las concentraciones plasmáticas de trazodona y de su metabolito activo meta-clorfenilpiperazina del 76% y 60%, respectivamente. Los pacientes deben ser estrechamente controlados para ver si hay una necesidad de una mayor dosis de trazodona cuando se toma con carbamazepina.

Relajantes musculares:

Trazodona puede aumentar los efectos de los relajantes musculares, por lo que se debe tener precaución en estos casos.

Anestésicos

Trazodona puede aumentar los efectos de los anestésicos volátiles por lo que se debe tener precaución en estos casos.

Alcohol:

Trazodona intensifica el efecto sedante del alcohol. El consumo de alcohol debe evitarse durante el tratamiento con trazodona.

Levodopa:

Trazodona puede administrarse en pacientes parkinsonianos depresivos tratados con Levodopa, siempre bajo estricto control médico, ya que la trazodona puede acelerar el metabolismo de la levodopa.

Antidepresivos tricíclicos:

Debe evitarse la administración concomitante debido al riesgo de interacción. Se debe prestar especial atención al síndrome serotoninérgico y a los efectos secundarios cardiovasculares.

Fluoxetina:

Acta No. 13 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Se han notificado casos raros de niveles elevados de trazodona en plasma y efectos adversos cuando trazodona se había combinado con fluoxetina, un inhibidor de CYP1A2/2D6. Se desconoce el mecanismo subyacente a la interacción farmacocinética. No se excluye una interacción farmacodinámica (síndrome serotoninérgico).

Inhibidores de la monoaminoxidasa:

Ocasionalmente, se ha informado de la posible interacción con los inhibidores de la monoaminoxidasa. Aunque algunos médicos las prescriben concomitantemente, no se recomienda el uso de trazodona con IMAO, ni tampoco en las 2 primeras semanas tras interrumpir la administración de esta sustancia. Tampoco se recomienda la administración de IMAO a la semana de interrumpir el tratamiento con trazodona.

Fenotiazinas:

Trazodona ha sido bien tolerado en pacientes con esquizofrenia y depresión que recibían terapia estándar con fenotiazina. Se ha observado hipotensión ortostática grave en el caso de uso concomitante con fenotiazinas, como, por ejemplo, clorpromazina, flufenazina, levomepromazina, perfenazina.

Otros:

El uso concomitante de trazodona con fármacos que prolongan el intervalo QT puede aumentar el riesgo de arritmias ventriculares, incluyendo Torsade de Pointes. Se debe tener precaución cuando estos fármacos se coadministran con trazodona.

Dado que trazodona es sólo un inhibidor muy débil de la recaptación de noradrenalina y no modifica la respuesta de la presión sanguínea a la tiramina, la interferencia con la acción hipotensora de los compuestos similares a la guanetidina es poco probable. Sin embargo, estudios en animales de laboratorio sugieren que trazodona puede inhibir la mayoría de las acciones agudas de la clonidina. En el caso de otros tipos de fármacos antihipertensivos, aunque no se han reportado interacciones clínicas, debe considerarse la posibilidad de potenciación.

Las reacciones adversas pueden ser más frecuentes cuando trazodona se administra conjuntamente con preparados que contengan *Hypericum perforatum* (hierba de San Juan).

Se han publicado informes de cambios en el tiempo de protrombina en pacientes que reciben concomitantemente trazodona y warfarina.

Acta No. 13 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



El uso concomitante con trazodona puede dar como resultado niveles séricos elevados de digoxina o fenitoína. En estos pacientes se debería considerar un seguimiento de los niveles séricos.

REACCIONES ADVERSAS:

Hay informes de casos de ideas y comportamientos suicidas durante la terapia con trazodona o al poco tiempo de abandonar el tratamiento.

