

Contenido	
ACTA No. 07 DE 2025 Segunda parte	2
ORDEN DEL DÍA	2
1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM	2
3.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS	3
3.1.4 Evaluación farmacológica de nueva asociación	3
3.1.4.1 ENERZAI® BREEZHALER® 150/50/80 MCG POLVO PARA INHALACIÓN, CÁPSULA DURA	3
3.1.4.2 ENERZAI® BREEZHALER® 150/50/160 MCG POLVO PARA INHALACIÓN, CÁPSULA DURA	6
3.1.4.3 VELYNTRA®	9
3.1.4.4 PYLERA®	13
3.1.4.5 TADA PLUS® CÁPSULAS DE LIBERACIÓN MODIFICADA	15
3.1.5 Evaluación farmacológica de nueva forma farmacéutica	17
3.1.5.1 ONDANSETRON B. BRAUN 0,08 MG/ML SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN	17
3.1.5.2 OMNIDOL® 60 MG CÁPSULAS DURAS	28
OMNIDOL® 90 MG CÁPSULAS DURAS	28
OMNIDOL® 120 MG CÁPSULAS DURAS	28
3.1.6 Evaluación farmacológica de nueva concentración	42
3.1.6.1 EVRYSDI® TABLETAS 5MG	42
3.1.13 Unificaciones	51
3.1.13.1 CLONIXINATO DE LISINA	51
3.3 CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS	57
3.3.1 DARUNAVIR	57

COMISIÓN REVISORA

SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS

ACTA No. 07 DE 2025 Segunda parte

SESIÓN ORDINARIA DEL 02, 03, 04, 07, 08, 09, 10 Y 11 DE JULIO DE 2025

ORDEN DEL DÍA

- 1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM**
- 2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR**
- 3. TEMAS A TRATAR**
 - 3.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS**
 - 3.1.4 Evaluación farmacológica de nueva asociación**
 - 3.1.5 Evaluación farmacológica de nueva forma farmacéutica**
 - 3.1.6 Evaluación farmacológica de nueva concentración**
 - 3.1.13 Unificaciones**
 - 3.3 CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS**

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

Siendo las 08:00 horas se inicia la sesión ordinaria de la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, en la sala virtual, previa verificación del quórum:

Dr. Jesualdo Fuentes González
Dr. José Gilberto Orozco Díaz
Dra. Jenny Patricia Clavijo Rojas
Dr. José Julián López Gutiérrez
Dr. Manuel Javier Torres Sánchez
Dr. Andrey Forero Espinosa
Dra. Ana Maria Riaño Sanchez
Dr. William Saza Londoño
Dra. Gloria Cecilia Peñuela Sánchez
Dr. Julian Antonio Eljach Pacheco

Secretario:
Dr. Hugo Armando Badillo Arguelles

2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR

N/A

3. TEMAS A TRATAR

3.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS

3.1.4 Evaluación farmacológica de nueva asociación

3.1.4.1 ENERZAIR® BREEZHALER® 150/50/80 MCG POLVO PARA INHALACIÓN, CÁPSULA DURA

Expediente : 20208536
Radicado : 20211160904 / 20231243242 / 20251065058
Fecha : 17/03/2025
Interesado : NOVARTIS DE COLOMBIA S.A.

Composición: Cada cápsula contiene 150 mcg de indacaterol (en forma de acetato), 50 mcg de glicopirronio (equivalentes a 63 mcg de bromuro de glicopirronio) y 80 mcg de furoato de metasona

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Indicaciones:

Enerzair Breezhaler está indicado como tratamiento antiasmático de mantenimiento de administración una vez al día, así como para reducir las agudizaciones asmáticas, en adultos que no están suficientemente controlados con una combinación de mantenimiento a base de un agonista β_2 de acción prolongada y un corticoesteroide inhalado.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, recurso de reposición contra la Resolución No. 2025006081 del 18 de febrero de 2025, en el sentido de revocar en su totalidad la mencionada resolución y se conceda el Registro Sanitario solicitado, así mismo, continuar con la aprobación de los siguientes puntos:

- Evaluación farmacológica de nueva asociación
- Evaluación farmacológica de nueva forma farmacéutica
- Evaluación farmacológica de nueva concentración
- Inserto Versión prospecto Internacional 11 de marzo de 2021, allegado mediante radicado 20211160904
- Información para prescribir versión Prospecto Internacional 11 de marzo de 2021, allegado mediante radicado 20211160904
- Declaración sucinta versión 1.3 del 11 de marzo de 2021, allegada mediante radicado 20211160904

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado presenta

3

Acta No. 07 de 2025 SEMPB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

recurso de reposición contra la Resolución No. 2025006081 del 18 de febrero de 2025, en el sentido de revocar en su totalidad la mencionada resolución y se conceda el Registro Sanitario solicitado, así mismo, continuar con la aprobación de evaluación farmacológica de nueva asociación, nueva forma farmacéutica y nueva concentración y aprobación de inserto e información para prescribir versión Prospecto Internacional 11 de marzo de 2021 y declaración sucinta versión 1.3 del 11 de marzo de 2021, allegados mediante Radicado 20211160904, para el medicamento Enerzair® Breezhaler® 150/50/80 mcg polvo para inhalación, cápsula dura, principios activos indacaterol + glicopirronio + furoato de mometasona, en las indicaciones: *“Enerzair Breezhaler está indicado como tratamiento antiasmático de mantenimiento de administración una vez al día, así como para reducir las agudizaciones asmáticas, en adultos que no están suficientemente controlados con una combinación de mantenimiento a base de un agonista β_2 de acción prolongada y un corticoesteroide inhalado”*.

El interesado presenta comentarios a los argumentos que respaldaron la negación de la evaluación farmacológica para la asociación de la referencia realizada en el Acta No. 11 de 2024 SEM numeral 3.1.4.2:

1. Reitera que se evidenció diferencia estadísticamente significativa en el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF1) y el flujo espiratorio máximo (FEM), criterios principales de valoración de eficacia y señala que los datos muestran diferencias numéricas favorables en variables secundarias, aunque no fueron estadísticamente significativas.
2. Considera que sí existe una estrecha correlación entre la disminución estadísticamente significativa en el VEF1 y un efecto positivo sobre otros criterios de valoración indicativos de mejoría clínica, como el Cuestionario de Control del Asma (ACQ-7) y el Cuestionario de Calidad de Vida en el Asma (AQLQ); señala que este último fue validado originalmente para efectuar comparaciones con placebo y no con un tratamiento activo de referencia, el efecto de Hawthorne en los cuestionarios ACQ-7 y AQLQ reduce las posibilidades de demostrar el efecto beneficioso de un tratamiento nuevo; una mejoría superior a 0.5 en la puntuación del cuestionario ACQ con respecto a los valores iniciales se acepta como una diferencia mínima clínicamente importante y en el estudio NCT02571777 (CQVM149B2302) a la semana 26, más del 65% de los pacientes presentaron una reducción de la puntuación ACQ-7, alcanzando una mejoría superior a 0.5. Menciona que en un metanálisis de 14 ensayos clínicos (11230 pacientes) (Kim y cols. 2021), la triple-terapia en comparación con la doble terapia produjo una reducción de la puntuación ACQ-7 con una diferencia de medias estandarizada [DME], -0.06 unidades DE, [IC del 95%: -0.10 a -0.02 unidades DE]. Así como mejora de los índices espirométricos medidos por el VEF1 mínimo (18 ensayos clínicos [11715 pacientes]; diferencia de medias 0.08 litros [IC del 95%: 0.07 – 0.10].

3. Reconoce que la reducción del número de agudizaciones severas de asma no fue estadísticamente significativa en el estudio NCT02571777 (CQVM149B2302) y aclara que era previsible, porque este estudio no tenía la potencia estadística suficiente para este criterio de valoración secundario, ya que se hubiese necesitado una muestra de tamaño prohibitivo, debido a que la diferencia que se pretendía detectar era muy pequeña y no era factible. Sin embargo, considera que estos datos clínicos son suficientemente sólidos para respaldar la indicación propuesta.
4. Considera que, en el conjunto de resultados del estudio, se evidencia que las dosis alta y media de la asociación de la referencia produjeron beneficios clínicamente significativos en pacientes asmáticos que no habían conseguido un control adecuado. Además, las dos dosis farmacéuticas propuestas concuerdan con las directrices terapéuticas de la GINA.

Asimismo, el interesado reitera que 2600 pacientes asmáticos recibieron Enerzair Breezhaler (QVM149) y reconoce que el estudio no tenía una potencia suficiente para demostrar la significancia estadística para todos los criterios de valoración secundarios (excepto ACQ-7), ya que el estudio fue diseñado de tal forma que ofreciera una potencia estadística suficiente para los criterios de valoración principales. Sin embargo, analizó la correlación cualitativa entre los resultados de los criterios de valoración principales y secundarios, siguiendo una estrategia que se utiliza frecuentemente en los estudios con pacientes asmáticos.

Además, menciona que el uso post-aprobación estimado de Enerzair Breezhaler asciende a 389.189 pacientes-año de tratamiento (este cálculo se basa en un volumen de ventas mundial total de 142.054.032 cápsulas) y el análisis de los datos de seguridad y eficacia desde la primera autorización obtenida en Japón el 29 de junio de 2020, revela que el perfil general de beneficios y riesgos de la asociación de referencia continúa siendo favorable.

La Sala encuentra que, en el recurso de reposición el interesado reitera su opinión con respecto a que los resultados del estudio clínico principal NCT02571777, en el sentido de que las diferencias encontradas son de relevancia clínica e informa que en el uso postcomercialización no ha surgido información adicional sobre eficacia y seguridad. La Sala reconoce que se trata de un asunto controversial, pues a pesar del importante tamaño de muestra del estudio clínico principal, no se logró evidenciar diferencia estadísticamente significativa en variables de relevancia clínica como calidad de vida u hospitalizaciones, lo que indica que cualquier diferencia que pueda existir es pequeña y de relevancia clínica incierta.

Adicionalmente, una revisión sistemática de Cochrane (Oba Y, Anwer S, Maduke T, Patel T, Dias S. *Effectiveness and tolerability of dual and triple combination inhaler therapies compared with each other and varying doses of inhaled corticosteroids in adolescents and adults with asthma: a systematic review and network meta-analysis*. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2022, Issue 12. Art. No.: CD013799. DOI:

10.1002/14651858.CD013799.pub2) sugiere que no hay diferencia o esta es pequeña entre la terapia triple con corticoides a dosis media o alta versus la dual con corticoide a dosis media en relación con el número de exacerbaciones y que no parece haber diferencia en efecto en síntomas, calidad de vida o número de hospitalizaciones.

Otra revisión sistemática más reciente (Yamasaki A, Tomita K, Inui G, Okazaki R, Harada T. Differences in the effectiveness of single, dual, and triple inhaled corticosteroid therapy for reducing future risk of severe asthma exacerbation: A systematic review and network meta-analysis. Heliyon. 2024 May 16;10(12):e31186. doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e31186. PMID: 39022061; PMCID: PMC11252599) que evaluó las diferencias en efectividad para reducir el riesgo de exacerbaciones severas del asma entre la monoterapia con corticoide, la terapia dual, la terapia triple y la terapia dual más rescate (SMART) informa que no hubo diferencias entre la terapia triple y la terapia dual más rescate.

Por lo anterior, la Sala recomienda ratificar el concepto emitido en el Acta No. 11 de 2024 SEM numeral 3.1.4.2., en el sentido que no es clara la relevancia clínica de adicionar anticolinérgico de acción prolongada al tratamiento dual del asma severa y mantiene el concepto de negación de la evaluación farmacológica del producto de la referencia en la indicación solicitada y recomienda no aceptar el recurso de reposición.

3.1.4.2 **ENERZAIR® BREEZHALER® 150/50/160 MCG POLVO PARA INHALACIÓN, CÁPSULA DURA**

Expediente : 20208542
Radicado : 20211160943 / 20231243802 / 20251063736
Fecha : 14/03/2025
Interesado : NOVARTIS DE COLOMBIA S.A.

Composición: Cada cápsula dura contiene 150 mcg de indacaterol (en forma de acetato), 50 mcg de glicopirronio (equivalentes a 63 mcg de bromuro de glicopirronio) y 160 mcg de furoato de mometasona.

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Indicaciones:

Energair Breezhaler está indicado como tratamiento antiasmático de mantenimiento de administración una vez al día, así como para reducir las agudizaciones asmáticas, en adultos que no están suficientemente controlados con una combinación de mantenimiento a base de un agonista β_2 de acción prolongada y un corticoesteroide inhalado.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, recurso de reposición contra la Resolución No. 2025006082 del 18 de febrero de 2025, en el sentido de revocar en su totalidad la mencionada resolución y se conceda el Registro Sanitario solicitado, así mismo, continuar con la aprobación de los siguientes puntos:

- Evaluación farmacológica de nueva asociación
- Evaluación farmacológica de nueva forma farmacéutica
- Evaluación farmacológica de nueva concentración
- Inserto Versión Prospecto Internacional 11 de marzo de 2021, allegado mediante radicado 20211160943
- Información para prescribir Versión Prospecto Internacional 11 de marzo de 2021, allegado mediante radicado 20211160943
- Declaración sucinta versión 1.3 del 11 de marzo de 2021, allegado mediante radicado 20211160943

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado presenta recurso de reposición contra la Resolución No. 2025006082 del 18 de febrero de 2025, en el sentido de revocar en su totalidad la mencionada resolución y se conceda el Registro Sanitario solicitado, así mismo, continuar con la aprobación de evaluación farmacológica de nueva asociación, nueva forma farmacéutica y nueva concentración y aprobación de inserto e información para prescribir versión Prospecto Internacional 11 de marzo de 2021 y declaración sucinta versión 1.3 del 11 de marzo de 2021, allegados mediante radicado 20211160943, para el medicamento Enerzair® Breezhaler® 150/50/160 mcg polvo para inhalación, cápsula dura, principios activos indacaterol + glicopirronio + furoato de mometasona, en las indicaciones: *“Enerzair Breezhaler está indicado como tratamiento antiasmático de mantenimiento de administración una vez al día, así como para reducir las agudizaciones asmáticas, en adultos que no están suficientemente controlados con una combinación de mantenimiento a base de un agonista β_2 de acción prolongada y un corticoesteroide inhalado”*.

El interesado presenta respuestas a los cuatro argumentos que respaldaron la negación de la evaluación farmacológica para la asociación de la referencia realizada en el Acta No. 11 de 2024 SEM numeral 3.1.4.3:

1. Reitera que se evidenció diferencia estadísticamente significativa en el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF1) y el flujo espiratorio máximo (FEM), criterios principales de valoración de eficacia y señala que los datos muestran diferencias numéricas favorables en variables secundarias, aunque no fueron estadísticamente significativas.
2. Considera que sí existe una estrecha correlación entre la disminución estadísticamente significativa en el VEF1 y un efecto positivo sobre otros criterios de valoración indicativos de mejoría clínica, como el Cuestionario de Control del Asma (ACQ-7) y el Cuestionario de Calidad de Vida en el Asma (AQLQ); señala que este último fue validado originalmente para efectuar comparaciones con placebo y no con un tratamiento activo de referencia, el efecto de Hawthorne en los cuestionarios ACQ-7 y AQLQ reduce las posibilidades de demostrar el efecto

beneficioso de un tratamiento nuevo; una mejoría superior a 0.5 en la puntuación del cuestionario ACQ con respecto a los valores iniciales se acepta como una diferencia mínima clínicamente importante y en el estudio NCT02571777 (CQVM149B2302) a la semana 26, más del 65% de los pacientes presentaron una reducción de la puntuación ACQ-7, alcanzando una mejoría superior a 0.5. Menciona que en un metanálisis de 14 ensayos clínicos (11230 pacientes) (Kim y cols. 2021), la triple-terapia en comparación con la doble terapia produjo una reducción de la puntuación ACQ-7 con una diferencia de medias estandarizada [DME], -0.06 unidades DE, [IC del 95%: -0.10 a -0.02 unidades DE]. Así como mejora de los índices espirométricos medidos por el VEF1 mínimo (18 ensayos clínicos [11715 pacientes]; diferencia de medias 0.08 litros [IC del 95%: 0.07 – 0.10].