Clasificación de los Órganos del Sistema MedDRA	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Discrasias sanguíneas (agranulocitosis, trombocitopenia, eosinofilia, leucopenia y anemia)
Trastornos del sistema inmunológico	Reacciones alérgicas
Trastornos endocrinos	Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hiponatremia ¹ , pérdida de peso, anorexia, aumento del apetito
Trastornos psiquiátricos	Comportamiento y pensamientos suicidas ² , confusión, insomnio, desorientación, manía, ansiedad, nerviosismo, agitación (muy ocasionalmente exacerbaban hasta el delirio), delusión, reacción agresiva, alucinaciones, pesadillas, trastorno delirante, disminución de la libido, síndrome de abstinencia.
Trastornos del sistema nervioso	Síndrome serotoninérgico, convulsión, síndrome neuroléptico maligno, mareo, vértigo, dolor de cabeza, somnolencia ³ , agitación, disminución de la agudeza mental, temblor, visión borrosa, alteración de la memoria, mioclonía, afasia expresiva, parestesia, distonía, alteración del gusto
Trastornos cardíacos	Arritmias cardíacas ⁴ (Torsade de Pointes, palpitaciones, contracciones ventriculares prematuras, duplas

Acta No. 13 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



	ventriculares, taquicardia ventricular), bradicardia, taquicardia, anormalidades ECG (prolongación QT) ²
Trastornos vasculares	Hipotensión ortostática, hipertensión, síncope
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Congestión nasal, disnea
Trastornos gastrointestinales	Náuseas, vómitos, boca seca, estreñimiento, diarrea, dispepsia, dolor de estómago, gastroenteritis, aumento de la salivación, parálisis del íleo
Trastornos hepatobiliares	Trastornos de la función hepática (ictericia y daño Hepatocelular ⁵), colestasis intrahepática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción cutánea, prurito, hiperhidrosis
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor en extremidades, dolor de espalda, mialgia, artralgia
Trastornos renales y urinarios	Trastorno de la micción
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Priapismo
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Debilidad, edema, síntomas tipo gripal, fatiga, dolor en el pecho, fiebre
Investigaciones	Enzimas hepáticas elevadas

Los siguientes síntomas, algunos de ellos han sido comúnmente informados en casos de depresión no tratada, han sido también registrados en pacientes sometidos a terapia con trazodona.

¹ Debe ser controlado el estado de los fluidos y electrolitos en pacientes sintomáticos.

² Se han comunicado casos de comportamiento y pensamientos suicidas durante el tratamiento con trazodona o poco después de la interrupción del tratamiento.

Acta No. 13 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



³ La trazodona es un antidepresivo sedante y la somnolencia, a veces experimentada durante los primeros días de tratamiento, por lo general desaparece con el tratamiento continuado.

⁴ Los estudios en animales han mostrado que este medicamento es menos cardiotóxico que los antidepresivos tricíclicos, y los estudios clínicos sugieren que el medicamento posiblemente cause menos arritmias cardíacas en el hombre que en aquéllos. Los estudios clínicos en pacientes con enfermedad cardíaca preexistente indican que trazodona puede ser arritmogénica en este tipo de pacientes.

⁵ Se ha informado raramente efectos adversos sobre la función hepática, a veces graves. En caso de que tales efectos se produzcan, debe suspenderse inmediatamente el tratamiento con trazodona.

Estudios epidemiológicos, principalmente en pacientes de 50 años o mayores, indican un aumento del riesgo de fracturas óseas en pacientes tratados con ISRS y ATC. El mecanismo por el que se produce este riesgo es desconocido.

CONDICION DE VENTA:
Con formula facultativa

NORMA FARMACOLÓGICA:
19.10.0.0.N10

3.1.13.4 BENZOATO DE BENCILO II MK SOLUCION TOPICA

Expediente : 44829
Radicado : 20211112420
Fecha : 10/06/2021
Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos con Condición Especial de Riesgo

Composición:
Cada 100 mL contiene 30 mL de Benzoato de Bencilo.

Forma farmacéutica: Solución Tópica

Solicitud: El Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos con Condición Especial de Riesgo, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, aclarar si la norma farmacológica 13.1.4.0.N10 la cual se refiere a bencilo benzoato en concentración al 30% con forma farmacéutica loción, se puede aplicar para un producto cuya forma farmacéutica aprobada en el registro es "solución tópica".

Acta No. 13 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



CONCEPTO: La presente unificación aplica para todos los productos con el principio activo BENZOATO DE BENCILO, en las siguientes concentraciones y formas farmacéuticas:

CONCENTRACIÓN:

Cada 100 mL contiene 30 mL de Benzoato de Bencilo.