3. Reconoce que la reducción del número de agudizaciones severas de asma no fue estadísticamente significativa en el estudio NCT02571777 (CQVM149B2302) y aclara que era previsible, porque este estudio no tenía la potencia estadística suficiente para este criterio de valoración secundario, ya que se hubiese necesitado una muestra de tamaño prohibitivo, debido a que la diferencia que se pretendía detectar era muy pequeña y no era factible. Sin embargo, considera que estos datos clínicos son suficientemente sólidos para respaldar la indicación propuesta.
4. Considera que, en el conjunto de resultados del estudio, se evidencia que las dosis alta y media de la asociación de la referencia produjeron beneficios clínicamente significativos en pacientes asmáticos que no habían conseguido un control adecuado. Además, las dos dosis farmacéuticas propuestas concuerdan con las directrices terapéuticas de la GINA.

Asimismo, el interesado reitera que 2600 pacientes asmáticos recibieron Enerzair Breezhaler (QVM149) y reconoce que el estudio no tenía una potencia suficiente para demostrar la significancia estadística para todos los criterios de valoración secundarios (excepto ACQ-7), ya que el estudio fue diseñado de tal forma que ofreciera una potencia estadística suficiente para los criterios de valoración principales. Sin embargo, analizó la correlación cualitativa entre los resultados de los criterios de valoración principales y secundarios, siguiendo una estrategia que se utiliza frecuentemente en los estudios con pacientes asmáticos.

Además, menciona que el uso post-aprobación estimado de Enerzair Breezhaler asciende a 389.189 pacientes-año de tratamiento (este cálculo se basa en un volumen de ventas mundial total de 142.054.032 cápsulas) y el análisis de los datos de seguridad y eficacia desde la primera autorización obtenida en Japón el 29 de junio de 2020, revela que el perfil general de beneficios y riesgos de la asociación de referencia continúa siendo favorable.

La Sala encuentra que, en el recurso de reposición el interesado reitera su opinión con respecto a que los resultados del estudio clínico principal NCT02571777, en el sentido de que las diferencias encontradas son de relevancia clínica e informa que en el uso

postcomercialización no ha surgido información adicional sobre eficacia y seguridad. La Sala reconoce que se trata de un asunto controversial, pues a pesar del importante tamaño de muestra del estudio clínico principal, no se logró evidenciar diferencia estadísticamente significativa en variables de relevancia clínica como calidad de vida u hospitalizaciones, lo que indica que cualquier diferencia que pueda existir es pequeña y de relevancia clínica incierta.

Adicionalmente, una revisión sistemática de Cochrane (Oba Y, Anwer S, Maduke T, Patel T, Dias S. *Effectiveness and tolerability of dual and triple combination inhaler therapies compared with each other and varying doses of inhaled corticosteroids in adolescents and adults with asthma: a systematic review and network meta-analysis*. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2022, Issue 12. Art. No.: CD013799. DOI: 10.1002/14651858.CD013799.pub2) sugiere que no hay diferencia o esta es pequeña entre la terapia triple con corticoides a dosis media o alta versus la dual con corticoide a dosis media en relación con el número de exacerbaciones y que no parece haber diferencia en efecto en síntomas, calidad de vida o número de hospitalizaciones.

Otra revisión sistemática más reciente (Yamasaki A, Tomita K, Inui G, Okazaki R, Harada T. *Differences in the effectiveness of single, dual, and triple inhaled corticosteroid therapy for reducing future risk of severe asthma exacerbation: A systematic review and network meta-analysis*. *Heliyon*. 2024 May 16;10(12):e31186. doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e31186. PMID: 39022061; PMCID: PMC11252599) que evaluó las diferencias en efectividad para reducir el riesgo de exacerbaciones severas del asma entre la monoterapia con corticoide, la terapia dual, la terapia triple y la terapia dual más rescate (SMART) informa que no hubo diferencias entre la terapia triple y la terapia dual más rescate.

Por lo anterior, la Sala recomienda ratificar el concepto emitido en el Acta No. 11 de 2024 SEM numeral 3.1.4.2., en el sentido que no es clara la relevancia clínica de adicionar anticolinérgico de acción prolongada al tratamiento dual del asma severa y mantiene el concepto de negación de la evaluación farmacológica del producto de la referencia en la indicación solicitada y recomienda no aceptar el recurso de reposición.

3.1.4.3 VELYNTRA®

Expediente : 20298295
Radicado : 20241337663
Fecha : 27/12/2024
Interesado : EUROFARMA COLOMBIA S.A.S.
Composición: Cada tableta contiene tramadol 44 mg, celecoxib 56 mg

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Tratamiento sintomático a corto plazo del dolor somático agudo de moderado a intenso que requiere la administración de tramadol y celecoxib. El dolor somático de moderado a intenso

9

Acta No. 07 de 2025 SEMPB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

incluye, entre otros, el dolor posoperatorio (p. ej., cirugía ortopédica y traumatológica, o después de procedimientos quirúrgicos dentales) o dolor musculoesquelético (lesiones de músculos, de ligamentos, de tendones y de articulaciones).

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 asociación con fines de obtención de registro sanitario
- Inserto, allegado mediante radicado No. 20241337663

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20241337663 se solicita evaluación farmacológica, asimismo, aprobación de inserto allegado mediante Radicado No. 20241337663, para el principio tramadol 44 mg más celecoxib 56 mg tableta recubierta.

Como soporte presente los siguientes estudios clínicos:

ESTEVE-SACO4-201: Estudio realizado en 9 centros de España, fase II, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de grupos paralelos; cuyo objetivo fue establecer la dosis efectiva entre 4 concentraciones de CO-CRYSTAL E-58425 (tramadol-celecoxib) para el dolor dental de moderado a intenso, basándose en la intensidad del dolor (IP), el alivio total del dolor (TOTPAR), el uso de analgésicos complementarios, el tiempo de inicio del alivio del dolor (TAR) y la evaluación general. Realizado entre el 10 de febrero de 2012 y 13 de febrero de 2013. El criterio principal de valoración de eficacia fue la suma de la diferencia de intensidad del dolor (SPID) entre las 0 y las 8 horas, cuyos resultados fueron en los grupos E-58425 100 mg (-89.53 h*mm), E-58425 150 mg (-139.04 h*mm) y E-58425 200 mg (-172.82 h*mm) en comparación con 100 mg de tramadol (22.16 h*mm) y placebo (70.91 h*mm). Se notificaron 80 eventos adversos graves (EAA) en 61 pacientes. El 29.8 % de los pacientes del grupo de 200 mg de E-58425 (17 pacientes) y el 29.3 % del grupo de 100 mg de tramadol (17 pacientes) experimentaron al menos un EAA. Los EAET relacionados con el fármaco incluyeron, con mayor frecuencia, trastornos gastrointestinales como vómito (14 pacientes en total), náuseas (10 pacientes), dolor abdominal (1 paciente) y dolor abdominal superior (1 paciente), así como mareos (3 pacientes), cefalea (1 paciente), erupción medicamentosa (1 paciente) y sarpullido (1 paciente). De acuerdo con el adendum del estudio ESTEVE-SACO4-2014 del 04 de septiembre de 2019, se presentaron 4 eventos adversos graves (SAE) notificados durante el ensayo clínico, correspondientes a absceso postoperatorio de intensidad moderada, inflamación e infección de intensidad severa, náusea de intensidad moderada y vómito de intensidad severa. Los cuales se resolvieron y fueron considerados por el investigador y el patrocinador no relacionados con el tratamiento del estudio.

El estudio NCT03108482 (ESTEVE-SUSA-301), fase 3, aleatorizado, doble ciego, factorial, controlado con placebo y activo que se llevó a cabo en 6 centros de investigación clínica de Estados Unidos. Los adultos con dolor agudo de moderado a intenso después de la

bunionectomía con osteotomía se aleatorizaron para recibir durante 48 horas uno de los cuatro siguientes tratamientos: CO-CRYSTAL E-58425 (tramadol-celecoxib – CTC) oral (200 mg [112 mg de celecoxib/88 mg de clorhidrato de tramadol racémico] cada 12 h), tramadol (50 mg cada 6 h), celecoxib (100 mg cada 12 h) o placebo cada 6 horas. Los pacientes, los investigadores y el personal estaban ciegos a la asignación. El criterio de valoración primario fue la suma de las diferencias en la intensidad del dolor durante las 48 horas (SPID 0-48) en todos los pacientes aleatorizados. La intensidad del dolor se evaluó en una escala numérica de 0 a 10 (NRS). Se analizó la seguridad en pacientes que recibieron medicación del estudio.

De 1323 pacientes examinados, 637 fueron asignados aleatoriamente a CTC (n = 184), tramadol (n = 183), celecoxib (n = 181) o placebo (n = 89). Un paciente con dolor severo fue asignado aleatoriamente a CTC pero recibió celecoxib por error. Este paciente fue incluido en el grupo de CTC en el conjunto de análisis completo siguiendo un principio de intención de tratar; los datos de seguridad se analizaron según el tratamiento recibido (celecoxib). Veintiséis pacientes en el conjunto de análisis de seguridad (CTC, n = 7; tramadol, n = 5; celecoxib, n = 8; placebo, n = 6) interrumpieron el tratamiento o se retiraron del estudio.

Para SPID 0-48, CTC dos veces al día (celecoxib 224 mg/tramadol 176 mg) proporcionó un efecto analgésico significativamente mayor que tramadol 50 mg administrado 4 veces al día (diferencia de medias de LS: -30.0, $p < 0.001$), celecoxib 100 mg dos veces al día (-35.4, $p < 0.001$) y placebo (-64.6, $p < 0.001$). Tramadol y celecoxib proporcionaron una analgesia significativamente mayor (medida por SPID 0-48) frente a placebo (diferencia de medias de LS: -34.53 y -29.14, respectivamente, $p < 0.01$).

La mediana de tiempo hasta el inicio de la analgesia fue de 1.08 h para CTC y de 6.5 h para tramadol (cociente de riesgos instantáneos [HR] = 1.293; IC del 95 %: 0.959, 1.743). La mediana de tiempo hasta el inicio de la analgesia no se alcanzó con celecoxib ni con placebo, ya que menos de la mitad de los pacientes alcanzaron la analgesia (HR [IC del 95 %] frente a CTC = 1.408 [1.037 - 1.913] y 2.238 [1.432 - 3.499], respectivamente).

La proporción de pacientes que reportaron algún evento adverso emergente con el tratamiento (EATE por sus siglas en inglés) fue del 63.4% en los grupos de CTC y tramadol, del 52.2% en el grupo de celecoxib y del 57.3% en el grupo placebo. El 40% de los sujetos no reportó EAA. En los sujetos con EAA, la mayoría presentó EAA leves (37.8 %) o moderados (19.9 %). En total, 10 sujetos (1.6 %) experimentaron EAA graves. Seis pacientes experimentaron EATE que obligaron a suspender la medicación del estudio: 3 en el grupo de CTC (náuseas, n = 2; prurito y exantema, n = 1) y 3 en el grupo de tramadol (vómitos, n = 2; taquicardia supraventricular, n = 1); todos los eventos se resolvieron. Los EATE más comunes fueron náuseas, mareos, vómitos, cefalea y somnolencia. La incidencia de eventos adversos serios indicativos de depresión del SNC fue similar en los grupos de CO-CRISTAL E-58425 y tramadol (24 y 21%, respectivamente), mientras que el grupo placebo tuvo una incidencia del 17% y el grupo celecoxib tuvo la incidencia más baja del 8%.

También presenta un estudio NCT02982161 (STARDOM 1, MR308-3501) fase II con búsqueda de dosis, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo y activo, multicéntrico (nueve hospitales españoles), en pacientes de ambos sexos, ≥ 18 años, que presentaban dolor moderado a intenso tras la extracción de dos o más terceros molares impactados que requerían extracción ósea. Los pacientes elegibles fueron aleatorizados a través de una lista generada por ordenador para recibir uno de los seis tratamientos de dosis única (CTC 50, 100, 150, 200 mg; tramadol 100 mg; y placebo). El criterio principal de valoración de la eficacia fue la suma de la diferencia de intensidad del dolor durante las primeras 4 h (SPID 0-4) evaluada en la población por protocolo.

Se aleatorizaron y recibieron tratamiento del estudio 334 pacientes de la siguiente manera: 50 mg (n = 55), 100 mg (n = 53), 150 mg (n = 57) o 200 mg (n = 57) de CTC cada 12 horas, 100 mg de tramadol (n = 58) cada 6 horas o placebo (n = 54) cada 6 horas.

En relación con la variable principal se encontró que el SPID 0-4 fue para CTC 200 mg, 66.17 [Desviación estándar (DE) 99.57] mm·h; 150 mg, 64.15 [DE 94.87] mm·h; 100 mg, 60.61 [DE 98.18] mm·h; para tramadol (23.45 [DE 81.73] mm·h) y para placebo (- 9.12 [DE 69.39] mm·h), las diferencias entre CTC 100, 150 y 200 mg versus placebo o tramadol fueron estadísticamente significativas.

Una reducción de más del 50% del dolor a las 4 horas en el 32.9% en los que recibieron CTC 100 mg, 33.8% entre los que recibieron 150 mg, 40.6% en los que recibieron CTC 200 mg, 20.1% entre los que recibieron tramadol y 7.2% en los que recibieron placebo.

En total, se notificaron 2599 EA emergentes del tratamiento (TEAE) en 557 (76,7%) pacientes; se presentaron eventos adversos emergentes con el tratamiento en el grupo de CTC 100 (73.2%) en el grupo CTC 150 (74.8%), en el grupo CTC 200 (82.5%), en el grupo tramadol (85.6%) y grupo placebo (59%).

El estudio NCT03062644 (STARDOM 2, MR308-3502) que incluyó 1136 mujeres a quienes se le practicó histerectomía abdominal en el cual no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la evaluación del dolor entre quienes recibieron CTC 200 mg versus las que recibieron tramadol; los resultados sugieren no inferioridad de CTC 200 mg/cada 12 horas versus tramadol cada 6 horas.

Teniendo en consideración los resultados heterogéneos de los tres estudios fase III, la Sala considera que existe incertidumbre sobre el efecto en el alivio del dolor de la asociación en comparación con la administración de tramadol solo.

La Sala recomienda requerir al interesado para que explique:

- La importancia clínica de la diferencia encontrada en la evaluación del dolor en las tres condiciones postoperatorias en la que se estudió la eficacia de la asociación a dosis fija versus el uso de los principios activos por separados. Explicar si la diferencia supera la mínima clínicamente importante.
- El beneficio de utilizar la asociación a dosis fija para una indicación que requiere tratamiento por corto tiempo en la que no parece haber problemas de adherencia,

dado que las asociaciones a dosis fija pueden justificarse para mejorar la adherencia cuando esta es un problema.

- Las consideraciones para justificar una asociación a dosis fija de principios activos con diferente vida media y por tanto frecuencia de administración, especialmente, teniendo en cuenta que para uno de los principios activos se presenta fenómeno de tolerancia, lo que implica necesidad de titulación para uno de los principios activos, lo que se dificulta con la asociación.
- La heterogeneidad de los resultados de los estudios clínicos, dado que en el estudio con mayor número de pacientes no se encontró diferencia estadísticamente significativa de la asociación versus los principios activos en monoterapia.

3.1.4.4 PYLERA®

Expediente : 20299175
Radicado : 20241341333
Fecha : 31/12/2024
Interesado : Laboratorios Biopas S.A.

Composición: Cada cápsula contiene clorhidrato de tetraciclina 125 mg, subcitrate de bismuto potasio 140 mg, metronidazol 125 mg

Forma farmacéutica: Cápsula

Indicaciones:

Pylera, en combinación con omeprazol, está indicado para la erradicación de *Helicobacter pylori* y la prevención de recidiva de úlceras pépticas en pacientes con úlceras activas o antecedentes de úlceras asociadas a *H. pylori*.

Se deben tener en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso adecuado de agentes antibacterianos.