FORMA FARMACÉUTICA:

Loción

Solución Tópica

INDICACIONES:

Escabicida y pediculicida.

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad al benzoato de bencilo, al ácido benzoico y al alcohol bencílico o a cualquiera de los demás componentes del medicamento.

Durante la lactancia.

Niños menores de 12 años

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

No debe entrar en contacto con los ojos, las mucosas o la piel gravemente irritada.

Precaución de uso en pacientes con antecedentes de epilepsia por inducción de ataques convulsivos por el principio activo.

Evitar exposición a la luz solar por aparición de reacciones de fotosensibilidad.

Puede provocar cambios de color. Por lo tanto, se recomienda usar guantes de algodón al tocar superficies potencialmente sensibles.

Aplicación en niños

No hay suficientes estudios sobre el uso de este medicamento en niños. Por lo tanto, no debe usarse en niños menores de 12 años.

VÍA DE ADMINISTRACIÓN:

Tópica (externa)

DOSIFICACIÓN:

Se administra una vez al día durante tres días consecutivos.

Tipo y duración del uso

- Se recomienda limpiar bien el cuerpo antes del tratamiento (baño completo, ducha) y cortar las uñas si es necesario. El medicamento debe aplicarse solo

Acta No. 13 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



después de que la piel se haya secado y alcanzado la temperatura corporal normal, es decir, después de unos 60 minutos.

- La emulsión se aplica en una capa fina y se esparce uniformemente, tal como lo haría con un protector solar.
- Trate las áreas visiblemente afectadas de manera especialmente cuidadosa, por ejemplo: Cada dedo, los espacios entre ellos, cada pliegue, el pecho y los genitales externos. Los ácaros de la sarna prefieren atacar estas áreas.
- Si el médico ordena una aplicación en la cabeza, es fundamental asegurarse de evitar cuidadosamente las áreas alrededor de los ojos, la boca y la nariz.
- Si las manos se lavan durante el día, la emulsión debe reaplicarse inmediatamente después.
- Al final del tratamiento, el medicamento debe ser lavado de la piel a fondo con un baño completo o enjabonándose en la ducha.
- La ropa usada (ropa interior y exterior) debe estar completamente cambiada y la cama recién hecha.
- Es importante limpiar también la zona de alrededor para evitar en lo posible que se vuelva a infectar.

Los ácaros de la sarna se pueden eliminar de forma fiable a temperaturas superiores a 50 °C o en ausencia de aire. Por lo tanto, la ropa de cama, la ropa interior, las toallas y la ropa exterior usadas deben lavarse al menos a 60 °C. Esto también se aplica a otros objetos con los que ha habido un contacto físico prolongado.

Los objetos y la ropa que solo se pueden lavar a temperaturas más bajas o no se pueden lavar en absoluto deben guardarse en bolsas de plástico cerradas durante 7 días.

Las alfombras, los colchones y los muebles tapizados deben aspirarse a fondo.

INTERACCIONES:

Hasta el momento no se conocen interacciones.

REACCIONES ADVERSAS:

La evaluación de los efectos secundarios se basa en las siguientes frecuencias:

Muy frecuente ($\geq 1/10$)

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

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

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

Muy raro ($< 1/10.000$)

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

Acta No. 13 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Clases de órganos del sistema	Efecto secundario	Frecuencias
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Irritación de piel y mucosas, eccema post-Escabiosis. Reacciones de hipersensibilidad, que se manifiestan como malestar, urticaria y edema vascular (angioedema), así como una reacción cutánea inflamatoria sensible al tacto (dermatitis de contacto).	Poco frecuentemente No conocida
Enfermedades del sistema nervioso	Convulsiones epilépticas en niños.	No conocida

CONDICION DE VENTA:

Con formula facultativa

NORMA FARMACOLÓGICA:

13.1.4.0.N10

3.3 CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS

3.3.1 QUTENZA®

Expediente: 20178310

Radicado: 20201058922 / 20221009852

Fecha: 18/01/2022

Interesado: GRÜNENTHAL COLOMBIANA S.A.

Composición:

Cada unidad de 280cm2 contiene capsaicina 179 mg

Forma farmacéutica: Sistema transdérmico (Parche cutáneo)

Indicaciones

Acta No. 13 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Qutenza® está indicado como coadyuvante para el tratamiento de dolor neuropático periférico asociado con neuralgia posherpética o neuropatía diabética periférica en adultos.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes

Advertencias y precauciones:

evaluación dérmica

qutenza® solo se debe utilizar sobre la piel seca e intacta (sin heridas) no en la cara, por encima de la línea de nacimiento del pelo y/o en la proximidad de las mucosas.

en pacientes con neuropatía diabética periférica dolorosa, se debe hacer una evaluación visual detenida de los pies antes de cada aplicación de qutenza® y en las posteriores visitas a la clínica para detectar lesiones en la piel relacionadas con la neuropatía subyacente e insuficiencia vascular.

sensibilidad

se han notificado reducciones de sensibilidad tras la administración de qutenza®.

las reducciones de sensibilidad suelen ser leves y temporales (incluyendo a estímulos térmicos y estímulos agudos), sin embargo, se ha notificado en los estudios clínicos un único caso de hipoestesia permanente en neuropatía diabética dolorosa. Para este caso no se pudo excluir una relación con qutenza®. Se debe tener precaución en los pacientes con sensibilidad reducida en los pies y en aquellos con mayor riesgo de presentar estas alteraciones de sensibilidad. Se debe evaluar clínicamente a todos los pacientes con déficits preexistentes de sensibilidad en búsqueda de signos de pérdida de sensibilidad antes de cada aplicación de qutenza®. Si se detecta pérdida de sensibilidad o si empeora, se debe reconsiderar el tratamiento con qutenza®.

control y manejo de las reacciones en la zona de aplicación

las reacciones en la zona de aplicación, tales como ardor transitorio en la zona de aplicación, dolor, eritema y prurito son frecuentes o muy frecuentes. Además, se han notificado casos de quemaduras, incluidas quemaduras de segundo grado, en pacientes tratados con los parches de capsaicina. En pacientes que notifiquen dolor intenso, se debe de retirar el parche y examinar la piel por si hubiera una quemadura química.

exposición involuntaria

si qutenza® entra en contacto con alguna zona de la piel que no se desea tratar, se aplicara el gel limpiador durante un minuto y se retirara con una gasa seca para eliminar cualquier resto de capsaicina de la superficie de la piel. Una vez retirado el gel limpiador, se lavará la zona suavemente con agua y jabón. Si aparece ardor en ojos, piel o vías respiratorias, la persona afectada se debe apartar de qutenza®. Los ojos o las mucosas se lavarán o aclararán con agua. Si aparece disnea, se facilitará la asistencia médica adecuada.

aumento de la presión arterial

Acta No. 13 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



como consecuencia del aumento del dolor relacionado con el tratamiento, puede producirse una elevación transitoria de la presión arterial (< 8,0 mm hg por término medio) durante el tratamiento con qutenza® y poco tiempo después de la aplicación. Se vigilará la presión arterial durante el proceso de tratamiento. Para pacientes con hipertensión inestable o mal controlada o con antecedentes de enfermedad cardiovascular se debe sopesar el riesgo de acontecimientos adversos cardiovasculares derivados del posible estrés producido por el procedimiento antes de iniciar el tratamiento con qutenza®. Se debe prestar especial atención a los pacientes diabéticos con comorbilidad relacionada con enfermedad de las arterias coronarias, hipertensión y neuropatía autonómica cardiovascular.

molestias relacionadas con el tratamiento

los pacientes que presentan dolor durante y después de la aplicación del parche se les debe proporcionar tratamiento de soporte, como frío local (compresas frías) o analgésicos orales (por ej.: opioides de acción corta). Puede que los pacientes que reciben dosis altas de opioides no respondan a opioides orales indicados, cuando se utilizan para el dolor agudo experimentado durante el tratamiento con qutenza® y/o después de su aplicación. Antes de comenzar el tratamiento con qutenza®, se revisarán de manera exhaustiva los antecedentes del paciente y se dispondrá una estrategia alternativa para reducir el dolor en aquellos pacientes que se sospeche puedan presentar una elevada tolerancia a los opioides.

gel limpiador

el gel limpiador de qutenza® contiene butil hidroxianisol, que puede provocar reacciones locales en la piel (como dermatitis de contacto) o irritación de los ojos y membranas mucosas.

exposición involuntaria

la exposición involuntaria a capsaicina puede causar la irritación de ojos, membranas mucosas, el tracto respiratorio y la piel en pacientes y profesionales de la salud. Los profesionales de la salud deben asegurarse de que se apliquen adecuadamente las medidas de protección.