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 asociación con fines de obtención de registro sanitario
- Información para prescribir Versión 01-2024, allegado mediante radicado No. 20241341333
- Inserto Versión 01-2024, allegado mediante radicado No. 20241341333

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20241341333 se solicita evaluación farmacológica de nueva asociación,

aprobación de información para prescribir Versión 01-2024, inserto Versión 01-2024, Plan de Gestión de Riesgo Versión 15, PSUR, para la asociación de clorhidrato de tetraciclina, subcitrate de bismuto potasio, metronidazol (125 mg / 140 mg / 125 mg) (Pylera®) cápsula, en la indicación ***“Pylera, en combinación con omeprazol, está indicado para la erradicación de Helicobacter pylori y la prevención de recidiva de úlceras pépticas en pacientes con úlceras activas o antecedentes de úlceras asociadas a H. pylori. Se deben tener en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso adecuado de agentes antibacterianos”.***

Como soporte clínico principal presenta el estudio NCT00669955 (PYLHp07-01, *Efficacy and Safety of Quadruple Therapy by Bismuth Subcitrate Potassium, Metronidazole, and Tetracycline Given X 10 Days With Omeprazole in Eradication of Helicobacter Pylori: A Comparison to Omeprazole, Amoxicillin and Clarithromycin Given X 7 Days*) de fase III de no inferioridad, multicéntrico, aleatorizado y con control activo evaluó la eficacia de la terapia cuádruple con bismuto (omeprazol, subcitrate de bismuto, metronidazol y tetraciclina) mediante una cápsula única-triple de BMT, en comparación con la terapia triple con omeprazol, amoxicilina y claritromicina (ACO) en el tratamiento de pacientes con infección por Helicobacter pylori y úlceras duodenales. 218 pacientes fueron asignados a terapia cuádruple y 222 a terapia triple y en el análisis por protocolo se excluyeron 178 del grupo de terapia cuádruple y 161 del grupo de terapia triple. En el resultado primario fue la erradicación de H. pylori en la semana 6 y la semana 10 en la población por protocolo que fue de 93.3% para la terapia cuádruple y 69.6% para la terapia triple y en el análisis en la población por intención a tratar fue de 79.8% versus 55.4% respectivamente, lo que permite concluir no inferioridad de la terapia cuádruple versus la triple y sugiere superioridad de la terapia cuádruple. Se reportan diferencias importantes en eventos adversos.

Como soporte adicional presenta el estudio clínico HPST99-CUS01 (*Efficacy and Safety of Quadruple Therapy by Single Triple Capsules of Bismuth Subcitrate, Metronidazole, and Tetracycline HCl given with Omeprazole in Eradication of Helicobacter pylori: A Comparison to Omeprazole + Amoxicillin + Clarithromycin*) de fase III, aleatorizado, abierto, ciego al evaluador, con control activo, que incluyó 299 pacientes, 147 en el grupo de terapia cuádruple y 152 en terapia triple que reporta una tasa de erradicación de H. pylori de 87.7% en el grupo de terapia cuádruple y 83.2% en el grupo de terapia triple. No se reportan diferencias importantes en el perfil de seguridad.

Como soporte adicional presenta el estudio clínico HPST99-INT01 (*Efficacy and Safety of Quadruple Therapy by Single Triple Capsules of Bismuth Subcitrate, Metronidazole, and Tetracycline HCl given with Omeprazole in Eradication of Helicobacter pylori*) abierto sin grupo control que incluyó 177 pacientes y que reporta una tasa de erradicación de H. pylori de 92.9%.

La Sala encuentra que los 3 principios activos incluidos en la asociación a dosis fija del medicamento de la referencia hacen parte de uno de los esquemas de tratamiento de segunda línea para la erradicación de H. pylori que han demostrado eficacia; sin embargo, no encuentra justificación para la asociación a dosis fija de los tres componentes dado

que dificulta la individualización terapéutica, la adecuación a los perfiles epidemiológicos de resistencia y no representa una ventaja en la toma del tratamiento ni en la adherencia, pues la posología es tres cápsula cada 6 horas, lo que es equivalente a un cápsula o comprimido de cada uno de los principios activos por separado cada 6 horas.

Por lo anterior, la Sala recomienda requerir al interesado para que justifique y demuestre las posibles ventajas de la asociación a dosis fija del medicamento de la referencia.

3.1.4.5 TADA PLUS® CÁPSULAS DE LIBERACIÓN MODIFICADA

Expediente : 20300126
Radicado : 20241342119
Fecha : 31/12/2024
Interesado : EUROFARMA COLOMBIA S.A.S.

Composición: Cada cápsula de liberación modificada contiene tamsulosina clorhidrato 0,4mg, tadalafilo 5mg

Forma farmacéutica: Cápsula de liberación modificada

Indicaciones:

Tratamiento de los síntomas de la hiperplasia prostática benigna (HPB).

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 asociación con fines de obtención de registro sanitario

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20241342119 se solicita evaluación farmacológica de nueva asociación con fines de obtención de registro sanitario para la asociación tamsulosina clorhidrato más tadalafilo (0,4 mg más 5 mg) cápsula de liberación modificada (Tada PLUS®), en la indicación *“Tratamiento de los síntomas de la hiperplasia prostática benigna (HPB)”*.

Como soporte para justificar la asociación a dosis fija, el interesado allega las tres siguientes revisiones sistemáticas:

- Una revisión sistemática con metaanálisis realizada por Zhou et al, 2019 (*Meta-Analysis of Efficacy and Safety of Tadalafil Plus Tamsulosin Compared with Tadalafil Alone in Treating Men with Benign Prostatic Hyperplasia and Erectile Dysfunction*) tuvo como objetivo evaluar la eficacia y la seguridad de tamsulosina (0.4 mg) con tadalafilo (5 mg a 20 mg) diario en comparación con solo tadalafilo (5 mg a 20 mg) diario en el tratamiento de hombres con hiperplasia benigna de la próstata (HPB) y disfunción

eréctil (DE) hasta por 12 semanas de tratamiento. Fueron incluidos cuatro artículos que evaluaron 621 pacientes. Los desenlaces evaluados fueron el score internacional total de los síntomas prostáticos (IPSS), calidad de vida (QoL), la tasa máxima de flujo de urina (Q_{máx}), volumen residual postmicción (PVRV) y score internacional de disfunción eréctil (IIEF). El estudio encontró que la combinación presentó una mayor disminución del IPSS total (diferencia media: -3.21; IC 95% -4.88 a -1.55; p = 0.0001) en comparación con el grupo de la monoterapia. En relación con la calidad de vida, el grupo de la combinación fue significativamente superior al grupo de la terapia aislada en la QoL (media: -0.36; IC 95% -0.62 a -0.10; p = 0.007), sin que se mencione cual herramienta se utilizó para evaluar calidad de vida. En la tasa máxima de flujo urinario se encontró una diferencia media de 0.98 mL/segundo IC de 95% 0.86 a 1.10 (p < 0.00001). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el volumen residual postmicción (PVRV) ni en el índice internacional de función eréctil (IIEF). El estudio también mostró una diferencia significativa entre el grupo de la combinación y el grupo de la monoterapia en la incidencia de todos los eventos adversos OR 1.59 (IC 95%; 1.08 a 2.36, p = 0.02); en el grupo de terapia combinada hubo más retiros debido a eventos adversos y más complicaciones; y los eventos adversos más frecuentes fueron mialgia, dolor de cabeza, dolor lumbar, nasofaringitis y mareo.

La revisión de Sebastianelli et al, 2020 (*Tadalafil Alone or in Combination with Tamsulosin for the Management for LUTS/BPH and ED*) tuvo como objetivo evaluar y describir la eficacia y la seguridad del tadalafilo en monoterapia o en combinación con la tamsulosina para el tratamiento de los STUI/HPB y DE. Fueron incluidos 6 estudios que compararon la combinación de tamsulosina y tadalafilo con tadalafilo o tamsulosina en monoterapias. Los desenlaces evaluados fueron IPSS, QoL, IIEF y Q_{max}.

Novecientos setenta y un pacientes fueron evaluados en los 6 estudios incluidos y recibieron tratamiento por 6 a 12 semanas. La dosis utilizada de la combinación varió de 0.4mg de tamsulosina y 5 a 20 mg de tadalafilo por día. Reporta que en todos los estudios se encontró diferencia estadísticamente significativa en favor de la combinación en los desenlaces de IPSS y Q_{max}, 4 estudios evaluaron IIEF y QoL y encontraron diferencia estadísticamente significativa en favor de la combinación cuando se compara con las monoterapias. Hubo aumento numérico de los eventos adversos en el grupo de la combinación en comparación con las monoterapias. Se resalta que cefalea fue el principal EA, con mayor incidencia en el grupo tamsulosina (8%) en comparación con el grupo tadalafilo (4%).

La revisión sistemática con metaanálisis realizada por Zhou et al, 2023 tuvo como objetivo evaluar la eficacia y la seguridad de la terapia combinada (tamsulosina + tadalafilo 0.4 mg + 5-20 mg por día) en comparación con monoterapia con tamsulosina en el tratamiento de hombres con STUI/HPB. Fueron incluidos 6 ensayos clínicos aleatorizados (ECRs) que evaluaron 441 pacientes. En la puntuación de calidad de vida se encontró una diferencia media de -0.65 (IC:95% -1.07 a -0.22 p = 0.003) sin que se mencione cual herramienta se utilizó para evaluar calidad de vida.

En el IPSS se encontró una diferencia media de -1.95 (IC: 95% -2.91 a -0.98) en favor del grupo de terapia combinada.

El metaanálisis no mostró diferencias significativas entre el grupo de la combinación y el grupo de monoterapia en la PVRV diferencia media -12.0; (IC95% -24.38 a 0.38; $p=0.06$). En la IIEF se encontró una diferencia media, 3.23, (IC 95% 2.24 a 4.21, $p<0.00001$) en favor del grupo de terapia combinada. En el Qmax se encontró una diferencia media 1.38; (IC de 95% 1.15 a 1.60; $p<0.00001$) en favor del grupo de terapia combinada.

Los datos de seguridad evaluados en este estudio no mostraron significancia estadística entre el grupo de la combinación y el grupo de la tamsulosina en la incidencia de discontinuación debido a EAs, aunque estos se presentaron con mayor frecuencia en el grupo que recibió terapia combinada OR 2.08 (IC95% 0.7 a 6.22 $p=0.19$). el grupo que recibió terapia combinada presentó con mayor frecuencia el evento adverso dolor (incluyendo dolor de cabeza, mialgia, dolor en la espalda y dolor óseo), OR 8.55 (IC95% = 3.20 a 22.85, $p<0.0001$).

La Sala encuentra que los metaanálisis de Zhou y cols (2019 y 2023) señalan dentro de las limitaciones las debilidades de calidad de los estudios incluidos, reducidos tamaños de muestra y tiempos de tratamiento; el metaanálisis de Sebastianelli y cols (2020) no hace mención a la calidad de la evidencia. Adicionalmente, la mayoría de estudios incluidos seleccionaron pacientes con HPB sintomática y DE concomitante, lo cual no justifica adecuadamente la indicación solicitada.

Para la Sala no es clara la relevancia clínica de las diferencias reportadas en la información allegada, no es evidente que superen la mínima diferencia de importancia clínica, asunto crítico considerando adicionalmente las limitaciones de calidad de los estudios incluidos; tampoco reporta cual herramienta de evaluación de calidad de vida fue utilizada.

Por lo anterior, la Sala recomienda requerir al interesado para que allegue evidencia clínica adicional de adecuada calidad metodológica, con mayor número de pacientes y tiempo de seguimiento que permita disminuir la incertidumbre sobre eficacia y seguridad, especialmente con el uso a largo plazo.

3.1.5 Evaluación farmacológica de nueva forma farmacéutica

3.1.5.1 ONDANSETRON B. BRAUN 0,08 MG/ML SOLUCIÓN PARA PERFUSION

Expediente : 20229940
 Radicado : 20221115423 / 20241157682
 Fecha : 14/06/2022
 Interesado : B. BRAUN MELSUNGEN AG

Composición: Cada ml de solución para perfusión contiene 0,08 mg de ondansetrón

Forma farmacéutica: Solución para perfusión

Indicaciones:

Adultos

- Prevención y tratamiento de náuseas y vómitos inducidos por la quimioterapia y radioterapia (NVIQ/NVIR) citotóxicas.
- Prevención y tratamiento de náuseas y vómitos posoperatorios (NVPO).

Población pediátrica

- Manejo de náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia (NVIQ) en niños ≥ 6 meses
- Prevención y tratamiento de náuseas y vómitos posoperatorios (NVPO) en niños $\geq$ de 1 mes de edad.

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
- Evaluación farmacológica de nueva concentración con fines de obtención de registro sanitario
- Inserto versión Julio 2020, allegado mediante radicado No. 20221115423

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20221115423 / 20241157682 se solicita evaluación farmacológica de nueva forma farmacéutica, nueva concentración con fines de obtención de registro sanitario para ondansetrón solución para perfusión 0.08 mg/ml; así mismo solicita aprobación de inserto versión Julio 2020 y plan de gestión de riesgo allegados mediante Radicado No. 20221115423.

El principio activo tiene aprobadas las siguientes indicaciones en adultos: 1) prevención y tratamiento de náuseas y vómitos inducidos por la quimioterapia y radioterapia (NVIQ/NVIR) citotóxicas y 2) prevención y tratamiento de náuseas y vómitos posoperatorios (NVPO); y en población pediátrica: 1) manejo de náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia (NVIQ) en niños ≥ 6 meses y 2) prevención y tratamiento de náuseas y vómitos posoperatorios (NVPO) en niños $\geq$ de 1 mes de edad.

La Sala se permite informar al interesado que ondansetrón solución inyectable 0.08 mg/mL vial por 100 mL fue aprobado en el Acta No. 03 DE 2024 SEM numeral 3.1.6.1. y se encuentra en la Norma Farmacológica 8.1.3.0.N10. por tanto, la Sala recomienda aprobar la evaluación farmacológica con la información así:

Composición: Cada ml de solución para perfusión contiene 0,08 mg de ondansetrón

Forma farmacéutica: Solución para perfusión

Indicaciones:

Adultos

- Prevención y tratamiento de náuseas y vómitos inducidos por la quimioterapia y radioterapia (NVIQ/NVIR) citotóxicas.
- Prevención y tratamiento de náuseas y vómitos posoperatorios (NVPO).

Población pediátrica

- Manejo de náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia (NVIQ) en niños ≥ 6 meses
- Prevención y tratamiento de náuseas y vómitos posoperatorios (NVPO) en niños $\geq$ de 1 mes de edad.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al ondansetrón o a alguno de los excipientes.
Uso concomitante con apomorfina.

Precauciones y advertencias:

Generales

Se han descrito reacciones de hipersensibilidad en pacientes que presentaban hipersensibilidad a otros antagonistas selectivos del receptor 5-HT₃.

Los acontecimientos respiratorios deben tratarse de forma sintomática y los médicos deben prestarles especial atención como precursores de reacciones de hipersensibilidad.

Ondansetrón prolonga el intervalo QT de forma dependiente de la dosis. Además, se han descrito casos de *Torsade de Pointes* en pacientes que utilizaban ondansetrón. Evite el uso de ondansetrón en pacientes con síndrome del segmento QT prolongado congénito. Ondansetrón se debe administrar con precaución en los pacientes que tengan o pueden desarrollar intervalos QTc prolongados, incluidos los pacientes con anomalías electrolíticas, insuficiencia cardíaca congestiva, bradiarritmias o en pacientes que toman otros medicamentos que redundan en la prolongación del intervalo QT o anomalías electrolíticas.

Se han notificado casos de isquemia miocárdica en pacientes tratados con ondansetrón. En algunos pacientes, especialmente en el caso de la administración intravenosa, los síntomas aparecieron inmediatamente después de la administración de ondansetrón. Se debe alertar a los pacientes de los signos y síntomas de la isquemia miocárdica.

La hipopotasemia y la hipomagnesemia deben corregirse antes de la administración de ondansetrón.

Ha habido informes poscomercialización que describen a pacientes con síndrome serotoninérgico (incluyendo alteración del estado mental, inestabilidad neurovegetativa y alteraciones neuromusculares) tras el uso concomitante de ondansetrón y otros medicamentos serotoninérgicos (incluidos los inhibidores selectivos de la recaptación de

serotonina (ISRS) y los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSNA). Si se justifica clínicamente el tratamiento concomitante de ondansetrón con otros medicamentos serotoninérgicos, se recomienda observar adecuadamente al paciente.

En los pacientes que se van a someter a una cirugía adenoamigdalina, la prevención de las náuseas y los vómitos con ondansetrón puede enmascarar una hemorragia oculta. Por lo tanto, estos pacientes deben ser seguidos cuidadosamente después recibir ondansetrón.

Dado que se sabe que ondansetrón aumenta el tiempo de tránsito en el intestino grueso, los pacientes con signos de obstrucción intestinal subaguda deben ser vigilados después de su administración.

Este medicamento contiene 178,5 mg de sodio por frasco equivalente al 8,9 % de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

Población pediátrica

Los pacientes pediátricos que reciben ondansetrón con quimioterapia hepatotóxica deben ser vigilados estrechamente para vigilar el deterioro de su función hepática.

Náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia:

Cuando se calcule la dosis a partir de los mg/kg y se administren tres dosis a intervalos de 4 horas, la dosis diaria total será más alta que si se administrara una única dosis de 5 mg/ m² seguida de una dosis oral. No se ha investigado en ensayos clínicos la eficacia comparativa de estos dos tipos de regímenes de dosis. La comparación cruzada de ensayos indica una eficacia similar en ambos regímenes.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben considerar el uso de anticonceptivos.

Embarazo

Con base en la experiencia humana obtenida de estudios epidemiológicos, se sospecha que ondansetrón causa malformaciones bucofaciales si se administra durante el primer trimestre de embarazo.

En un estudio de cohorte con 1,8 millones de embarazos, el uso de ondansetrón durante el primer trimestre se asoció a un mayor riesgo de hendiduras bucales (3 casos adicionales por 10.000 mujeres tratadas; riesgo relativo ajustado, 1,24 [IC del 95 %, 1,03 1,48]).

Los estudios epidemiológicos disponibles sobre malformaciones cardíacas muestran resultados contradictorios.

Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción.

No debe utilizarse ondansetrón durante el primer trimestre del embarazo.

Lactancia

Los ensayos han demostrado que ondansetrón pasa a la leche de los animales en periodo de lactancia. Por lo tanto, se recomienda que las madres que reciben ondansetrón no amamenten a sus hijos.

Fertilidad

No se dispone de datos.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

En las pruebas psicomotoras, ondansetrón no afecta al desempeño ni provoca sedación. No se prevén efectos perjudiciales sobre tales actividades de acuerdo con la farmacología de ondansetrón. Por consiguiente, la influencia de ondansetrón 0.08 mg/ml sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

Reacciones adversas:

En la siguiente sección se presentan las reacciones adversas en función de la clasificación de órganos y ordenadas por frecuencias.

La frecuencia de las reacciones adversas se clasifica en las siguientes categorías:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$);

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

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

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

Muy raras ($< 1/10.000$);

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

Las reacciones muy frecuentes, frecuentes y poco frecuentes se han determinado generalmente a partir de datos obtenidos de ensayos clínicos realizados con la especialidad farmacéutica original. En estos, se tuvo en cuenta la incidencia del placebo. Las reacciones adversas raras y muy raras se han determinado generalmente a partir de datos de farmacovigilancia espontáneos obtenidos con la especialidad farmacéutica original.

Las siguientes frecuencias se han estimado con las dosis estándar recomendadas de ondansetrón.

Trastornos del sistema inmunológico

Raros: Reacciones inmediatas de hipersensibilidad, a veces graves, incluida la anafilaxia. La anafilaxia puede ser mortal.

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: Cefalea

Poco frecuentes: Se han observado trastornos de movimientos involuntarios como reacciones extrapiramidales, por ejemplo crisis oculógiras, reacciones distónicas y discinesia, sin pruebas definitivas de secuelas clínicas persistentes, y crisis convulsivas (p. ej. espasmos epilépticos), aunque ningún mecanismo farmacológico conocido puede explicar que ondansetrón cause estos efectos.

Raros: Mareos durante la administración intravenosa rápida

Trastornos psiquiátricos

Muy raros: Depresión

Trastornos oculares

Raros: Trastornos visuales transitorios (p. ej., visión borrosa), predominantemente durante la administración intravenosa rápida.

Muy raros: Ceguera transitoria, predominantemente durante la administración intravenosa.

La mayoría de los casos de ceguera notificados se resolvieron en el plazo de 20 minutos. La mayoría de los pacientes recibieron quimioterapéuticos, incluyendo cisplatino. Algunos casos de ceguera transitoria fueron notificados como de origen cortical.

Trastornos cardíacos

Poco frecuentes: Dolor precordial, con o sin depresión del segmento ST, arritmias cardíacas y bradicardia. Las arritmias cardíacas pueden ser mortales en casos aislados.

Raros: Prolongación del intervalo QT (que incluye *Torsade de Pointes*).

Frecuencia no conocida: Isquemia miocárdica

Trastornos vasculares

Frecuentes: Sensaciones de sofoco o calor.

Poco frecuentes: Hipotensión.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Poco frecuentes: Hipo.

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: Se sabe que ondansetrón aumenta el tiempo de tránsito en el intestino grueso y puede causar estreñimiento en algunos pacientes.

Trastornos hepatobiliares

Poco frecuentes: Se han observado aumentos asintomáticos de valores en las pruebas de función hepática. Estas reacciones se observaron con frecuencia en los pacientes que recibían quimioterapia, por ejemplo, con cisplatino.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Poco frecuentes: Reacciones de hipersensibilidad alrededor del lugar de administración (por ejemplo, erupción, urticaria, prurito).

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes: Reacciones locales en el lugar de administración.

Población pediátrica

El perfil de las reacciones adversas en niños y adolescentes fue comparable al observado en adultos.

Interacciones:

No hay pruebas de que ondansetrón induzca ni inhiba el metabolismo de otros fármacos que se administran habitualmente de manera concomitante.

Algunos estudios específicos han demostrado que ondansetrón no interacciona con

- el alcohol,
- temazepam,
- furosemida,
- alfentanilo,
- tramadol (metabolismo),
- morfina,
- lignocaína,
- propofol ni
- tiopental.

Tramadol

Tramadol ejerce sus efectos analgésicos parcialmente a través de un mecanismo dependiente de la serotonina. Puesto que ondansetrón es un antagonista del receptor 5-HT₃, se sospecha una influencia sobre su potencial analgésico. Los datos adicionales de estudios pequeños indican que ondansetrón puede reducir el efecto analgésico de tramadol.

Fármacos que inhiben al citocromo P-450:

Ondansetrón es metabolizado por varias enzimas hepáticas del citocromo P-450: CYP3A4, CYP2D6 y CYP1A2. Debido a la multiplicidad de enzimas metabólicas capaces de metabolizar ondansetrón, la inhibición enzimática o la reducción de la actividad de una enzima (p. ej., la deficiencia genética de CYP2D6) es compensada normalmente por otras enzimas y debería provocar un cambio reducido o no significativo en el aclaramiento total de ondansetrón o en los requisitos de dosis.

Inductores de CYP3A4

En los pacientes tratados con inductores potentes del CYP3A4 (p. ej., fenitoína, carbamazepina y rifampicina), el aclaramiento oral de ondansetrón aumentó y las concentraciones sanguíneas de ondansetrón disminuyeron.

Fármacos que prolongan el intervalo QT (p. ej., antraciclinas):

El uso de ondansetrón con fármacos que prolongan el intervalo QT puede dar lugar a una prolongación adicional de dicho intervalo.

El uso concomitante de ondansetrón con principios activos cardiotóxicos, por ejemplo, antraciclinas (como doxorubicina, daunorubicina, o trastuzumab), antibióticos (como eritromicina o ketoconazol), antiarrítmicos (como amiodarona) y betabloqueantes (como atenolol o timolol) puede incrementar el riesgo de arritmias.

Fármacos serotoninérgicos (incluidos ISRS e IRSNA)

Ha habido informes poscomercialización que describen a pacientes con síndrome serotoninérgico (incluyendo alteración del estado mental, inestabilidad neurovegetativa y alteraciones neuromusculares) tras el uso concomitante de ondansetrón y otros medicamentos serotoninérgicos (incluidos los ISRS e IRSNA).

Apomorfina

De acuerdo con los informes de hipotensión profunda y pérdida de conciencia cuando se administraba ondansetrón con hidrocloreto de apomorfina, el uso concomitante con apomorfina está contraindicado.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y grupo etario:

Ondansetrón está disponible para uso por vía oral, parenteral y rectal para facilitar la flexibilidad en la vía de administración y la posología. Sin embargo, este medicamento es solamente para la administración por vía intravenosa.

Posología

Náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia y radioterapia

El potencial emetógeno del tratamiento del cáncer varía de acuerdo con las dosis y las combinaciones de los regímenes de quimioterapia y radioterapia usados. La selección del régimen posológico debe establecerse según la intensidad de la exposición al emetógeno.

Adultos

El intervalo de dosis de ondansetrón solución inyectable y para perfusión es de 8-32 mg al día, y deberá seleccionarse como se muestra a continuación

- **Quimioterapia y radioterapia emetógenas**

La dosis recomendada de ondansetrón es de 8 mg administrados como perfusión intravenosa durante 15 minutos, inmediatamente antes del tratamiento.

El tratamiento oral o rectal se recomienda para proteger frente al vómito retardado o prolongado después de las primeras 24 horas.

- **Quimioterapia altamente emetógena**

Se ha comprobado que ondansetrón es igualmente eficaz en las siguientes pautas posológicas intravenosas o intramusculares en las primeras 24 horas de quimioterapia:

- Ondansetrón se puede administrar como una dosis única de 8 mg mediante perfusión intravenosa durante 15 minutos, inmediatamente antes de la quimioterapia.
- Las dosis superiores a 8 mg y hasta un máximo de 16 mg de ondansetrón se deben perfundir siempre durante 15 minutos como mínimo. No debe administrarse una dosis única superior a 16 mg debido al aumento del riesgo de la prolongación del intervalo QT dependiente de la dosis.
- Para el tratamiento de la quimioterapia altamente emetógena, puede administrarse una dosis de 8 mg de ondansetrón como perfusión intravenosa de corta duración durante 15 minutos inmediatamente antes de la quimioterapia, seguida de otras dos dosis intravenosas de 8 mg con un intervalo no inferior a cuatro horas.

La eficacia de ondansetrón en la quimioterapia altamente emetógena se puede potenciar añadiendo una dosis única por vía intravenosa de 20 mg de fosfato sódico de dexametasona, administrado antes de la quimioterapia.

El tratamiento oral o rectal se recomienda para proteger frente al vómito retardado o prolongado después de las primeras 24 horas.

Población pediátrica: NVIQ en niños $\geq$ 6 meses y adolescentes

La dosis de NVIQ puede calcularse a partir del área de superficie corporal (ASC) o al peso (ver más adelante). En los estudios clínicos realizados en pacientes pediátricos, ondansetrón se administró mediante perfusión intravenosa diluido en 25 a 50 ml de solución salina o en otra solución compatible para perfusión, perfundiéndose durante no menos de 15 minutos.

La dosificación basada en el peso corporal da como resultado unas dosis diarias totales más elevadas, en comparación con la dosificación basada en el ASC.

La solución para perfusión de ondansetrón debe perfundirse por vía intravenosa durante no menos de 15 minutos. Como este medicamento ya es una formulación diluida y lista para usar de ondansetrón, no es necesario diluirlo más. No se dispone de datos procedentes de ensayos clínicos controlados sobre el uso de ondansetrón para la prevención de las náuseas y los vómitos retardados o prolongados inducidos por NVIQ en niños.

No se dispone de datos procedentes de ensayos clínicos controlados sobre el uso de ondansetrón para las náuseas y vómitos inducidos por radioterapia en niños.

Dosificación por área de superficie corporal:

Ondansetrón se debe administrar inmediatamente antes de la quimioterapia como dosis única intravenosa de 5 mg/m². La dosis intravenosa no debe exceder de 8 mg.

Las dosis orales se pueden administrar doce horas más tarde y se pueden prolongar hasta 5 días (Tabla 1).

La dosis diaria total no debe exceder de la dosis en adultos de 32 mg.

Tabla 1. Dosis por ASC para quimioterapia - Niños $\geq$ 6 meses y adolescentes

ASC	Día 1(a, b)	Días 2-6(b)
< 0,6 m ²	5 mg/m ² i.v. más 2 mg líquido vía oral después de 12 horas	2 mg líquido vía oral cada 12 horas
$\geq$ 0,6 m ²	5 mg/m ² i.v. más 4 mg líquido o comprimido vía oral después de 12 horas	4 mg líquido o comprimido vía oral cada 12 horas
> 1,2 m ²	5 mg/m ² i.v. u 8 mg i.v. más 8 mg líquido o comprimido vía oral después de 12 horas	8 mg líquido o comprimido vía oral cada 12 horas

a La dosis intravenosa no debe exceder de 8 mg.

b Las dosis diarias totales no deben exceder de la dosis en adultos de 32 mg.

Dosificación por peso corporal:

Ondansetrón se debe administrar inmediatamente antes de la quimioterapia como dosis única intravenosa de 0,15 mg/kg. La dosis intravenosa no debe exceder de 8 mg. Se pueden administrar dos dosis intravenosas adicionales a intervalos de 4 horas.

La dosis diaria total no debe exceder de la dosis en adultos de 32 mg.

Las dosis orales se pueden administrar doce horas más tarde y se pueden prolongar hasta 5 días (Tabla 2).

Tabla 2. Dosis por peso para quimioterapia - Niños $\geq$ 6 meses y adolescentes

Peso	Día 1(a, b)	Días 2-6(b)
$\leq$ 10 kg	Hasta 3 dosis de 0,15 mg/kg cada 4 horas	2 mg líquido vía oral cada 12 horas
> 10 kg	Hasta 3 dosis de 0,15 mg/kg cada 4 horas	4 mg líquido o comprimido vía oral cada 12 horas

a La dosis intravenosa no debe exceder de 8 mg.

b La dosis diaria total no debe exceder de la dosis en adultos de 32 mg.

Pacientes de edad avanzada

Todas las dosis intravenosas deben perfundirse durante no menos de 15 minutos.

En pacientes de 65 a 74 años de edad, puede seguirse la pauta posológica de los adultos.

En pacientes de 75 años de edad o mayores, la dosis intravenosa inicial no debe exceder de 8 mg. La dosis inicial de 8 mg puede ir seguida de dos dosis intravenosas adicionales de 8 mg, administradas a intervalos de tiempo no menores de cuatro horas.

Ver también “Poblaciones especiales”.

Náuseas y vómitos posoperatorios (NVPO)

Adultos

• Prevención de las NVPO

Para la prevención de las NVPO, la dosis recomendada para la perfusión de ondansetrón es una dosis única de 4 mg mediante perfusión intravenosa de corta duración, administrada durante la inducción de la anestesia.

• Tratamiento de NVPO ya presentes

Para el tratamiento de NVPO ya presentes, se recomienda una dosis única de 4 mg administrada por perfusión intravenosa de corta duración.

Población pediátrica: niños $\geq$ 1 mes de edad y adolescentes

• Prevención de las NVPO

Para la prevención de las NVPO en pacientes pediátricos que se van a someter a una intervención quirúrgica con anestesia general, se puede administrar una dosis única de ondansetrón mediante perfusión intravenosa de corta duración a una dosis de 0,1 mg/kg hasta un máximo de 4 mg, antes o después de la inducción de la anestesia. La solución para perfusión de ondansetrón debe perfundirse por vía intravenosa durante no menos de 15 minutos.

• Tratamiento de NVPO después de la intervención quirúrgica

Para el tratamiento de las NVPO en pacientes pediátricos que se han sometido a una intervención quirúrgica con anestesia general, se puede administrar una dosis única de ondansetrón mediante perfusión intravenosa de corta duración a una dosis de 0,1 mg/kg hasta un máximo de 4 mg. La solución para perfusión de ondansetrón debe perfundirse por vía intravenosa durante no menos de 15 minutos.

Personas de edad avanzada

La experiencia con el uso de ondansetrón para la prevención y el tratamiento de las NVPO en personas de edad avanzada es limitada. No obstante, ondansetrón es bien tolerado por los pacientes mayores de 65 años que reciben quimioterapia.

Ver también “Poblaciones especiales”.

Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia renal

No es necesario modificar la dosis diaria, la frecuencia de dosificación ni la vía de administración.

Pacientes con insuficiencia hepática

En los sujetos con insuficiencia moderada o grave de la función hepática, el aclaramiento del ondansetrón se reduce significativamente y la semivida sérica se prolonga significativamente. En estos pacientes no se debe superar una dosis diaria total de 8 mg.