Solicitud: el interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la comisión revisora aclarar:

1. La razón por la cual en la indicación aprobada en el Acta No. 12 de 2021 numeral 3.1.5.2 se incluyó a Qutenza® como coadyuvante para el tratamiento de dolor neuropático periférico asociado con neuralgia posherpética o neuropatía diabética periférica en adultos.
2. Indicar la información científica y estudios clínicos que soportan la aprobación de Qutenza® como coadyuvante para el tratamiento de dolor neuropático periférico asociado con neuralgia posherpética o neuropatía diabética periférica en adultos. Cabe anotar que alrededor del mundo la indicación aprobada para Qutenza® es

Acta No. 13 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



como monoterapia y no como coadyuvante, incluyendo agencias de referencia como FDA y EMA.

CONCEPTO: Revisada la solicitud allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclara que:

1. La razón por la cual en la indicación aprobada en el Acta No. 12 de 2021 numeral 3.1.5.2 se incluyó a Qutenza® como coadyuvante para el tratamiento de dolor neuropático periférico asociado con neuralgia posherpética o neuropatía diabética periférica en adultos.

Respuesta: Los estudios clínicos que soportan las indicaciones aprobadas fueron realizadas con pacientes que en su mayoría recibieron, como parte del estándar de cuidado, otros medicamentos para el tratamiento del dolor neuropático. Adicionalmente, es ampliamente reconocida la dificultad de tratamiento de esta condición que con frecuencia requiere terapia multimodal. La Sala reconoce que existe controversia en la literatura científica al respecto, y queda a la espera de información clínica adicional que soporte el uso de parches de capsaicina como monoterapia en primera línea.

2. Indicar la información científica y estudios clínicos que soportan la aprobación de Qutenza® como coadyuvante para el tratamiento de dolor neuropático periférico asociado con neuralgia posherpética o neuropatía diabética periférica en adultos. Cabe anotar que alrededor del mundo la indicación aprobada para Qutenza® es como monoterapia y no como coadyuvante, incluyendo agencias de referencia como FDA y EMA.

Respuesta: La Sala remite al interesado a la respuesta de la pregunta 1.

3.3.2 DEXIBUPROFENO 100 MG + CAFEINA 30MG

Expediente: 20162209

Radicado: 20191077441

Fecha: 13/12/2021

Interesado: GRUPO DE REGISTROS SANITARIOS DE MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS QUÍMICA

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar respecto a la condición de venta del producto de la referencia en cuanto a lo siguiente:

Acta No. 13 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



En el Acta No.11 de 2011 numeral 3.1.7.2. DEXIBUPROFENO / CAFEÍNA (100 / 30) aparece en el CONCEPTO:

Condición de venta: Sin fórmula médica

En el listado de medicamentos de venta libre OTC actualizado a Junio del 2021, no se encuentra esta combinación, deseo saber si es vigente la condición de venta sin formula medica presentada en la acta mencionada.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biologicos reitera el concepto del acta 11 de 2011 numeral 3.1.7.2 de la SEMPB frente a la condición de venta libre para el producto Dexibuprofeno 100 mg + Cafeina 30mg tableta

**3.3.3 ENTRESTO 50mg
 ENTRESTO 100mg
 ENTRESTO 200mg**

Expediente: 20088574 / 20104457 /20104455

Radicado: 20221502735

Fecha: 11/03/2022

Interesado: Novartis Pharmaceuticals / Grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora

Solicitud: El grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora evaluar y conceptuar la solicitud del interesado para incluir a Entresto como producto comparador de referencia en el anexo técnico 2, de acuerdo con lo establecido en el capitulo II artículo 12 de la resolución 1124 de 2016 para toda solicitud presentada en el registro de productos con sacubitrilo-Valsartan.

CONCEPTO: Revisada la solicitud allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda la inclusión de la asociación de sacubitrilo-Valsartan tabletas en el anexo técnico 2 de la Resolución 1124 de 2016 y el producto de referencia es ENTRESTO 50mg, 100mg y 200mg. Lo anterior, con base en que los estudios clínicos de soportes se realizaron con la asociación presentada en forma de complejo molecular que modifica la disolución, y por lo tanto la absorción y la farmacocinética, por lo cual existe un margen de incertidumbre importante en cuanto que la mezcla física de los compuestos activos por separado tenga el mismo comportamiento clínico; esto es similar eficacia y seguridad en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección disminuida. Con este concepto se aclara el emitido en el Acta 15 de 2020 numeral 3.3.6 SEM.

Acta No. 13 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



3.3.4 VIMPAT® 10 MG/ML SOLUCION ORAL

Expediente: 20036706
Radicado: 20211167769 / 20221503535
Fecha: 01/04/2022
Interesado: LABORATORIOS BIOPAS S.A.

Solicitud: el interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la comisión revisora la corrección del concepto del Acta No. 02 de 2022, numeral 3.1.9.2 con relación a la información de la nueva dosificación teniendo en cuenta el Formato para Presentación y Evaluación de Modificaciones al Registro Sanitario para la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos ASS-RSA-FM062 allegado bajo el radicado No. 20211167769. Lo anterior en relación con la información descrita en derecho de petición del radicado No. 20221503535 del producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la solicitud allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aceptar la aclaración presentada por el interesado en cuanto a posología para el producto de la referencia es la siguiente información:

Posología y administración

Posología:

- 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**

Acta No. 13 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



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

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

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

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

- **Terapia de adición en adolescentes que pesan 50 Kg o más y en adultos**

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

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

Inicio del tratamiento con lacosamida con una dosis de carga

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

Acta No. 13 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



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 de mantenimiento recomendada máxima de 200 mg dos veces al día (400 mg/día).

Descontinuación

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

Poblaciones Especiales

Uso en pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años): 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 ($\text{CLCR} > 30 \text{ mL/min}$) 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 ($> 200 \text{ mg}$ diarios) se debe realizar con precaución. En pacientes pediátricos que pesan 50 Kg o más y adultos con insuficiencia renal grave ($\text{CLCR} \leq 30 \text{ mL/min}$) y en pacientes con enfermedad renal terminal se recomienda una dosis máxima de mantenimiento de 250 mg/día. En estos pacientes, la titulación de la dosis se debe realizar con precaución. Si está indicada una dosis de carga, en la primera semana se debe usar una dosis inicial de 100 mg seguida por un régimen de 50 mg dos veces al día.

En pacientes pediátricos que pesan menos de 50 Kg con insuficiencia renal grave ($\text{CLCR} \leq 30 \text{ mL/min}$) y en aquellos con enfermedad terminal se recomienda una reducción del 25% de la dosis máxima.

En todos los pacientes que requieran hemodiálisis se recomienda un suplemento de hasta el 50% de la dosis diaria dividida inmediatamente después de finalizar la hemodiálisis.

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

Acta No. 13 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



- **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.

Pacientes pediátricos (a partir de 4 años y adolescentes que pesan menos de 50 Kg):
Vimpat® no está indicado como monoterapia en pacientes pediátricos entre 4 y 16 años de edad.

Terapia de Adición

La dosis recomendada para pacientes pediátricos de 4 años o adolescentes que pesan menos de 50 Kg se incluye en la Tabla 1. En pacientes pediátricos, el régimen posológico recomendado depende del peso corporal y solo se recomienda ser administrado por vía oral. La dosis debe aumentarse en función de la respuesta clínica y la tolerabilidad, a no más de una vez por semana. Los incrementos de titulación no deben exceder a los mostrados en la Tabla 1.

La dosis en adolescentes y niños de 50 Kg o más es la misma que en adultos.