Pacientes con metabolismo deficiente para esparteína/debrisoquina

La semivida de eliminación de ondansetrón no está alterada en los pacientes clasificados como metabolizadores deficientes para esparteína/ debrisoquina. En consecuencia, en estos pacientes la administración de dosis repetidas arrojará unos niveles de exposición que no serán diferentes a los de la población general. No es necesario modificar la dosis diaria ni la frecuencia de dosificación.

Forma de administración

Vía intravenosa

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 8.1.3.0.N10

Finalmente, la Sala recomienda al interesado ajustar el inserto al presente concepto, en el que se incluyó:

En Advertencia:

Se han notificado casos de isquemia miocárdica en pacientes tratados con ondansetrón. En algunos pacientes, especialmente en el caso de la administración intravenosa, los síntomas aparecieron inmediatamente después de la administración de ondansetrón. Se debe alertar a los pacientes de los signos y síntomas de la isquemia miocárdica.

En reacciones adversas en trastorno cardíaco:

Frecuencia no conocida: Isquemia miocárdica

**3.1.5.2 OMNIDOL® 60 MG CÁPSULAS DURAS
OMNIDOL® 90 MG CÁPSULAS DURAS
OMNIDOL® 120 MG CÁPSULAS DURAS**

Expediente : 20298641
 20299056
 20299164
Radicado : 20241340482
 20241341229
 20241341328
Fecha : 31/12/2024
Interesado : Laboratorios Siegfried S.A.S.

Composición:

Cada cápsula dura contiene etoricoxib 60 mg
Cada cápsula dura contiene etoricoxib 90 mg
Cada cápsula dura contiene etoricoxib 120 mg

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Indicaciones:

Tratamiento de los signos y síntomas de la osteoartritis (OA) y de la artritis reumatoidea (AR).
Tratamiento de la espondilitis anquilosante (EA). Tratamiento de la artritis gotosa aguda.

Alivio del dolor lumbar. Alivio del dolor agudo. Tratamiento de la dismenorrea primaria.
Tratamiento de dolor agudo post operatorio, moderado a severo, asociado a cirugía dental y a cirugía abdominal ginecológica.

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.
- Inserto, allegado mediante radicado No. 20241340482, 20241341229, 20241341328

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita evaluación farmacológica de nueva forma farmacéutica con fines de obtención de registro sanitario y aprobación de inserto, allegado mediante Radicados No. 20241340482, 20241341229, 20241341328, para los medicamentos Omnidol® 60 mg, 90 mg y 120 mg cápsulas duras, principio activo etoricoxib, en las indicaciones: *“Tratamiento de los signos y síntomas de la osteoartritis (OA) y de la artritis reumatoidea (AR). Tratamiento de la espondilitis anquilosante (EA). Tratamiento de la artritis gotosa aguda. Alivio del dolor lumbar. Alivio del dolor agudo. Tratamiento de la dismenorrea primaria. Tratamiento de dolor agudo post operatorio, moderado a severo, asociado a cirugía dental y a cirugía abdominal ginecológica”*.

La Sala considera que se trata de una nueva forma farmacéutica (cápsula dura) con comportamiento biofarmacéutico similar a la previamente aprobada (tableta recubierta) para un principio activo que se encuentra en Normas Farmacológicas en las mismas concentraciones solicitadas (etoricoxib 60 mg, 90 mg y 120 mg).

Como soporte para la información farmacológica el interesado allega el Acta No. 09 de 2018 SEM numeral 3.1.13.2. correspondiente a la unificación para el principio activo etoricoxib, el Acta No. 07 de 2018 SEMNNMB numeral 3.3.7. correspondiente a una aclaración relacionada con equivalencia de formas farmacéuticas orales.

Adicionalmente, allega un reporte de un estudio de utilización del principio activo *“Etoricoxib Prescribing Patterns and Adverse Events of Interest during Etoricoxib*

29

Acta No. 07 de 2025 SEMPB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Treatment in UK Primary Care” del 23 de noviembre de 2015; en el que se informa el uso en las indicaciones aprobadas, sin que se identifiquen nuevas señales de seguridad; también allega el reporte “*Safety Data on Etoricoxib from Swedish Registries of Spondyloarthropathy / Ankylosing Spondylitis Patients*” del 03 de diciembre de 2018, en el que tampoco se encontraron nuevas señales de seguridad.

La Sala considera que el medicamento de la referencia no cumple con criterios para exigir estudios de Bioequivalencia según la normatividad colombiana (*Resolución 1124 de 2016 "Por la cual se establece la Guía que contiene los criterios y requisitos para el estudio de Biodisponibilidad y Bioequivalencia de medicamentos, se define el listado de los que deben presentarlos y se establecen las condiciones de las Instituciones que los realicen"*), pero debe cumplir con todos los requisitos de calidad.

La Sala recomienda requerir al interesado para que presente la información para prescribir actualizada siguiendo los lineamientos del Invima y ajustada al presente concepto.

Composición:

Cada cápsula dura contiene etoricoxib 60 mg

Cada cápsula dura contiene etoricoxib 90 mg

Cada cápsula dura contiene etoricoxib 120 mg

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Indicaciones:

Tratamiento de los signos y síntomas de la osteoartritis (OA) y de la artritis reumatoidea (AR). Tratamiento de la espondilitis anquilosante (EA). Tratamiento de la artritis gotosa aguda.

Alivio del dolor lumbar. Alivio del dolor agudo. Tratamiento de la dismenorrea primaria. Tratamiento de dolor agudo post operatorio, moderado a severo, asociado a cirugía dental y a cirugía abdominal ginecológica.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los componentes.
- Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico.
- Reacciones alérgicas al Ácido Acetil Salicílico o AINES.
- Úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedente de enfermedad ácido péptica.
- Disfunción ventricular izquierda, hipertensión arterial no controlada.
- Insuficiencia cardíaca congestiva (NYHA II-IV).
- Enfermedad coronaria, enfermedad arterial periférica y/o enfermedad cerebrovascular (incluyendo pacientes que han tenido recientemente cirugía de derivación arterial coronaria (bypass o angioplastia).
- Disfunción hepática grave (albúmina sérica <25 g/L o puntuación de Child-Pugh=10).
- Insuficiencia renal grave (depuración de creatinina <30 mL/min).
- Menores de 18 años de edad.

- Tercer trimestre de embarazo.

Precauciones y advertencias:

Advertencias

- Lactancia.
- Insuficiencia hepática moderada.
- Hiperlipidemia.
- Diabetes.
- Fumadores.
- Se recomienda iniciar tratamiento con las dosis más bajas.
- El uso concomitante con el Ácido Acetil Salicílico (ASA) incrementa el riesgo de ulcera gastrointestinal y sus complicaciones.

Advertencias relacionadas con los excipientes:

Este medicamento contiene sacarosa, los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa, malabsorción de glucosa-galactosa o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa no deben tomar este medicamento.

Precauciones

Efectos cardiovasculares

Los estudios clínicos sugieren que la clase de medicamentos inhibidores selectivos de la COX-2 pueden estar asociados con un aumento en el riesgo de eventos trombóticos (especialmente IM y accidente cerebrovascular), comparado con placebo y algunos AINEs (Naproxeno). Como el riesgo cardiovascular de los inhibidores selectivos de la COX-2 puede aumentar con la dosis y la duración del tratamiento, debe usarse la menor duración posible y la menor dosis diaria efectiva. La necesidad de alivio sintomático del paciente y su respuesta a la terapia deben ser reevaluados periódicamente.

Los pacientes con factores de riesgo significativos para el desarrollo de eventos cardiovasculares (por ejemplo, hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus, tabaquismo) deben ser tratados con etoricoxib únicamente después de una consideración cuidadosa.

Los inhibidores selectivos de la COX-2 no son sustitutos de la Aspirina para la profilaxis cardiovascular por su falta de efecto en las plaquetas. Ya que etoricoxib es un miembro de esta clase, no inhibe la agregación plaquetaria, y las terapias antiplaquetarias no deben ser discontinuadas.

Efectos gastrointestinales

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

Los médicos deben tener en cuenta que algunos pacientes pueden desarrollar úlceras gastrointestinales superiores o sus complicaciones independientemente del tratamiento. Aunque el riesgo de toxicidad gastrointestinal no se elimina con etoricoxib, en los resultados del programa MEDAL se demuestra que en los pacientes tratados con etoricoxib, el riesgo de toxicidad gastrointestinal con etoricoxib 60 mg o 90mg es significativamente menor que con diclofenaco 150 mg diarios. En estudios clínicos con ibuprofeno y naproxeno el riesgo de úlceras gastrointestinales superiores detectadas por endoscopia fue menor en los pacientes tratados con etoricoxib 120 mg una vez al día que en los tratados con AINEs no selectivos.

Aunque el riesgo de úlceras detectadas por endoscopia fue bajo en los pacientes tratados con etoricoxib 120 mg, fue mayor que en los que recibieron placebo. Han ocurrido úlceras gastrointestinales superiores o sus complicaciones en los pacientes tratados con etoricoxib. Estos eventos pueden ocurrir en cualquier momento durante su uso y sin síntomas de advertencia. Independientemente del tratamiento, se sabe que los pacientes con antecedentes de perforación, úlceras o sangrado (PUS) gastrointestinales, los que utilizan cualquier otro AINE o ácido acetilsalicílico concomitantemente y los mayores de 65 años tienen mayor riesgo de PUS, y por lo tanto, se recomienda precaución en el tratamiento de estos pacientes.

Hay un aumento mayor en el riesgo de efectos adversos gastrointestinales (ulceración gastrointestinal u otra complicación gastrointestinal) con etoricoxib, otros inhibidores selectivos de la COX-2 y los AINEs cuando se usan concomitantemente con ácido acetilsalicílico (aun en dosis bajas). La diferencia relativa en seguridad gastrointestinal entre los inhibidores selectivos de la COX-2 + ácido acetilsalicílico Vs. AINEs + ácido acetilsalicílico no ha sido evaluada adecuadamente en estudios clínicos de larga duración.

Efectos renales

Necrosis papilar renal, entre otros daños renales, ha resultado tras la administración a largo plazo de AINEs. Las prostaglandinas renales pueden tener un papel compensador en el mantenimiento de la perfusión renal. Por lo tanto, bajo condiciones de perfusión renal comprometida, la administración de etoricoxib puede disminuir la formación de prostaglandinas y secundariamente el flujo sanguíneo renal y deteriorar así la función renal. Los pacientes con mayor riesgo para esta respuesta son aquellos con disminución significativa de la función renal preexistente, insuficiencia cardiaca descompensada, o cirrosis hepática. En estos pacientes se debe considerar el monitoreo de la función renal.

Se debe tener precaución al iniciar el tratamiento con etoricoxib en pacientes con deshidratación considerable. Es recomendable rehidratar a esos pacientes antes de iniciar la terapia con etoricoxib.

Retención de líquidos, edema e hipertensión

Como con otros medicamentos que inhiben la síntesis de prostaglandinas, se ha observado retención de líquidos, edema e hipertensión en algunos pacientes tratados con etoricoxib. Se debe tener en cuenta la posibilidad de retención de líquidos, edema o

hipertensión cuando se emplee etoricoxib en pacientes con edema, hipertensión o insuficiencia cardíaca preexistentes. Todos los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), incluyendo etoricoxib pueden ser asociados con la aparición o recurrencia de falla cardíaca.

Etoricoxib puede estar asociado con hipertensión más frecuente y severa que con otros AINEs e inhibidores selectivos de la COX-2, particularmente con dosis altas. Por lo tanto, se debe prestar atención especial al monitoreo de la presión arterial durante el tratamiento con etoricoxib. Si la presión sanguínea aumenta significativamente, se debe considerar un tratamiento alternativo.

Efectos hepáticos

En los estudios clínicos se han reportado aumentos de la alanina- aminotransferasa (ALT) y/o de la aspartato-aminotransferasa (AST) (aproximadamente tres o más veces el límite superior normal) en aproximadamente 1% de los pacientes en estudios clínicos tratados hasta por un año con etoricoxib 30, 60 y 90 mg diarios. En los grupos de comparación de tratamientos activos de los estudios clínicos, la incidencia de estos aumentos de la ALT y la AST fue similar en los pacientes tratados con etoricoxib 60 y 90 mg diarios y en los tratados con naproxeno 1000 mg diarios, pero notablemente menor que en los tratados con diclofenaco. Estos aumentos se resolvieron en los pacientes tratados con etoricoxib, solucionándose en aproximadamente la mitad de los casos mientras los pacientes continuaron con la terapia. En estudios clínicos controlados de etoricoxib 30 mg al día versus ibuprofeno 2400 mg al día o celecoxib 200 mg al día, la incidencia de elevación de ALT o AST fue similar.

En un paciente con síntomas y/o signos que sugieran disfunción hepática o que haya tenido una prueba de función hepática anormal se debe investigar si persiste esta anomalía. Si la anomalía de la función hepática persiste (al triple o más del límite superior), se debe discontinuar etoricoxib.

Reacciones cutáneas graves

Asociadas al uso de AINES y de algunos inhibidores selectivos de la COX-2, durante la vigilancia post comercialización, se han reportado, muy raramente, serias reacciones cutáneas, algunas fatales, incluyendo dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y necrosis epidérmica tóxica. Parece que los pacientes están en mayor riesgo de estas reacciones temprano en el curso del tratamiento: el inicio de la reacción aparece en la mayoría de los casos dentro del primer mes de tratamiento. Reacciones serias de hipersensibilidad (así como anafilaxis y edema angioneurótico) han sido reportadas en pacientes que reciben etoricoxib. Algunos inhibidores selectivos de la COX-2 han sido asociados con un aumento en el riesgo de reacciones cutáneas en pacientes con historial de alergias medicamentosas. Etoricoxib debe ser discontinuado en la primera señal de erupción cutánea, lesiones mucosas y cualquier otro síntoma de hipersensibilidad.

General

Etoricoxib debe ser empleado con precaución en pacientes que han experimentado previamente ataques asmáticos agudos, urticaria o rinitis, generados por salicilatos o inhibidores no selectivos de la ciclo-oxigenasa. Debido a que la fisiopatología de estas reacciones es desconocida, los médicos deberán evaluar los beneficios potenciales al prescribir etoricoxib Vs. los riesgos potenciales asociados.

Se debe mantener una supervisión médica apropiada cuando se utilice etoricoxib en pacientes de edad avanzada y en pacientes con disfunción renal, hepática y cardíaca. Si estos pacientes sufren deterioro durante el tratamiento se deben tomar medidas apropiadas incluyendo discontinuación de la terapia.

Etoricoxib puede enmascarar la fiebre, la cual es un signo de infección. El médico debe tener esto en cuenta al utilizar etoricoxib en pacientes que están siendo tratados por infecciones. Se debe tener precaución cuando se administra concomitantemente etoricoxib con warfarina u otros anticoagulantes orales.

Fertilidad, embarazo y lactancia

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

Los datos de estudios epidemiológicos sugieren un mayor riesgo de aborto espontáneo después del uso de un inhibidor de la síntesis de prostaglandina en el primer y segundo trimestre del embarazo. Durante el primer y segundo trimestre de la gestación, no se debe administrar etoricoxib a no ser que se considere estrictamente necesario.

Etoricoxib, al igual que otras especialidades farmacéuticas que inhiben la síntesis de prostaglandinas, puede causar inercia uterina, insuficiencia renal fetal y cierre prematuro del conducto arterioso durante el último trimestre. Etoricoxib está contraindicado en el tercer trimestre de embarazo.

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

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

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas: Los pacientes que presenten mareo, vértigo o somnolencia mientras toman etoricoxib deben evitar la conducción de vehículos y el manejo de máquinas.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de Etoricoxib fue evaluada en ensayos clínicos en 9.295 individuos, incluyendo 6.757 pacientes con artrosis, artritis reumatoide, lumbago crónico o espondilitis anquilosante (aproximadamente 600 pacientes con artrosis o artritis reumatoide fueron tratados durante un año o más).

En estudios clínicos, el perfil de reacciones adversas fue similar en pacientes con artrosis o artritis reumatoide tratados con Etoricoxib durante 1 año o más.

En un estudio clínico de artritis gotosa aguda, se administró a los pacientes Etoricoxib 120 mg una vez al día durante ocho días. El perfil de acontecimientos adversos en este estudio fue similar en términos generales al comunicado en los estudios combinados de artrosis, AR y lumbago crónico.

En un programa de seguridad cardiovascular de los datos agrupados de tres ensayos controlados con un comparador activo, 17.412 pacientes con artrosis o artritis reumatoide recibieron tratamiento con Etoricoxib (60 mg o 90 mg) durante un periodo medio de aproximadamente 18 meses.

En ensayos clínicos en dolor dental agudo postoperatorio en los que se incluyeron 614 pacientes tratados con Etoricoxib (90 mg o 120 mg), el perfil de acontecimientos adversos en estos ensayos fue generalmente similar al comunicado en los ensayos combinados de artrosis, AR y lumbago crónico.

Tabla de reacciones adversas

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

Sistema de clasificación de órganos	Reacciones adversas	Categoría de la frecuencia*
Infecciones e infestaciones	Osteítis alveolar	Frecuentes
	Gastroenteritis, infección respiratoria alta, infección del tracto urinario	Poco frecuentes
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia (principalmente asociada a sangrado gastrointestinal), leucopenia, trombocitopenia	Poco frecuentes
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad $\dagger$ β	Poco frecuentes
	Angioedema / reacciones anafilácticas / anafilactoides incluyendo shock $\dagger$	Raras 15

Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Edema / retención de líquidos	Frecuentes
	Apetito aumentado o disminuido, ganancia de peso	Poco frecuentes
Trastornos psiquiátricos	Ansiedad, depresión, disminución de la agudeza mental, alucinaciones‡	Poco frecuentes
	Confusión‡, inquietud‡	Raras
Trastornos del sistema nervioso	Mareo, cefalea	Frecuentes
	Disgeusia, insomnio, parestias / hipoestesia, somnolencia	Poco frecuentes
Trastornos oculares	Visión borrosa, conjuntivitis	Poco frecuentes
Trastornos del oído y del laberinto	Acúfenos, vértigo	Poco frecuentes
Trastornos cardiacos	Palpitaciones, arritmia‡	Frecuentes
	Fibrilación auricular, taquicardia‡, insuficiencia cardiaca congestiva, cambios inespecíficos en el ECG, angina de pecho‡, infarto de miocardio§	Poco frecuentes
Trastornos vasculares	Hipertensión	Frecuentes
	Rubefacción, accidente cerebrovascular§, accidente isquémico transitorio, crisis hipertensiva‡, vasculitis‡	Poco frecuentes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Broncoespasmo‡	Frecuentes
	Tos, disnea, epistaxis	Poco frecuentes
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal	Muy frecuentes
	Estreñimiento, flatulencia, gastritis, ardor de estómago / reflujo ácido, diarrea, dispepsia / malestar epigástrico, náuseas, vómitos, esofagitis, úlcera bucal	Frecuentes
	Distensión abdominal, cambio en el patrón del movimiento intestinal, boca seca, úlcera gastroduodenal, úlceras pépticas incluyendo perforación y sangrado gastrointestinal, síndrome del intestino irritable, pancreatitis‡	Poco frecuentes
Trastornos hepatobiliares	ALT elevada, AST elevada	Frecuentes
	Hepatitis‡	Raras
	Insuficiencia hepática‡, ictericia‡	Raras‡
	Equimosis	Frecuentes
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Edema facial, prurito, erupción, eritema‡, urticaria‡	Poco frecuentes
	Síndrome de Stevens-Johnson‡, necrólisis epidérmica tóxica‡, erupción fija medicamentosa‡	Raras‡
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Calambre / espasmo muscular, dolor musculoesquelético / rigidez musculoesquelética	Poco frecuentes
Trastornos renales y urinarios	Proteinuria, creatinina elevada en suero, fallo renal / insuficiencia renal‡	Poco frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia / fatiga, enfermedad tipo gripal	Frecuentes
Exploraciones	Dolor torácico	Poco frecuentes
	Nitrógeno ureico elevado en sangre	Poco frecuentes
Complementarias	Creatinfosfoquinasa aumentada, hiperpotasemia, ácido úrico aumentado	Poco frecuentes
	Sodio disminuido en sangre	Raras

* Categoría de la frecuencia: definida para cada experiencia adversa según la incidencia notificada en la base de datos de ensayos clínicos: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), Muy raras ($< 1/10.000$).

‡ Se identificó esta reacción adversa a través de la vigilancia tras la comercialización. Su frecuencia notificada se ha estimado en base a la frecuencia más alta observada entre los datos de los ensayos clínicos combinados por indicación y por dosis aprobada.

† La categoría de la frecuencia "Raras" se definió según la guía sobre el Resumen de las Características del Producto (RCP) (rev. 2, Sept 2009) en base a un límite superior estimado del 95% de intervalo de confianza para 0 acontecimientos dado el número de pacientes tratados con Acoxel en el análisis de los datos Fase III combinados por dosis e indicación (n=15.470).

‡ Hipersensibilidad incluye los términos "alergia", "alergia a medicamentos", "hipersensibilidad a fármaco", "hipersensibilidad", "hipersensibilidad NEOM", "reacción de hipersensibilidad" y "alergia no especificada".

§ Mediante el análisis de los estudios clínicos a largo plazo, controlados con placebo y con tratamiento activo, se ha asociado a los inhibidores selectivos de la COX-2 con un mayor riesgo de acontecimientos arteriales trombóticos graves, incluyendo infarto de miocardio e ictus. Según datos existentes, el aumento absoluto del riesgo para estos acontecimientos es poco probable que supere el 1% al año (poco frecuentes).

Se han comunicado las siguientes reacciones adversas graves asociadas con el uso de AINEs y no pueden ser excluidas para Etoricoxib: nefrotoxicidad incluyendo nefritis intersticial y síndrome nefrótico.

Interacciones:

Interacciones farmacodinámicas

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

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

Ácido Acetilsalicílico: En un estudio en sujetos sanos, en el estado estacionario, Etoricoxib 120 mg una vez al día no tuvo efecto sobre la actividad antiplaquetaria del Ácido Acetilsalicílico (81 mg una vez al día). Etoricoxib puede utilizarse concomitantemente con Ácido Acetilsalicílico a las dosis utilizadas para la profilaxis cardiovascular (dosis baja de Ácido Acetilsalicílico). Sin embargo, la administración concomitante de dosis bajas de

Ácido Acetilsalicílico con Etoricoxib puede dar lugar a un mayor número de úlceras gastrointestinales u otras complicaciones en comparación con el uso de Etoricoxib solo. No se recomienda la administración concomitante de Etoricoxib con dosis de Ácido Acetilsalicílico superiores a las de la profilaxis cardiovascular o con otros AINEs.

Ciclosporina y Tacrolimus: Aunque esta interacción no se ha estudiado con Etoricoxib, la administración conjunta de Ciclosporina o Tacrolimus con cualquier AINE puede aumentar el efecto nefrotóxico de Ciclosporina o Tacrolimus. Debe monitorizarse la función renal cuando Etoricoxib y cualquiera de estos fármacos se usan en combinación.

Interacciones farmacocinéticas

El efecto de Etoricoxib sobre la farmacocinética de otros fármacos.

Litio: Los AINEs disminuyen la excreción renal de Litio y por tanto aumentan los niveles plasmáticos de Litio. Puede ser necesario vigilar estrechamente el Litio sanguíneo y ajustar la dosis de Litio mientras se esté tomando la combinación y cuando se interrumpa el AINE.

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

Anticonceptivos orales: Etoricoxib 60 mg administrado concomitantemente con un anticonceptivo oral que contenía 35 microgramos de Etinilestradiol (EE) y 0,5 a 1 mg de Noretisterona durante 21 días aumentó el AUC_{0-24h} del estado estacionario del EE en un 37%. Etoricoxib 120 mg administrado con el mismo anticonceptivo oral, concomitantemente o separados por un intervalo de 12 horas, aumentó el AUC_{0-24h} del estado estacionario del EE del 50 al 60%. Debe considerarse este aumento en la concentración de EE cuando se elija un anticonceptivo oral para utilizar con Etoricoxib. Un aumento en la exposición de EE puede incrementar la incidencia de acontecimientos adversos asociados a anticonceptivos orales (p. ej., acontecimientos tromboembólicos venosos en mujeres de riesgo).

Terapia hormonal sustitutiva (THS): La administración de Etoricoxib 120 mg con terapia hormonal sustitutiva que contenía estrógenos conjugados (0,625 mg de Premarin) durante 28 días, aumentó el AUC_{0-24h} medio del estado estacionario de la estrona (41%), equilina (76%) y 17- β -estradiol (22%) no conjugados. No se ha estudiado el efecto de las dosis crónicas recomendadas de Etoricoxib (30, 60 y 90 mg). Los efectos de Etoricoxib 120 mg sobre la exposición (AUC_{0-24h}) a estos componentes estrogénicos de Premarin fue menos

de la mitad de la observada cuando Premarin se administró solo, y la dosis se aumentó de 0,625 a 1,25 mg. Se desconoce el significado clínico de estos aumentos y no se estudiaron dosis superiores de Premarin en combinación con Etoricoxib. Se deben tener en consideración estos aumentos de la concentración estrogénica al elegir terapia hormonal postmenopáusica para usar con Etoricoxib, porque el aumento en la exposición estrogénica podría aumentar el riesgo de acontecimientos adversos asociados a la terapia hormonal sustitutiva.

Prednisona/Prednisolona: en estudios de interacción farmacológica, Etoricoxib no tuvo efectos clínicamente importantes en la farmacocinética de Prednisona/Prednisolona.

Digoxina: Etoricoxib 120 mg administrado una vez al día durante 10 días a voluntarios sanos no alteró el AUC_{0-24h} plasmático del estado estacionario o la eliminación renal de Digoxina. Hubo un aumento en la C_{max} de Digoxina (aproximadamente del 33%). Este aumento no es generalmente importante para la mayoría de los pacientes. Sin embargo, Los pacientes con un alto riesgo de presentar toxicidad por Digoxina deben ser monitorizados cuando se administren concomitantemente Etoricoxib y Digoxina.

Efecto de Etoricoxib sobre fármacos metabolizados por sulfotransferasas

Etoricoxib es un inhibidor de la actividad de la sulfotransferasa humana, particularmente la SULT1E1, y se ha demostrado que aumenta las concentraciones séricas de etinilestradiol. Mientras que el conocimiento sobre los efectos de múltiples sulfotransferasas es actualmente limitado, y las consecuencias clínicas para muchos fármacos todavía están siendo investigadas, puede ser prudente tener precaución cuando se administre Etoricoxib concomitantemente con otros fármacos que sean metabolizados principalmente por sulfotransferasas humanas (p. ej., Salbutamol oral y Minoxidil).

Efecto de Etoricoxib sobre fármacos metabolizados por isoenzimas del CYP

Según los estudios *in vitro*, no cabe esperar que Etoricoxib inhiba los citocromos P450 (CYP) 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 o 3A4. En un estudio en sujetos sanos, la administración diaria de Etoricoxib 120 mg no alteró la actividad del CYP3A4 hepático, determinada por la prueba del aliento con Eritromicina.

Efectos de otros fármacos sobre la farmacocinética de Etoricoxib

La vía principal del metabolismo de Etoricoxib es dependiente de las enzimas CYP. El CYP3A4 parece contribuir al metabolismo de Etoricoxib *in vivo*. Los estudios *in vitro* indican que el CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2 y CYP2C19 también pueden catalizar la principal vía metabólica, pero, cuantitativamente, sus funciones no se han estudiado *in vivo*.

Ketoconazol: Ketoconazol, un inhibidor potente del CYP3A4, administrado a voluntarios sanos, a dosis de 400 mg una vez al día durante 11 días, no tuvo ningún efecto clínicamente importante en la farmacocinética de la dosis única de 60 mg de Etoricoxib (aumento del AUC del 43%).

Rifampicina: La administración conjunta de Etoricoxib con Rifampicina, un inductor potente de las enzimas del CYP, produjo una disminución del 65% en las concentraciones plasmáticas de Etoricoxib. Esta interacción podría producir la reaparición de los síntomas cuando Etoricoxib se administra conjuntamente con Rifampicina. Mientras que esta información podría sugerir un aumento de la dosis, no se han estudiado dosis de Etoricoxib superiores a las mencionadas para cada indicación en combinación con Rifampicina, y por tanto no se recomiendan.

Vía de administración: Oral

Dosificación y grupo etario:

Etoricoxib se administra por vía oral. Etoricoxib puede tomarse con o sin alimentos. Etoricoxib debe ser administrado por el periodo más corto de duración y con la más baja dosis diaria efectiva.

Osteoartritis

La dosis recomendada es 30 mg una vez al día. En algunos pacientes con insuficiente alivio de los síntomas, incrementar la dosis a 60 mg una vez al día puede aumentar la eficacia. En ausencia de un aumento en el beneficio terapéutico, deben considerarse otras opciones terapéuticas.

Artritis reumatoidea

La dosis recomendada es de 60 mg o 90 mg una vez al día. La dosis mínima efectiva diaria es 60 mg una vez al día. En algunos pacientes, 90 mg una vez al día puede proporcionar un mayor beneficio terapéutico.

Espondilitis anquilosante

La dosis recomendada es 60 mg o 90 mg una vez al día. La dosis mínima efectiva diaria es 60 mg una vez al día. En algunos pacientes, 90 mg una vez al día puede proporcionar un mayor beneficio terapéutico.

Dolor agudo

Para condiciones de dolor agudo, la dosis recomendada es 90 mg o 120 mg una vez al día. Etoricoxib debe ser usado solamente para el periodo sintomático agudo hasta un máximo de 8 días.

Artritis gotosa aguda

La dosis recomendada es 120 mg una vez al día

Dismenorrea primaria

La dosis recomendada es 120 mg una vez al día.

Dolor dental postoperatorio

La dosis recomendada es 90 mg una vez al día.

Dolor ginecológico postoperatorio

La dosis recomendada 90 mg una vez al día. La dosis inicial debe ser administrada poco antes de la cirugía. La dosis puede ser incrementada a un máximo de 120 mg una vez al día.

Las dosis mayores a las recomendadas para cada indicación no han demostrado tener mayor eficacia o no han sido estudiadas. Por lo tanto:

- La dosis para Osteoartritis no debe exceder los 60 mg diarios.
- La dosis para Artritis Reumatoidea no debe exceder los 90 mg diarios.
- La dosis para Espondilitis anquilosante no debe exceder los 90 mg diarios.
- La dosis para Dolor agudo no debe exceder los 120 mg diarios.
- La dosis para Dolor agudo y dismenorrea primaria no debe exceder los 120 mg diarios
- La dosis para Dolor agudo postoperatorio por cirugía dental no debe exceder los 90 mg diarios.
- La dosis para Dolor agudo postoperatorio por cirugía ginecológica no debe exceder los 120 mg diarios.

Ya que el riesgo cardiovascular de los inhibidores selectivos de la COX-2 puede aumentar con la dosis y la duración del tratamiento, debe usarse la menor duración posible y la menor dosis diaria efectiva. La necesidad de alivio sintomático del paciente y la respuesta a la terapia deben ser reevaluados periódicamente.

Edad avanzada, sexo, raza

No es necesario hacer ajuste de la dosis de Etoricoxib en pacientes de edad avanzada, ni basado en sexo o raza.

Insuficiencia hepática

En los pacientes con insuficiencia hepática leve (puntuación de Child-Pugh de 5-6) no se debe exceder la dosis de 60 mg una vez al día. En los pacientes con insuficiencia hepática moderada (puntuación de Child-Pugh de 7-9) se debe disminuir la dosis; no se debe exceder una dosis de 60 mg un día sí otro no. No hay datos clínicos ni farmacocinéticos en pacientes con insuficiencia hepática severa (puntuación de Child-Pugh >9), por lo tanto, su uso está contraindicado en estos pacientes.

Insuficiencia renal

El uso de Etoricoxib está contraindicado en pacientes con enfermedad renal avanzada (depuración de creatinina <30 mL/min). No es necesario hacer ningún ajuste de la dosis en los pacientes con grados menores de insuficiencia renal (depuración de creatinina ≥30 mL/min.).

Población pediátrica

Etoricoxib está contraindicado en niños y adolescentes menores de 18 años de edad.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 5.2.0.0.N10

ATC	PRINCIPIO ACTIVO	FORMA FARMACÉUTICA	CONCENTRACIÓN
M01AH05	ETORICOXIB	CÁPSULA DURA	60 mg
M01AH05	ETORICOXIB	CÁPSULA DURA	90 mg
M01AH05	ETORICOXIB	CÁPSULA DURA	120 mg

3.1.6 Evaluación farmacológica de nueva concentración

3.1.6.1 EVRYSDI® TABLETAS 5MG

Expediente : 20299585
Radicado : 20241341730
Fecha : 31/12/2024
Interesado : PRODUCTOS ROCHE S.A.

Composición: Cada tableta contiene risdiplam 5mg

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Risdiplam está indicado para iniciar tratamiento a pacientes con atrofia muscular espinal 5q confirmada con diagnóstico genético con 2 o más copias del gen SMN2 y con valoración de estado funcional motor con base en escala validada: o tipo 1 o tipo 2 y 3 en pacientes hasta los 25 años de edad.

No hay información disponible sobre la eficacia de este medicamento a largo plazo. En todos los casos se debe revisar periódicamente, de manera individualizada, la necesidad de continuar con el tratamiento con base en la aplicación de escalas validadas de función motora acordes con el estado clínico del paciente.

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 concentración con fines de obtención de registro sanitario
- Información para prescribir Versión 13.0, allegado mediante radicado No. 20241341730

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20241341730 se solicita evaluación farmacológica de nueva concentración con fines de obtención de registro sanitario para risdiplam tabletas por 5 mg (Evrysdi®); así mismo solicita aprobación de información para prescribir Versión 13.0 y plan de gestión de riesgo, allegados mediante Radicado No. 20241341730.

La indicación aprobada para el medicamento es *“... iniciar tratamiento a pacientes con atrofia muscular espinal 5q confirmada con diagnóstico genético con 2 o más copias del gen SMN2 y con valoración de estado funcional motor con base en escala validada: o tipo 1 o tipo 2 y 3 en pacientes hasta los 25 años de edad. No hay información disponible sobre la eficacia de este medicamento a largo plazo. En todos los casos se debe revisar periódicamente, de manera individualizada, la necesidad de continuar con el tratamiento con base en la aplicación de escalas validadas de función motora acordes con el estado clínico del paciente”*.

El interesado justifica la nueva forma farmacéutica con el argumento que la solución oral disponible es adecuada para proporcionar la dosis adecuada según peso en niños con menos de 20 kg, pero que para quienes tienen peso superior la dosis es la misma y que la tableta de 5 mg es una opción que puede facilitar la administración en estos pacientes y, por tanto, mejorar la adherencia.

Como soporte presenta el estudio NCT04718181 (BP42066, *Risdiplam - A Phase I, Open-Label, Multi-Period Crossover Study to Investigate the Safety, Food Effect, Bioavailability and Bioequivalence of Oral Doses of Two Different Formulations in Healthy Subjects*) que incluyó 72 sujetos sanos y concluye bioequivalencia de las dos presentaciones (solución oral y tableta).

La Sala recomienda aprobar la nueva forma farmacéutica del producto de la referencia con la siguiente información:

Composición: Cada tableta contiene risdiplam 5 mg

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Risdiplam está indicado para iniciar tratamiento a pacientes con atrofia muscular espinal 5q confirmada con diagnóstico genético con 2 o más copias del gen SMN2 y con valoración de estado funcional motor con base en escala validada: o tipo 1 o tipo 2 y 3 en pacientes hasta los 25 años de edad.

No hay información disponible sobre la eficacia de este medicamento a largo plazo. En todos los casos se debe revisar periódicamente, de manera individualizada, la necesidad de continuar con el tratamiento con base en la aplicación de escalas validadas de función motora acordes con el estado clínico del paciente.

Contraindicaciones:

Evrysdi está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al risdiplam o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Toxicidad embriofetal

Se ha observado toxicidad embriofetal en estudios en animales. Se debe informar de los riesgos a los pacientes con capacidad de procrear, que deben usar métodos anticonceptivos sumamente eficaces durante el tratamiento y durante al menos 1 mes después de la última dosis de Evrysdi en el caso de las mujeres y durante al menos 4 meses después de la última dosis de Evrysdi en el caso de los varones.

Posibles efectos sobre la fecundidad masculina

Debido a los efectos reversibles de Evrysdi sobre la fecundidad masculina, según las observaciones realizadas en estudios en animales, los pacientes varones no deben donar esperma mientras reciban el tratamiento ni durante los 4 meses posteriores a la última dosis de Evrysdi.

Abuso y dependencia del fármaco

Evrysdi no tiene capacidad de causar abuso o dependencia.

Capacidad para conducir y utilizar máquinas

Evrysdi no influye en la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Reacciones adversas:

Ensayos clínicos

Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad de Evrysdi se basa en cuatro ensayos clínicos: FIREFISH, SUNFISH, JEWELFISH y RAINBOWFISH.

El estudio FIREFISH es un estudio sin enmascaramiento, de dos partes, en el que se incluyó a 62 pacientes con AME de inicio infantil de 2,2-6,9 meses de edad. La mediana de la duración de la exposición fue de 27,8 meses (intervalo: 0,6-46,5 meses). Las reacciones adversas observadas en ensayos clínicos en pacientes con AME de inicio infantil que se presentan en la tabla 2 se basan en el análisis combinado de pacientes de las partes 1 y 2 del estudio FIREFISH. Las reacciones adversas se definen como aquellos eventos adversos que se producen en $\geq 5\%$ de los pacientes y cuya asociación causal con Evrysdi es posible.

El estudio SUNFISH es un estudio de dos partes realizado en pacientes con AME de inicio tardío de 2-25 años de edad. Las reacciones adversas observadas en ensayos clínicos de pacientes con AME de inicio tardío que se incluyen en la tabla 3 se basan en la parte 2 del

estudio SUNFISH ($n = 180$), la porción aleatorizada, con enmascaramiento doble, comparativa con placebo y con una duración del seguimiento de al menos 12 meses. Las reacciones adversas se definen como aquellos eventos adversos que se producen en $\geq 5\%$ de los pacientes tratados con Evrysdi que ocurrieron con una frecuencia $\geq 5\%$ mayor o al menos con una frecuencia 2 veces mayor que en los pacientes del grupo comparativo con placebo y cuya asociación causal con Evrysdi es posible.

Tabla 2 Resumen de las reacciones adversas en pacientes con AME de inicio infantil observadas en el estudio FIREFISH (partes 1 y 2)

Categoría del MedDRA de órgano, aparato o sistema afectado	Reacción adversa	Incidencia $N = 62$ n (%)	Número de eventos/ 100 años-paciente Exposición total en años- paciente: 142,4	Categoría de frecuencia
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	12 (19,4)	9,8	Muy frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción*	18 (29,0)	16,2	Muy frecuente

* Incluye los términos de dermatitis, dermatitis acneiforme, dermatitis alérgica, eritema, foliculitis, erupción, erupción eritematosa, erupción maculopapulosa y erupción papulosa.

Tabla 3 Resumen de las reacciones adversas en pacientes con AME de inicio tardío observadas en la parte 2 del estudio FIREFISH

Categoría del MedDRA de órgano, aparato o sistema afectado	Reacción adversa	Evrysdi $N = 120$ n (%)	Placebo $N = 60$ n (%)	Categoría de frecuencia
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	20 (16,7)	5 (8,3)	Muy frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción*	20 (16,7)	1 (1,7)	Muy frecuente

* Incluye los términos de erupción, erupción maculopapulosa, eritema, dermatitis alérgica, erupción eritematosa, foliculitis, erupción papulosa.

Las reacciones adversas de diarrea y erupción se produjeron sin que hubiera un momento o un patrón clínico identificables y se resolvieron a pesar del tratamiento en curso con Evrysdi en pacientes con AME de inicio infantil y con AME de inicio tardío. Estos eventos no son indicativos del efecto sobre tejidos epiteliales observado en estudios en animales.

El estudio RAINBOWFISH es un estudio sin enmascaramiento de un solo grupo en el que se había incluido a 26 pacientes con AME presintomática que tenían de 16 a 41 días de edad al administrar la primera dosis. En el análisis principal, la mediana de la duración de la exposición fue de 20,4 meses (intervalo: 10,6-41,9 meses). El perfil de seguridad de Evrysdi en los pacientes presintomáticos del estudio RAINBOWFISH concuerda con el perfil de seguridad de los pacientes con AME sintomática tratados con Evrysdi en ensayos clínicos.

Perfil de seguridad en pacientes tratados anteriormente con otros tratamientos modificadores de la AME

Según el análisis principal del estudio JEWELFISH, el perfil de seguridad de Evrysdi en pacientes con tratamiento previo que recibieron Evrysdi durante un máximo de 59 meses (incluidos los que previamente siguieron tratamiento con nusinersén [n = 76] o con onasemnogén abeparvovec [n = 14]) concuerda con el perfil de seguridad observado en pacientes con AME que no habían recibido anteriormente tratamiento y fueron tratados con Evrysdi en los estudios FIREFISH (partes 1 y 2) y SUNFISH (partes 1 y 2) y RAINBOWFISH.

Experiencia poscomercialización

Se ha identificado la siguiente reacción adversa en la experiencia poscomercialización con Evrysdi (tabla 4). La reacción adversa se enumera según la categoría del MedDRA de órgano, aparato o sistema afectado.

Tabla 4 Reacciones adversas registradas en la experiencia poscomercialización

Categoría del MedDRA de órgano, aparato o sistema afectado	Reacción adversa	Categoría de frecuencia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Vasculitis cutánea ¹	Desconocida

¹ No se pudo estimar la tasa de incidencia ni la categoría de frecuencia considerando los datos disponibles.

La vasculitis cutánea se identificó durante la experiencia poscomercialización. Los síntomas remitieron tras la retirada permanente de Evrysdi.

Interacciones:

El risdiplam se metaboliza principalmente por la flavomonooxigenasa 1 y 3 (FMO1 y FMO3), y también por las enzimas del sistema del citocromo P450 (CYP) 1A1, 2J2, 3A4 y 3A7. El risdiplam no es un sustrato de la proteína de multirresistencia a fármacos 1 (MDR1) humana.

Efectos de otros medicamentos sobre Evrysdi

La administración concomitante de itraconazol, un inhibidor potente de la CYP3A, en dosis de 200 mg dos veces al día, junto con una dosis única de 6 mg de risdiplam por vía oral, no mostró un efecto de trascendencia clínica en la farmacocinética del risdiplam (aumento del 11% del área bajo la curva de concentración en función del tiempo [ABC] y disminución del 9% de la concentración máxima [C_{máx}]). No es necesario ajustar la dosis cuando se administre Evrysdi junto con un inhibidor de la CYP3A.

No se prevé que se produzcan interacciones farmacológicas a través de la vía de la FMO1 y la FMO3.

Efectos de Evrysdi sobre otros medicamentos

In vitro, el risdiplam y su principal metabolito circulante, M1, no indujeron a las enzimas del CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 o 3A4. *In vitro*, el risdiplam y M1 no inhibían (inhibición

reversible o dependiente del tiempo) a ninguna de las enzimas del CYP analizadas (CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6), con la excepción de la CYP3A.

Evrysdi es un inhibidor débil de la CYP3A. En sujetos adultos sanos, la administración de Evrysdi una vez al día durante 2 semanas aumentó ligeramente la exposición al midazolam, un sustrato marcador de la CYP3A (11% de aumento del ABC; 16% de disminución de la C_{máx}). No se considera que el grado de interacción sea de trascendencia clínica, por lo que no es necesario ajustar la dosis si se administran sustratos de la CYP3A. Según el modelo farmacocinético de base fisiológica (FCBF), se espera que la magnitud del efecto sea similar en los niños y en lactantes de incluso 2 meses de edad.

En estudios *in vitro* se ha demostrado que el risdiplam y su metabolito principal no son inhibidores importantes de la MDR1 humana, el polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP)1B1, el OATP1B3 ni los transportadores de aniones orgánicos 1 y 3 (OAT1 y OAT3). Sin embargo, el risdiplam y su metabolito son inhibidores *in vitro* del transportador de cationes orgánicos 2 (OCT2) humano y de los transportadores de expulsión de toxinas y múltiples fármacos (MATE)1 y MATE2-K. A concentraciones terapéuticas del fármaco, no se prevé ninguna interacción con sustratos del OCT2.

Según datos de estudios *in vitro*, Evrysdi puede aumentar las concentraciones plasmáticas de fármacos que se eliminan a través de MATE1 o MATE2-K. Se desconoce la trascendencia clínica de la administración concomitante con sustratos de MATE1 o MATE2-K.

Poblaciones especiales:

Mujeres y hombres con capacidad de procrear

Fecundidad

Pacientes de sexo masculino

Según datos preclínicos, la fecundidad masculina puede verse comprometida durante el tratamiento con Evrysdi. En órganos reproductores de ratas y monos se ha observado una degeneración de los espermatozoides y una disminución de la cifra de espermatozoides. Los efectos sobre los espermatozoides son reversibles tras la retirada del risdiplam. Antes de iniciar el tratamiento con Evrysdi, se deben comentar las estrategias de conservación de la fecundidad con los pacientes varones que reciban Evrysdi. Los pacientes varones pueden plantearse conservar su esperma antes de comenzar el tratamiento o tras un periodo sin tratamiento de al menos 4 meses. Los pacientes varones que quieran ser padres deben suspender el tratamiento con Evrysdi durante 4 meses como mínimo. Se puede reanudar el tratamiento después de la concepción.

Pacientes de sexo femenino

Considerando los datos preclínicos, no se prevé que Evrysdi afecte a la fecundidad femenina.

Pruebas de embarazo

Antes de comenzar el tratamiento con Evrysdi se debe comprobar si las mujeres con capacidad de procrear están o no embarazadas. Se debe advertir claramente a las mujeres embarazadas del riesgo para el feto.

Anticoncepción

Los pacientes de ambos sexos con capacidad de procrear deben observar los siguientes requisitos relativos a la anticoncepción:

- Los pacientes de sexo femenino con capacidad de procrear deben usar métodos anticonceptivos sumamente eficaces durante el tratamiento con Evrysdi y durante al menos 1 mes después de la última dosis.
- Los pacientes de sexo masculino y sus parejas de sexo femenino con capacidad de procrear deben usar métodos anticonceptivos sumamente eficaces durante el tratamiento con Evrysdi y durante al menos 4 meses después de la última dosis del paciente varón.

Embarazo

No hay datos clínicos sobre el uso de Evrysdi en mujeres embarazadas. Se ha demostrado que el risdiplam es embriotóxico, fetotóxico y teratógeno en animales. Según los resultados de estudios en animales, el risdiplam atraviesa la barrera placentaria y puede causar daño fetal.

Evrysdi no debe administrarse durante el embarazo a no ser que el beneficio para la madre justifique los riesgos para el feto. Si es necesario tratar con Evrysdi a una mujer embarazada, se le debe advertir claramente del riesgo para el feto.

No se ha determinado la seguridad del uso de Evrysdi durante el parto.

Lactancia

Se desconoce si Evrysdi se excreta en la leche humana. En estudios realizados en ratas se ha demostrado que el risdiplam se excreta en la leche. Se desconoce si puede perjudicar al lactante amamantado, por lo que se debe tomar una decisión junto con el médico que atiende a la paciente. Se recomienda no amamantar durante el tratamiento con Evrysdi.

Uso en geriatría

La farmacocinética y la seguridad de Evrysdi se han estudiado en sujetos de hasta 69 años sin AME. Evrysdi no se ha estudiado en pacientes con AME mayores de 60 años.

Disfunción renal

No se han estudiado la seguridad ni la eficacia de Evrysdi en pacientes con disfunción renal. No se prevé que sea necesario modificar la dosis en los pacientes con disfunción renal.

Disfunción hepática

Se evaluaron la farmacocinética, la seguridad y la tolerabilidad de una dosis única de 5 mg de risdiplam en sujetos con disfunción hepática leve o moderada en un estudio clínico

específico. La disfunción hepática leve o moderada no influyó en la farmacocinética del risdiplam. Por tanto, no es necesario ajustar la dosis en pacientes con disfunción hepática leve o moderada. Evrysdi no se ha estudiado en pacientes con disfunción hepática grave.

Vía de administración: Oral

Dosificación y grupo etario:

Instrucciones generales

El tratamiento de la AME debe iniciarse en cuanto sea posible después del diagnóstico.

Evrysdi se toma por vía oral, una vez al día, aproximadamente a la misma hora todos los días, con o sin alimentos.

La dosis única diaria de Evrysdi recomendada para los pacientes con AME se determina en función de la edad y del peso corporal (v. tabla 1).

Evrysdi comprimidos recubiertos

Los comprimidos recubiertos de Evrysdi están disponibles para los pacientes a los que se les hayaprescrito la dosis de 5 mg.

Tabla 1 Esquema posológico por edad y peso corporal

<i>Edad^a y peso corporal</i>	<i>Dosis diaria recomendada</i>	<i>Forma farmacéutica</i>
<2 meses	0,15 mg/kg	Polvo para solución oral
De 2 meses a <2 años	0,20 mg/kg	
≥2 años (<20 kg)	0,25 mg/kg	
≥2 años (≥20 kg)	5 mg	Polvo para solución oral o comprimido recubierto

^a Basada en la edad corregida para los lactantes prematuros.

Las modificaciones de la dosis deben hacerse bajo la supervisión de un profesional sanitario. No se ha estudiado el tratamiento con una dosis diaria superior a 5 mg. Se dispone de datos limitados posteriores a la autorización de comercialización obtenidos en lactantes menores de 16 días.

Método de administración

Antes de administrar la primera dosis, se recomienda que un profesional sanitario indique al paciente o al cuidador cómo se debe preparar la dosis diaria prescrita.

Evrysdi comprimidos recubiertos

Los comprimidos recubiertos de Evrysdi se deben tragar enteros con agua o dispersarse en una pequeña cantidad de agua embotellada a temperatura ambiente. No se deben masticar, cortar ni triturar los comprimidos.

Si el comprimido recubierto de Evrysdi se dispersa en agua embotellada, se debe tomar inmediatamente. Los comprimidos recubiertos de Evrysdi no se deben dispersar en ningún otro líquido que no sea agua en botella. Se debe desechar la dispersión preparada si no se utiliza en los 10 minutos siguientes a la adición del agua. No se debe exponer la dispersión preparada a la luz solar.

Si la dispersión preparada se derrama o entra en contacto con la piel, se debe lavar la zona con agua y jabón.

Los comprimidos recubiertos de Evrysdi no se deben administrar a través de sonda nasogástrica o de gastrostomía. Si es necesaria la administración a través de una sonda nasogástrica o de gastrostomía, se debe utilizar Evrysdi polvo para solución oral.

Dosis diferidas u omitidas

Evrysdi se toma por vía oral una vez al día, aproximadamente a la misma hora todos los días. Si se omite una dosis de Evrysdi, se debe administrar cuanto antes siempre que sea dentro de las 6 horas siguientes a la programada para la dosis. En caso contrario, se saltará la dosis omitida y al día siguiente se tomará la dosis siguiente a la hora habitualmente programada.

Si el paciente no traga toda la dosis o vomita después de tomar una dosis de Evrysdi, no se debe administrar otra dosis para compensar la dosis incompleta. Se esperará hasta el día siguiente para administrar la dosis siguiente a la hora habitualmente programada.

Pautas posológicas especiales:

Uso en pediatría:

Todavía no se han determinado la seguridad ni la eficacia de Evrysdi en pacientes pediátricos menores de 16 días en ensayos clínicos. Se dispone de datos limitados de seguridad obtenidos en el contexto de la experiencia poscomercialización en pacientes menores de 16 días tratados con Evrysdi a la dosis recomendada. No se han determinado la seguridad ni la eficacia de Evrysdi en lactantes prematuros antes de alcanzar la edad corregida de 16 días.

Uso en geriatría:

La farmacocinética y la seguridad de Evrysdi se han evaluado en sujetos de hasta 69 años sin AME. Evrysdi no se ha estudiado en pacientes con AME mayores de 60 años.

Disfunción renal:

No se han estudiado la seguridad ni la eficacia de Evrysdi en pacientes con disfunción renal. No se prevé que sea necesario ajustar la dosis en pacientes con disfunción renal.

Disfunción hepática:

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con disfunción hepática leve o moderada. Evrysdi no se ha estudiado en pacientes con disfunción hepática grave.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 8.2.7.0.N200

ATC	PRINCIPIO ACTIVO	FORMA FARMACÉUTICA	CONCENTRACIÓN
M09AX10	RISDIPLAM	TABLETA RECUBIERTA	5 mg

Finalmente, la Sala recomienda aprobar información para prescribir Versión 13.0, allegado mediante Radicado No. 20241341730

3.1.13 Unificaciones

3.1.13.1 CLONIXINATO DE LISINA

Expediente : 20190142
 Radicado : 20201184507
 Fecha : 08/10/2020
 Interesado : LABORATORIOS SIEGFRIED S.A.S. / Grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora / Grupo Registros Sanitarios de Síntesis Química

Composición: Cada tableta recubierta contiene 125 mg de clonixinato de lisina

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Solicitud: El Grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, conceptuar sobre la información farmacológica para el producto clonixinato de lisina 125 mg.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora indica que, la presente unificación aplica para todos los productos con el principio activo clonixinato de lisina, en la siguiente concentración y forma farmacéutica:

Composición: Cada tableta contiene 125 mg de clonixinato de lisina

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Alivio sintomático del dolor de intensidad leve a moderada en adultos.

Contraindicaciones:

- **Hipersensibilidad al clonixinato de lisina o a alguno de los excipientes.**

- Trastornos hematopoyéticos.
- Hipertiroidismo
- Fase aguda de recuperación del IAM, arritmias, bloqueos o alteraciones de la conducción, insuficiencia cardíaca congestiva.
- Uso concomitante con inhibidores de la MAO o dentro de los 14 días siguientes a su suspensión.
- Pacientes con úlcera péptica activa.
- Pacientes con insuficiencia renal severa.
- Pacientes con mayor tendencia a padecer hemorragias digestivas.
- Antecedentes de broncoespasmo, pólipos nasales, angioedema o urticaria ocasionados por el ácido acetil salicílico u otros AINEs.
- Postoperatorio de bypass coronario.
- Niños menores de 12 años.
- Mujeres embarazadas o en periodo de lactancia.

Advertencias y precauciones:

Debe tomarse especial precaución cuando el clonixinato de lisina se administra a:

- Pacientes con antecedentes de alteración gastrointestinal, úlceras pépticas o enfermedad inflamatoria del intestino, especialmente si utilizan dosis altas de clonixinato de lisina (500 mg al día).
- Pacientes con antecedentes de hipersensibilidad previa a antiinflamatorios no esteroideos, antecedentes de ataques de asma, así como erupciones cutáneas o rinitis agudas.

Aunque no se ha descrito ningún caso durante la administración de clonixinato de lisina, por ser este fármaco un AINEs, se recomienda tomar especial precaución en caso de:

- Pacientes con función renal alterada en tratamiento con AINEs, ya que pueden empeorar como consecuencia de la inhibición de la síntesis de prostaglandinas. En pacientes considerados de riesgo (insuficientes cardíacos, cirrosis, enfermedad renal crónica, deshidratación y ancianos) se deberían realizar controles periódicos de la creatinina sérica y de su aclaramiento.
- Pacientes con insuficiencia cardíaca. Deberán tomar los AINEs con precaución ya que la inhibición (aunque parcial) de la producción de prostaglandinas puede empeorar la enfermedad.
- Pacientes con alteración de la función hepática, ya que los AINEs podrían dar lugar a una ligera y transitoria elevación de los niveles plasmáticos de las transaminasas o de otros parámetros de la función hepática.
- Este medicamento no va dirigido a menores de 18 años.
- El uso del clonixinato de lisina puede disminuir la fertilidad femenina y no se recomienda su uso en mujeres que intenten quedarse embarazadas. En mujeres que tengan dificultad para concebir o que se encuentren en fase de investigación de infertilidad, se debe considerar la suspensión del tratamiento con clonixinato de lisina.

- **Pacientes con retención urinaria y/o glaucoma debe usarse con precaución en pacientes con antecedentes de retención urinaria, glaucoma de ángulo cerrado, aumento de la presión intraocular y en pacientes que toman medicamentos anticolinérgicos.**
- **Elevación de las transaminasas se ha descrito que ocasionalmente durante el tratamiento se produce una elevación de los niveles plasmáticos de las transaminasas o de otros parámetros de la función hepática. En la mayoría de los casos el aumento sobre los niveles normales es pequeño y transitorio.**
- **No se recomienda el uso de este producto por más de 2 semanas.**

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo:

Los estudios en animales no han registrado teratogenicidad.

No debe utilizarse clonixinato de lisina durante el primer y el segundo trimestre.

Clonixinato de lisina está contraindicado durante el tercer trimestre.

Lactancia:

El clonixinato de lisina se excreta por la leche materna por lo que no se recomienda la administración de este fármaco durante la lactancia.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se dispone de datos en los que clonixinato de lisina afecte desfavorablemente la capacidad de conducir o utilizar maquinaria. Sin embargo, en este aspecto, los pacientes deben ser conscientes de la posible presentación de mareo.

Vía de administración: Oral

Dosificación y grupo etario:

Posología:

Adultos (mayores 18 años):

125 mg a 250 mg (1 ó 2 comprimidos), hasta cuatro veces por día, según la intensidad del dolor, con un máximo de 6 comprimidos al día (750 mg por día de clonixinato de lisina).

Insuficiencia renal e insuficiencia hepática:

Como sucede con todos los antiinflamatorios, se tiene que administrar con precaución a los pacientes que padecen insuficiencia renal o hepática.

Pacientes mayores de 65 años:

Como sucede con todos los antiinflamatorios, se tiene que administrar con precaución a los pacientes de edad de avanzada, ya que, en los mismos, puede existir alteración de la función renal, hepática o cardiovascular.

Los comprimidos deben ingerirse enteros, sin partarlos ni masticarlos, acompañados de un vaso de líquido, preferiblemente agua y preferentemente con las comidas.

La duración del tratamiento depende del tipo de dolor, intensidad y de la evolución de la enfermedad. Si el dolor se mantiene más de 10 días deberá evaluarse la situación clínica.

No se recomienda el uso de este producto por más de 2 semanas.

Interacciones:

- **Ticlopidina, heparina, administrados por vía sistémica y trombolíticos:** mayor riesgo de hemorragia. Si la administración concomitante es inevitable, se efectuarán controles estrictos de la coagulación sanguínea, ajustando las dosis de los medicamentos que la modifican de acuerdo con los resultados. Se ha demostrado que el clonixinato de lisina administrado en dosis terapéutica no afecta la farmacocinética y la actividad anticoagulante del fenprocumon.
- **Fármacos antihipertensivos (por ejemplo beta-bloqueantes, inhibidores de la ECA, vasodilatadores, diuréticos):** se ha comunicado una disminución de la eficacia hipertensiva por inhibición de las prostaglandinas vasodilatadoras durante el tratamiento simultáneo con AINEs.
- **Fármacos diuréticos:** en los pacientes deshidratados, el tratamiento con AINEs aumenta el riesgo potencial de insuficiencia renal aguda. En caso de tratamiento concomitante con clonixinato de lisina y diuréticos, se deberá hidratar adecuadamente a los pacientes y controlar la función renal antes de comenzar el mismo.
- **Sales de litio:** Los AINEs en general aumentan los niveles plasmáticos de litio. Se controlará la concentración plasmática de litio al comenzar, modificar o suspender la administración de clonixinato de lisina.
- **Glucocorticoides, otros antiinflamatorios no esteroideos (incluyendo ácido acetilsalicílico) y alcohol:** aumento del riesgo de úlcera gastroduodenal y hemorragias por acción sinérgica.
- **Metotrexato:** aunque no se ha descrito caso alguno durante la terapia con clonixinato de lisina, existen estudios con otros AINEs (ibuprofeno, fubiprofeno, ketoprofeno, naproxeno, piroxicam) en los que se ha registrado posible acumulación de ambos fármacos con potenciación de la toxicidad, por competitividad por el mecanismo de excreción renal.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas del tratamiento con clonixino lisina son, en general, raras.

Estas se presentan agrupadas según su frecuencia (muy frecuentes: $>1/10$; frecuentes: $>1/100$, $<1/10$; poco frecuentes: $>1/1.000$, $<1/100$; raras: $>1/10.000$, $<1/1.000$, muy raras: $<1/10.000$) y según la clasificación de órganos y sistemas:

Sistema/Órgano	Muy frecuentes ($\geq 1/10$)	Frecuentes ($> 1/100$, a $< 1/10$)	Poco frecuentes ($> 1/1.000$, a $< 1/100$)	Raras ($> 1/10.000$, a $< 1/1.000$)	Muy raras ($< 1/10.000$)
General		Síncope, malestar			
Cardiovascular		Taquicardia, arritmia, vasodilatación, palpitación, hipotensión.			alteraciones hematológicas (agranulocitosis, anemia aplásica, trombocitopenia, anemia hemolítica).
Digestivo		Vómitos, anorexia, diarrea, dolor gastrointestinal, gastritis, sed, flatulencia, edema de la lengua, función hepática anormal y casos raros de hepatitis, ictericia y colestasis, acidez gástrica (que desaparecen habitualmente sin necesidad de suprimir el tratamiento) y un mínimo sangrado intestinal.		gastritis, hematesis.	
Inmunológico		Anafilaxia, angioedema, prurito, edema facial, urticaria, erupción			
Musculoesquelético		Debilidad local			

Sistema nervioso y psiquiátrico		Convulsiones, ataxia, vértigo, disartria temblores hipertonia, convulsiones espasmos musculares, desorientación insomnio, estado de ánimo deprimido, sensaciones anormales, ansiedad, agitación, psicosis, pensamiento anormal y sueño, alucinaciones, emoción, parestesia diplopía			vértigos.
Piel		Sudoración			reacciones de hipersensibilidad (alergia), con rash cutáneo y prurito, eccema maculopapular, y alteraciones de la piel.
Órganos de los sentidos		Ageusia, tinnitus			
Urogenital		frecuencia y/o retención urinaria			
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:					broncoespasmo y disnea.
Otros trastornos					insomnio, sofocación, temblor, faringitis, fiebre, cansancio y falta de apetito.

Sobredosis:

Bajo la posología recomendada no es frecuente la aparición de intoxicación, tal intoxicación podría ocurrir en casos de sobredosificación accidental.

En la sintomatología de sobredosificación pueden aparecer trastornos a nivel del sistema nervioso central, como cefalea, vértigo, temblor, así como dolor abdominal, náuseas y vómitos.

En caso de ingestión masiva accidental, efectúese lavado de estómago y tratamiento sintomático.

No existe un antídoto específico. Deben seguirse las medidas terapéuticas de una intoxicación por vía oral: lavado gástrico con carbón activado. En estas circunstancias, el paciente debe ser observado (control de las funciones vitales) y tratado de acuerdo con la sintomatología observada.

Condición de venta: Con fórmula médica

Norma farmacológica: 19.4.0.0.N10

3.3 CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS

3.3.1 DARUNAVIR

Radicado : 20181267718
Fecha : 27/12/2018
Interesado : LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, la inclusión del principio activo Darunavir en el listado de ingredientes activos farmacéuticos del anexo técnico 2 de la Resolución No. 1124 de 2016: Listado de medicamentos para los cuales es exigible la presentación de estudios de bioequivalencia (BE) con sus respectivos productos de referencia.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda incluir a DARUNAVIR en el Listado del anexo técnico 2 de la Resolución 1124 de 2016 de los medicamentos para los cuales es exigible la presentación de estudios de Bioequivalencia. El producto de referencia es PREZISTA.

Siendo las 16:00 del día 11 de julio de 2025, se da por terminada la sesión.

Se firma por los que en ella intervinieron:

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

JOSÉ JULIÁN LÓPEZ GUTIÉRREZ
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

JENNY PATRICIA CLAVIJO ROJAS
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

MANUEL JAVIER TORRES SÁNCHEZ
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

ANDREY FORERO ESPINOSA
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

GLORIA CECILIA PEÑUELA SÁNCHEZ
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

WILLIAM SAZA LONDOÑO
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

JULIAN ANTONIO ELJACH PACHECO
Asesor Dirección General
Presidente (E) SEMPB
Sesión Virtual

ANA MARIA RIAÑO SANCHEZ
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

HUGO ARMANDO BADILLO ARGUELLES
Secretario SEMPB
Sesión Virtual