Acta No. 13 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Tabla 1: Dosis recomendada para pacientes pediátricos de 4 años en adelante

Edad y peso corporal	Dosis inicial	Régimen de titulación	Dosis de mantenimiento
Pacientes pediátricos que pesan 50 Kg o más	50 mg dos veces al día (100 mg por día)	Incrementos de 50 mg dos veces al día (100 mg por día) cada semana	Terapia de adición: 100 mg a 200 mg dos veces al día (200 mg a 400 mg por día)
Pacientes pediátricos que pesan 30 Kg o menos de 50 Kg	1 mg/Kg dos veces al día (2 mg/Kg/día)	Incrementos de 1 mg/Kg dos veces al día (2 mg/Kg/día) cada semana	Terapia de adición: 2 mg/Kg a 4 mg/Kg dos veces al día (4 mg/Kg/día a 8 mg/Kg/día)
Pacientes pediátricos que pesan 11 Kg o menos de 30 Kg	1 mg/Kg dos veces al día (2 mg/Kg/día)	Incrementos de 1 mg/Kg dos veces al día (2 mg/Kg/día) cada semana	Terapia de adición: 3 mg/Kg a 6 mg/Kg dos veces al día (6 mg/Kg/día a 12 mg/Kg/día)

La solución para infusión de Vimpat® está indicada para el tratamiento de las crisis de inicio parcial solo en pacientes adultos (de 17 años de edad y mayores).

Dosis de carga

No se ha estudiado la dosis de carga en niños. Sin embargo, en niños o adolescentes con un peso de 50 Kg o mayor, el tratamiento con lacosamida también se puede iniciar con una dosis de carga única. La dosificación es la misma que en los adultos (ver arriba). Una dosis de carga se debe administrar bajo supervisión médica considerando la farmacocinética de la lacosamida (ver sección 11.2 Propiedades farmacocinéticas), y el potencial de incidencia aumentado derivado de las reacciones adversas del SNC. La administración de una dosis de carga no se ha estudiado en condiciones agudas tales como un estado epiléptico.

Método de Administración

Vimpat® se debe administrar dos veces al día.

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

Acta No. 13 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Vimpat® puede tomarse con o sin alimentos.

Lacosamida solución oral viene con una copa dosificadora con marcas graduadas, una jeringa para uso oral de 10 mL con un adaptador e instrucciones para su uso.

Copa dosificadora (para niños a partir de 4 años de edad y adolescentes que pesan 50 Kg o más y adultos).

Cada marca de graduación (5 mL) de la copa dosificadora equivale a 50 mg de lacosamida.

Jeringa para uso oral (de 10 mL con marcas de graduación cada 0.25 mL) con un adaptador (para niños a partir de 4 años de edad y adolescentes que pesan menos de 50 Kg).

Una jeringa para uso oral llena (10 mL) corresponde a 100 mg de lacosamida. El volumen extraíble mínimo es 1 mL, que corresponde a 10 mg de lacosamida. A partir de la marca de graduación de 1 mL, cada marca corresponde a 0.25 mL, que son 2.5 mg de lacosamida.

3.4 ACLARACIONES

3.4.1 FLUOXETINA

Radicado : 20221502375

Fecha : 02/03/ 2022

Interesado : ALEJANDRO MELO. DEPARTAMENTO MÉDICO - NOVAMED S.A.S

Solicitud: El interesado solicita aclaración de parte de Invima como autoridad regulatoria con relación a textos para el ítem de contraindicaciones y advertencias para el IFA fluoxetina 20 mg (tableta y cápsula). En el sentido de señalar si los textos "los ISRS pueden aumentar el riesgo de hemorragia postparto", aplicarían para fluoxetina, por cuanto en el Acta 17 de Agosto de 2021 SEM numeral 3.1.9.1, dichos textos aparecen publicados solamente para paroxetina y no para ningún otro principio activo perteneciente a los ISRS, al revisar las diferentes actas publicadas de las Salas Especializadas hasta la fecha.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido mediante Acta 26 de 2018 SEM numeral 3.1.13.9, en el sentido de precisar que se incluye en precauciones y advertencias el texto "Los ISRS y los IRSN pueden aumentar el riesgo de hemorragia posparto".

Acta No. 13 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



3.4.2 ALCOHOL ETÍLICO + MENTOL

Radicado : 20201258946
Fecha : 16/03/2022
Interesado : GRUPO DE REGISTROS SANITARIOS DE MEDICAMENTOS CON
CONDICIÓN ESPECIAL DE RIESGO

Solicitud: El Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos con Condición Especial de Riesgo de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión revisora aclarar si la norma farmacológica 13.1.6.0.N10 para la asociación de ALCOHOL ETÍLICO 70% + MENTOL 0.39% en la forma farmacéutica Loción, se puede aplicar o extrapolar a la forma farmacéutica Solución, con la composición: cada 100 mL contiene 73mL de Alcohol etílico al 96% y 0.39 g de Mentol."

Norma farmacológica 13.1.6.0.N10:

CONCEPTO: la Sala Especializada de Medicamentos aclara que la solución con composición: cada 100 mL contiene 73mL de Alcohol etílico al 96% + 0.39 g de Mentol se asimila a la loción de alcohol etílico 70 % + mentol 0.39% en su uso como antiséptico y por lo tanto se recomienda incluir la solución de alcohol en la Norma Farmacológica 13.1.6.0. N10

3.4.3 MISOPROSTOL 200 mcg

Expediente : 20156906
Radicado : 20181269781
Fecha : 28/12/2018
Interesado : Grupo de Apoyo de las Salas Especializadas de la Comisión Revisora

Solicitud: El Grupo de Apoyo de las Salas Especializadas de la Comisión Revisora de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, aclarar el concepto del Acta No. 02 de 2022 SEM, numeral 3.4.1; dado que se evidencia no está completo el concepto para realizar el ajuste en la norma farmacológica.

CONCEPTO: Revisada la solicitud allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta No. 02 de 2022 SEM, numeral 3.4.1, en el sentido de incluir misoprostol tableta oral de 200mcg en las normas farmacológicas: 8.1.9.0.N10 y 12.1.0.0.N30. Adicionalmente, la Sala recomienda adicionar el siguiente texto en las indicaciones de la norma 12.1.0.0.N30:

Acta No. 13 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Numeral 4 tratamiento de hemorragia postparto por atonia uterina (la presentación de 400mcg tiene solo esta indicación).

3.4.4 BUSCAPINA® COMPOSITUM NF GOTAS

Expediente : 41726
Radicado : 20201016956 / 20211179104
Fecha : 06/09/2021
Interesado : SANOFI-AVENTIS DE COLOMBIA S.A. / GRUPO APOYO SALAS
ESPECIALIZADAS DE LA COMISIÓN REVISORA

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido en el Acta No. 2 de 2022 numeral 3.1.9.7, de acuerdo con lo relacionado con la posología, debido a que hay una contradicción en el grupo etario recomendado "a partir de los 6 años" y lo conceptuado en Acta No. 2 de 2021 numeral 3.1.9.7, es desde los 2 meses, concepto que ratifica.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora se permite aclarar el concepto del Acta No. 2 de 2022 numeral 3.1.9.7 en el sentido de que el grupo etario para los productos que contengan N-butilbromuro de hioscina es a partir de los 6 años y queda a la espera de que el interesado allegue información clínica a la luz del estado del arte que soporte un balance beneficio-riesgo favorable para el uso en población pediátrica menor de 6 años de edad en las indicaciones *"Analgésico, antiespasmódico"*.

Siendo las 16:00 del día 21 de septiembre de 2022, se da por terminada la sesión.

Se firma por los que en ella intervinieron:

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
Miembro SEM
Sesión Virtual

MARIO FRANCISCO GUERRERO PABON
Miembro SEM
Sesión Virtual

Acta No. 13 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**MINISTERIO DE SALUD Y
PROTECCIÓN SOCIAL**

MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO
Miembro SEM
Sesión Virtual

JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ
Miembro SEM
Sesión Virtual

GUILLERMO JOSÉ PÉREZ BLANCO
Director Técnico de Medicamentos y
Productos Biológicos
Presidente SEM
Sesión Virtual

Revisó: HUGO ARMANDO BADILLO
ARGUELLES
Secretario Sala Especializada de
Medicamentos
Sesión Virtual

Acta No. 13 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA