

Contenido	
ACTA No. 03 DE 2025 Segunda parte.....	3
ORDEN DEL DÍA.....	3
1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM.....	3
3.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS.....	4
3.1.3 Producto Nuevo.....	4
3.1.3.1 SITAZIT® 100 mg TABLETAS RECUBIERTAS	4
SITAZIT® 50 mg TABLETAS RECUBIERTAS.....	4
SITAZIT® 25 mg TABLETAS RECUBIERTAS.....	4
3.1.3.2 ADVIL FEM TABLETAS RECUBIERTAS	6
3.1.4 Evaluación farmacológica de nueva asociación	12
3.1.4.1 OPSYNVI® 10 MG/40 MG TABLETAS RECUBIERTAS.....	12
3.1.5 Evaluación farmacológica de nueva forma farmacéutica.....	29
3.1.5.1 MITAI 20 - TADALAFILO 20 mg	29
3.1.5.2 XTANDI® 40 MG TABLETAS	38
3.1.5.3 DAFLON 1000 MG COMPRIMIDOS MASTICABLES	50
3.1.6 Evaluación farmacológica de nueva concentración.....	55
3.1.6.1 CREON® 35.000.....	55
3.1.6.2 ASTIGMIN® 9,5 MG/24H PARCHE TRANSDÉRMICO	60
3.1.6.3 ASTIGMIN® 13,3 MG/24H PARCHE TRANSDÉRMICO	70
3.1.6.4 ASTIGMIN® 4,6 MG/24H PARCHE TRANSDÉRMICO	81
3.1.6.5 DURIVAST® 9.5 MG/24H DOS VECES POR SEMANA.....	91
3.1.6.6 DURIVAST® 4.6 MG/24H DOS VECES POR SEMANA.....	101
3.1.7 Estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia	111
3.1.7.1 GLIMEPIRIDA 4 MG.....	111
3.1.7.2 LEVOSERT®2 20 µg/24 h SISTEMA DE LIBERACIÓN INTRAUTERINO	111
3.1.7.3 VENLAFAXINA 150 MG	112
3.1.7.4 KLARICID® UD	112
3.1.7.5 METFORMINA CLORHIDRATO LP 500 MG, COMPRIMIDOS DE LIBERACION PROLONGADA	113
3.1.7.6 SORAFENIB 200 MG TABLETAS	114
3.1.7.7 LAMIDUS ER® 50MG TABLETAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA	114
3.1.7.8 APIXABAN TABLETAS 5 MG.....	115
APIXABAN TABLETAS 2,5 MG	115
3.1.7.9 APAMIDA® INDAPAMIDA 1.5 MG TABLETA DE LIBERACIÓN EXTENDIDA	116
3.1.7.10 WILMETINA® 850 MG TABLETAS RECUBIERTAS	117
3.1.9 Modificación de dosificación y posología.....	118
3.1.9.1 DEMTRIS® CREMA.....	118
3.1.9.2 DEMTRIS® UNGÜENTO	122
3.1.9.3 VISIPAQUE 270MG I /ML.....	127
VISIPAQUE 320 MG I /ML.....	127
3.1.9.4 BENNE® 50 mg/15 mL SUSPENSIÓN.....	139

3.1.9.5	PROCTO-GLYVENOL CREMA	144
3.1.9.6	PROCTO - GLYVENOL® SUPOSITORIOS	147
3.1.9.7	VOCINTI® 10 MG.....	149
	VOCINTI® 20 MG.....	149
3.1.9.8	ALUNBRIG® 30 mg.....	154
	ALUNBRIG® 90 mg.....	154
	ALUNBRIG® 180 mg.....	154
3.1.9.9	OFEV® 100 mg	169
	OFEV® 150 mg	169
3.1.9.10	GLYXAMBI® 10 mg/5 mg.....	177
	GLYXAMBI® 25mg / 5mg	177
3.1.9.11	DOLOFF® 5-325 TABLETAS	188
	DOLOFF® 7,5-325 TABLETAS RECUBIERTAS	188
3.1.9.12	DOVIR® TABLETAS	196
3.1.9.13	POENGATIF® FORTE	202
3.1.9.14	EDURANT® 25 MG TABLETAS RECUBIERTAS.....	203
3.1.13	Unificaciones	217
3.1.13.1	CLONIXINATO DE LISINA + TARTRATO DE ERGOTAMINA.....	217
3.3	CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS.....	225
3.3.1	BEDOYECTA®.....	225
3.4	ACLARACIONES	231
3.4.1	B-VIT CÁPSULA	231
3.4.2	PEROXIDO DE BENZOILO.....	232

COMISIÓN REVISORA

SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS

ACTA No. 03 DE 2025 Segunda parte

SESIÓN ORDINARIA DEL 10, 11, 12, 13, 14, 17, 19 Y 20 DE MARZO DE 2025

ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM
2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR
3. TEMAS A TRATAR
 - 3.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS
 - 3.1.3 Producto Nuevo
 - 3.1.4 Evaluación farmacológica de nueva asociación
 - 3.1.5 Evaluación farmacológica de nueva forma farmacéutica
 - 3.1.6 Evaluación farmacológica de nueva concentración
 - 3.1.7 Estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia
 - 3.1.9 Modificación de dosificación y posología
 - 3.1.13 Unificaciones
 - 3.3 CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS
 - 3.4 ACLARACIONES

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

Siendo las 08:00 horas se 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. Danaida Erika Sandoval Peña
Dr. William Saza Londoño
Dra. Gloria Cecilia Peñuela Sánchez
Dr. Julian Antonio Eljach Pacheco
Dra. Sandra María Montoya Escobar

3

Acta No. 03 de 2025 SEMPB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Secretario:
Dr. Hugo Armando Badillo Arguelles

2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR

N/A

3. TEMAS A TRATAR

3.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS

3.1.3 Producto Nuevo

3.1.3.1 SITAZIT® 100 mg TABLETAS RECUBIERTAS SITAZIT® 50 mg TABLETAS RECUBIERTAS SITAZIT® 25 mg TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20188163 / 20189143 / 20188147
Radicado : 20201160939 / 20241105634 / 20241124263
20201174561 / 20231236400
20201160683
Fecha : 30/04/2024
04/09/2023
Interesado : Seven Pharma Colombia S.A.S
Fabricante : Hetero Labs Limited

Composición:

Cada tableta recubierta contiene sitagliptina clorhidrato equivalente a sitagliptina 100 mg
Cada tableta recubierta contiene sitagliptina clorhidrato equivalente a sitagliptina 50 mg
Cada tableta recubierta contiene sitagliptina clorhidrato equivalente a sitagliptina 25 mg

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Sitagliptina está indicado en pacientes adultos con Diabetes tipo II, para mejorar el control glucémico:

Monoterapia:

- Pacientes en quienes la dieta y el ejercicio por si solos no han logrado un control adecuado y para los que el uso de Metformina no es viable, debido a contraindicaciones o intolerancia.

Duoterapia:

- Metformina para los pacientes en quienes la dieta y el ejercicio, junto con el tratamiento con metformina sola, no brindan un control glucémico adecuado.

- Sulfonilurea para los pacientes en quienes la dieta y el ejercicio, junto con la dosis máxima tolerada de una sulfonilurea sola, no brinden un control glucémico adecuado y cuando la metformina no sea adecuada debido a contraindicaciones o intolerancia.
- Tiazolidinadiona para los pacientes en quienes la dieta y el ejercicio, junto con una Tiazolidinadiona sola, no ofrezcan un control glucémico adecuado y cuando la metformina no sea adecuada debido a contraindicaciones o intolerancia.

Triterapia:

- Sulfonilurea y metformina en los pacientes en quienes la dieta y el ejercicio, junto con el tratamiento dual, no brinden un control glucémico adecuado.
- Tiazolidinadiona y metformina en los pacientes en quienes la dieta y el ejercicio, junto con el tratamiento dual, no proporcionen un control glucémico adecuado.

Sitagliptina está indicado como terapia adicional a Insulina (con o sin metformina) para los pacientes en quienes la dieta y el ejercicio más una dosis adecuada de insulina, no proporcionen un control glucémico adecuado.

Limitaciones de Uso

Las tabletas de sitagliptina no se deben usar en pacientes con diabetes tipo 1 o para el tratamiento de la cetoacidosis diabética, ya que no sería eficaz en estos entornos.

Las tabletas de sitagliptina no han sido estudiadas en pacientes con antecedentes de pancreatitis. Se desconoce si los pacientes con antecedentes de pancreatitis tienen un mayor riesgo de desarrollar pancreatitis mientras usan tabletas de sitagliptina.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2023005469 y 2024002112 emitido mediante Acta No. 02 de 2022 SEM numeral 3.1.7.1, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica de nuevo producto para la obtención de registro sanitario
- Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para la obtención de registro sanitario.
- Inserto, allegado mediante radicado No. 20241124263

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no dio respuesta satisfactoria a todos los requerimientos emitidos mediante el Acta No. 21 de 2021 SEM numeral 3.1.7.1, esto es, no cumplió con el numeral 2 del aparte “*Estudios In vivo*”, que cita: “*Allegar las gráficas de las curvas de la concentración sanguínea individual vs tiempo trazado en escala lineal/lineal y escala log/lineal, de los voluntarios. Lo anterior según lo indicado en la Resolución 1124 de 2016 numeral 7.8.*”, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar los estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia del producto SITAZIT® (Sitagliptina clorhidrato 100, 50 y 25 mg) Tabletas Recubiertas, fabricado por Hetero Labs Limited Unit V, con domicilio en Sy. No. 439, 440, 441 & 458, TSIIIC Formulations SEZ, Polepally Village, Jadcherla Mandal, Mahaboobnagar Dist., Telangana, India; frente al producto de referencia Januvia® (Sitagliptina fosfato monohidrato 100 mg) Tabletas Recubiertas, fabricado por

5

Acta No. 03 de 2025 SEMPB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Merck Sharp & Dohme Ltd., Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU Reino Unido.

3.1.3.2 ADVIL FEM TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20277847
Radicado : 20241100950
Fecha : 25/04/2024
Interesado : Hialeon Perú S.R.L.

Composición: Cada tableta recubierta contiene ibuprofeno 400 mg, cafeína 65 mg

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:
Analgésico, antipirético

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 nuevo producto para la obtención de registro sanitario
- Información para Prescribir, VERSIÓN 01 (FEBRERO 19 de 2024) IBUPROFENO - CDS 13.0 LPCH y GDS v8.0 HALEON - ADVIL FEM TABLETAS RECUBIERTAS, allegado mediante radicado No. 20241100950
- Información para el Consumidor, VERSIÓN 01 (FEBRERO 19 de 2024) IBUPROFENO - CDS 13.0 LPCH y GDS v8.0 HALEON - ADVIL FEM TABLETAS RECUBIERTAS, allegado mediante radicado No. 20241100950

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 nuevo producto con fines de registro sanitario y aprobación de información para prescribir e inserto (información para el consumidor) VERSIÓN 01 (FEBRERO 19 de 2024) IBUPROFENO - CDS 13.0 LPCH y GDS v8.0 HALEON - ADVIL FEM TABLETAS RECUBIERTAS, allegados mediante radicado No. 20241100950, para el medicamento Advil Fem tabletas recubiertas, principios activos: ibuprofeno 400 mg + cafeína 65 mg, en las indicaciones: “*Analgésico, antipirético*”.

La Sala recomienda aprobar el producto de la referencia con la siguiente información así:

Composición: Cada tableta recubierta contiene ibuprofeno 400 mg, cafeína 65 mg

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Analgésico, antipirético

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al Ibuprofeno, a la cafeína, a los salicilatos o a otros antiinflamatorios no esteroides. Niños menores de 12 años. Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico. Reacciones alérgicas a los AINEs, úlcera péptica o duodenal, sangrado gastrointestinal o cualquier otro sangrado y antecedente de enfermedad ácido-péptica. Disfunción hepática severa. Tercer trimestre del embarazo. Insuficiencia renal grave (depuración de creatinina <30 ml/min). Falla cardíaca severa. Cirugía de derivación arterial coronaria (bypass coronario).

Deshidratación grave (causada por vómito, diarrea o aporte hídrico insuficiente).

Precauciones y advertencias:

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

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

7

Acta No. 03 de 2025 SEMPB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

A menos que sea prescrito por un profesional del cuidado de la salud, detenga la administración y consulte si el dolor empeora o persiste por más de 5 días, o si la fiebre empeora o persiste por más de 3 días. Los pacientes que consuman ibuprofeno por tiempo prolongado deben realizarse periódicamente exámenes para evaluar las funciones renal, hepática, hematológica y cardiovascular. Manténgase fuera del alcance y vista de los niños. Evite tomar este producto con el consumo excesivo de alcohol (3 o más bebidas al día). Pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia total de lactasa o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento. Contiene FD&C Amarillo # 6 laca de aluminio que puede provocar reacciones alérgicas.

Pregunte a su médico antes de usar si usted está embarazada o lactando, se recomienda utilizarlo solo si es estrictamente necesario durante los dos primeros trimestres de embarazo o en la lactancia, está contraindicado durante el tercer trimestre del embarazo. Fertilidad: puede disminuir la fertilidad por efecto de la inhibición de la ciclooxigenasa y alteraciones en la ovulación. Efecto es reversible con la suspensión del tratamiento. Lactancia: no se recomienda el uso de ibuprofeno durante la lactancia debido al riesgo potencial de inhibir la síntesis de prostaglandinas en el neonato.

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

Reacciones adversas:

Los siguientes efectos pueden estar asociados a la administración del producto, se encuentran listados de acuerdo al componente y al sistema de órganos correspondiente:

Ibuprofeno

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

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

- **Trastorno del oído y laberinto:**
Vértigo. Frecuentes: Tinnitus. Poco frecuentes: alteraciones auditivas.
- **Trastornos Oculares:**
Poco frecuentes: Alteraciones visuales (visión borrosa, disminución espontánea, disminución de la agudeza visual o cambios en la percepción del color que remiten de forma espontánea). Raro: ambliopía tóxica.
- **Trastornos gastrointestinales:**
Dolor abdominal, distensión abdominal, enfermedad de Crohn, colitis, constipación, diarrea, flatulencia, gastritis, ulceración en la boca, dolor abdominal alto. Frecuentes: dispepsia, pirosis, diarrea, náusea, vómito. Poco frecuentes: hemorragias (melenas, hematemesis) úlcera gástrica o duodenal. Raro: perforación gastrointestinal.
- **Trastorno general y sitio de administración:**
Edema, hinchazón y edema periférico. Frecuentes: cansancio.
- **Trastornos hepatobiliares:**
Trastornos hepáticos, hepatitis. Raros: hepatotoxicidad, ictericia, alteración de la función.
- **Trastornos del sistema inmunológico:** Las reacciones anafilácticas o anafilactoides ocurren normalmente en pacientes con historia de hipersensibilidad al ácido acetilsalicílico y a otros antiinflamatorios no esteroideos.
Reacciones de hipersensibilidad: Frecuentes: exantemas y picores. Poco frecuentes: asma, rinitis, urticaria y reacciones alérgicas. Raras: broncoespasmo en pacientes predispuestos, disnea, angioedema. Muy raras: síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme y necrólisis epidérmica tóxica.
- **Infecciones e infestaciones:**
Meningitis aséptica, meningitis.
- **Resultados de laboratorio:**
Disminución en el hematocrito y disminución en la hemoglobina.
- **Trastornos del sistema nervioso:**
Mareo, accidente cerebrovascular. Frecuentes: cefalea. Muy raros: meningitis aséptica.
- **Trastornos psiquiátricos:**
Nerviosismo. Poco frecuentes: somnolencia, insomnio, ligera inquietud. Raros: reacciones de tipo psicótico y depresión.

- **Trastornos renales y urinarios:**
Raros: Toxicidad renal, al igual que con otros AINEs, tras el tratamiento prolongado con ibuprofeno se ha observado en algunos casos: nefritis aguda intersticial con hematuria, proteinuria y ocasionalmente síndrome nefrótico, falla renal aguda, azoemia, hematuria, necrosis papilar renal.
- **Respiratorio, tórax y mediastino:**
Asma, broncoespasmo, disnea y sibilancias.
- **Trastornos de la piel y tejido subcutáneo:**
Edema angioneurótico, dermatitis bullosa, necrólisis epidérmica tóxica, eritema multiforme, edema facial, rash, rash máculo-papular, prurito, púrpura, síndrome de Stevens-Johnson y urticaria. Muy raros: eritema cutáneo.
- **Trastornos Vasculares:**
Raro: edema. Muy raro: Hipertensión.
- **Trastornos musculo esqueléticos y del tejido conjuntivo:**
Raro: rigidez de cuello.

Cafeína

- **Gastrointestinal:**
Irritación gastrointestinal.
- **Neurológico:**
Insomnio.
- **Psiquiátrico:**
Agitación, nerviosismo.

Interacciones:

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

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

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

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

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

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

El uso concomitante con baclofeno puede potenciar la toxicidad del baclofeno. La administración con ciclosporina o tacrolimus puede aumentar el riesgo de nefrotoxicidad debido a la reducción de la síntesis renal de las prostaglandinas. En caso de administrarse concomitantemente, deberá vigilarse estrechamente la función renal. La administración de ibuprofeno con resinas de intercambio iónico (colestiramina) produce disminución de la absorción del ibuprofeno con posible disminución de su efecto. Se puede potenciar el efecto ulcerogénico tras la administración con corticoides. Se ha encontrado en algunos casos un incremento de los niveles plasmáticos de digoxina, fenitoína y litio con la administración conjunta. El ibuprofeno puede reducir la eficacia de los diuréticos tiazídicos y la furosemida, debido a una inhibición de la síntesis renal de prostaglandinas, por lo que se debe tener precaución en la terapia combinada. El ibuprofeno puede en ocasiones aumentar la toxicidad del metrotexate.

La administración conjunta y hasta 12 días después de ibuprofeno y mifepristona puede disminuir teóricamente la eficacia de la mifepristona. En pacientes con tratamiento en combinación con Pentoxifilina puede aumentar el riesgo de hemorragia, se recomienda monitorización. La administración conjunta con probenecid o sufinpirazona podría provocar aumento de las concentraciones plasmáticas de ibuprofeno, podría requerir ajuste de dosis. El uso concomitante con quinolonas en animales se ha evidenciado que puede aumentar el riesgo de convulsiones. El uso conjunto con tacrina puede potenciar la toxicidad de la tacrina, con episodios de delirio. La administración de ibuprofeno y trombolíticos podría aumentar la hemorragia. En manejo conjunto con zidovudina se podría aumentar el riesgo de toxicidad sobre los hematíes a través de los efectos en reticulocitos, generando anemia grave unas semanas después de la administración del AINE. Se requiere la vigilancia de valores hemáticos. El consumo habitual de alcohol representa un riesgo aumentado de hemorragia gástrica, se debe evitar el uso con estos consumos.

Poblaciones especiales:

Fertilidad, embarazo y lactancia:

Pregunte a su médico antes de usar si está embarazada o lactando. Se recomienda utilizarlo solo si es estrictamente necesario durante los dos primeros trimestres de embarazo o en la lactancia, está contraindicado durante el tercer trimestre del embarazo debido a la posibilidad de inercia uterina, insuficiencia renal fetal con oligohidramnios subsiguiente y/o cierre prematuro del ductus arterioso.

Fertilidad: puede disminuir la fertilidad por efecto de la inhibición de la ciclooxigenasa y alteraciones en la ovulación. Efecto es reversible con la suspensión del tratamiento.

Embarazo: A partir de la semana 20 de embarazo, el uso de ibuprofeno puede causar oligohidramnios como consecuencia de una disfunción renal fetal. Esto puede ocurrir poco después del inicio del tratamiento y suele ser reversible al suspenderlo. El ibuprofeno debe suspenderse si se detecta oligohidramnios.

Lactancia: no se recomienda el uso de ibuprofeno durante la lactancia debido al riesgo potencial de inhibir la síntesis de prostaglandinas en el neonato.

Vía de administración: Oral

Dosificación y grupo etario:

Adultos y niños mayores de 12 años (> a 40 kg): 1 Tableta cada 6 a 8 horas, sin exceder de 3 Tabletas (1200 mg de ibuprofeno) en 24 horas. Tomar con alimentos, si persiste el dolor por más de 5 días, fiebre por más de 3 días, o empeoran con otros síntomas se debe suspender y consultar. Mayores de 65 años: se debe ajustar la dosis por el médico tratante. **Insuficiencia renal, hepática o cardíaca:** reducir la dosis. Administrar con precaución y con seguimiento médico.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de este medicamento en niños menores de 12 años.

Condición de venta: Venta sin fórmula médica

Norma Farmacológica: 19.4.0.0.N40

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto (información para el consumidor) **VERSIÓN 01 (FEBRERO 19 de 2024) IBUPROFENO - CDS 13.0 LPCH y GDS v8.0 HALEON - ADVIL FEM TABLETAS RECUBIERTAS** y la información para prescribir **VERSIÓN 01 (FEBRERO 19 de 2024) IBUPROFENO - CDS 13.0 LPCH y GDS v8.0 HALEON - ADVIL FEM TABLETAS RECUBIERTAS**.

Finalmente, la Sala aclara que la combinación a dosis fija de ibuprofeno + cafeína tableta recubierta 400 mg + 65 mg ya se encuentra incluida en las Norma Farmacológicas 19.4.0.0.N40 y por tanto, recomienda eliminar la Norma Farmacológica 19.4.0.0.N50.

3.1.4 Evaluación farmacológica de nueva asociación

3.1.4.1 OPSYNVI® 10 MG/40 MG TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20234097
Radicado : 20221159363 / 20241062276 / 20241066254
Fecha : 14/03/2024
Interesado : JANSSEN CILAG S.A.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 10 mg de macitentan, 40 mg de tadalafilo

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

OPSYNVI® (macitentan y tadalafilo) está indicado para:

- El tratamiento a largo plazo de la hipertensión arterial pulmonar (HAP, Grupo 1 de la Organización Mundial de la Salud [OMS]) para reducir la morbilidad en pacientes de clase funcional (FC) II o III de la OMS cuya HAP es idiopática, hereditaria, asociada con enfermedad del tejido conectivo o cardiopatía congénita.

OPSYNVI® debe usarse en pacientes que actualmente reciben tratamiento concomitante con dosis fija de macitentan 10 mg y tadalafilo 40 mg (20 mg x 2) en tabletas separadas.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2024001331 emitido mediante Acta No. 13 de 2023 SEM numeral 3.1.4.3, para continuar con 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 la nueva concentración con fines de obtención de registro sanitario
- Inserto versión CCDS 22 de Noviembre 2021, allegado mediante radicado No. 20241062276
- Información para Prescribir versión CCDS 22 de Noviembre 2021, allegado mediante radicado No. 20241062276

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicados 20221159363 / 20241062276 / 20241066254 se presenta respuesta al Auto No. 2024001331 emitido con base en concepto del Acta No 13 de 2023 SEM numeral 3.1.4.3 (aclarado en Acta No. 03 de 2024 SEM numeral 3.4.2) para la asociación a dosis fija de macitentan más tadalafilo tabletas recubierta por 10 más 40 mg respectivamente (Opsynvi®), para continuar con la evaluación farmacológica de nueva asociación, forma farmacéutica y nueva concentración con fines de obtención de registro sanitario, y aprobación de inserto e información para prescribir versión CCDS 22 de Noviembre 2021, allegados mediante Radicado No. 20241062276. En el mencionado Auto se recomendó solicitar al interesado presentar información adicional que sustente que el uso en combinación de dosis fija es superior al uso de macitentan por separado y tadalafilo por separado y retirar de la indicación la expresión “...para reducir la morbilidad en los pacientes...”.

En la respuesta al Auto el interesado acoge la recomendación de retirar de la indicación el texto alusivo a efecto del tratamiento y precisa que el propósito es que la asociación se administre a pacientes que ya reciben tratamiento con los principios activos en presentaciones independientes a la misma concentración, tal como se hizo en el estudio fase IV y está respaldado por datos de tres estudios clínicos de bioequivalencia que demuestran que la coadministración de agentes únicos en comprimidos separados es

13

Acta No. 03 de 2025 SEMPB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

bioequivalente al comprimido de la asociación a dosis fija. Por lo anterior, la Sala recomienda aprobar la evaluación farmacológica del producto de la referencia con la siguiente información:

Composición: Cada tableta recubierta contiene 10 mg de macitentan, 40 mg de tadalafilo

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

OPSYNVI® (macitentan y tadalafilo) está indicado para:

- El tratamiento a largo plazo de la hipertensión arterial pulmonar (HAP, Grupo 1 de la Organización Mundial de la Salud [OMS]) para reducir la morbilidad en pacientes de clase funcional (FC) II o III de la OMS cuya HAP es idiopática, hereditaria, asociada con enfermedad del tejido conectivo o cardiopatía congénita.

OPSYNVI® debe usarse en pacientes que actualmente reciben tratamiento concomitante con dosis fija de macitentan 10 mg y tadalafilo 40 mg (20 mg x 2) en tabletas separadas.

Contraindicaciones:

- **Hipersensibilidad a macitentan, tadalafilo o a cualquiera de los excipientes**
- **Embarazo**
- **Mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos fiables.**
- **Valores elevados de las aminotransferasas hepáticas, es decir, aspartato aminotransferasa (AST) y/o alanina aminotransferasa (ALT), cuando supera 3 veces el valor normal superior (ver sección Advertencias y precauciones) antes de iniciar el tratamiento.**
- **Los pacientes que estén utilizando medicamentos que contengan mononitratos o dinitratos de isosorbide o parches de nitroglicerina (o cualquier forma de nitrato orgánico).**
- **Pacientes con insuficiencia renal y/o hepática.**
- **OPSYNVI® no debe utilizarse en varones con enfermedades cardíacas en quienes no se aconseja actividad sexual. El médico debe considerar el riesgo cardíaco potencial de la actividad sexual en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular.**

En los ensayos clínicos no se incluyeron los siguientes grupos de pacientes con enfermedades cardiovasculares, y por tanto el uso de OPSYNVI® está contraindicado en:

- **Pacientes que han sufrido infarto de miocardio en los 90 días previos al inicio del tratamiento.**
- **Pacientes con angina inestable o angina producida durante la actividad sexual, en pacientes con insuficiencia cardíaca correspondiente a la clase II o superior según Clasificación de la New York Heart Association (NYHA, por sus siglas en inglés) en los 6 meses anteriores o pacientes con arritmias incontroladas**

14

Acta No. 03 de 2025 SEMPB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- **Hipotensión (presión arterial < 90/50 mmHg),**
- **La administración concomitante de inhibidores de la PDE5, incluyendo tadalafilo, con estimuladores de la guanilato ciclasa, como riociguat, está contraindicada ya que puede causar potencialmente hipotensión sintomática.**
- **Hipertensión no controlada o en pacientes que han sufrido un accidente cerebrovascular en los 6 meses previos.**
- **OPSYNVI® está contraindicado en pacientes que presentan pérdida de visión en un ojo a consecuencia de una neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NAION, por sus siglas en inglés), independientemente si el episodio ocurrió con una exposición previa o no a un inhibidor de la PDE5.**

Precauciones y advertencias:

Función hepática

Los valores elevados de las aminotransferasas hepáticas (AST, ALT) se han asociado a HAP y al uso de antagonistas de los receptores de endotelina (ERAs, por sus siglas en inglés).

No se debe iniciar OPSUMIT® en pacientes con valores elevados de las aminotransferasas hepáticas (> 3 x LSN-Límite superior normal). Debido a la falta de información, no se recomienda el tratamiento con OPSUMIT® en pacientes con insuficiencia hepática moderada y severa.

Se debe realizar una determinación de los niveles de las enzimas hepáticas antes de iniciar el tratamiento y la prueba debe repetirse según esté clínicamente indicado.

En caso ocurran elevaciones clínicamente relevantes, inexplicables y persistentes de las aminotransferasas, o si las elevaciones se presentan acompañadas de un incremento de la bilirrubina > 2 x LSN, o por síntomas clínicos de daño hepático, se debe discontinuar OPSUMIT®. Puede considerarse la reanudación del tratamiento una vez que los niveles de las enzimas hepáticas hayan retornado dentro del intervalo normal en pacientes que no han experimentado síntomas clínicos de daño hepático. Se recomienda el asesoramiento de un hepatólogo.

Concentración de hemoglobina

Como sucede con otros ERAs, el tratamiento con OPSUMIT® puede estar asociado a una disminución en la concentración de hemoglobina. En estudios controlados con placebo, las disminuciones en la concentración de hemoglobina relacionadas con macitentan ocurrieron al inicio del tratamiento y permanecieron estables durante el tratamiento crónico.

Con OPSUMIT® y otros ERAs se han reportado casos de anemia que necesitaron transfusiones de sangre.

No se recomienda iniciar con OPSUMIT® en pacientes con anemia severa antes del tratamiento. Se recomienda medir las concentraciones de hemoglobina antes de iniciar el tratamiento y repetir las pruebas durante el tratamiento según esté clínicamente indicado.

Enfermedad veno-oclusiva pulmonar (EVOP)

Se han reportado casos de edema pulmonar con vasodilatadores (principalmente prostaciclina) cuando se han utilizado en pacientes con enfermedad veno-oclusiva pulmonar. Por lo tanto, si ocurren signos de edema pulmonar con la administración de OPSUMIT® en pacientes con HAP, se debe considerar la posibilidad de enfermedad veno-oclusiva pulmonar asociada.

Función renal

Los pacientes con insuficiencia renal moderada o severa pueden presentar un mayor riesgo de experimentar hipotensión y anemia durante el tratamiento con OPSUMIT®. Por tanto, se debe considerar monitorear la presión arterial y la hemoglobina. No existe experiencia con el uso de OPSUMIT® en pacientes con insuficiencia renal severa o pacientes sometidos a diálisis. Por lo tanto, no se recomienda el uso de OPSUMIT® en estos pacientes.

Hipertensión arterial pulmonar en pacientes con infección por el VIH, medicamentos y toxinas

Existe experiencia limitada del uso de OPSUMIT® en pacientes con HAP en asociación con infección por VIH, medicamentos y toxinas.

Uso de mujeres en edad fértil

Ver sección Embarazo/lactancia.

Fertilidad masculina

Después del tratamiento de por vida con macitentan en ratas se observó desarrollo de atrofia tubular testicular en animales macho. Se desconoce la relevancia de estos hallazgos en los humanos, pero no se puede excluir un posible efecto adverso sobre la espermatogénesis.

Uso concomitante con otros medicamentos

Ver sección Interacciones.

Excipientes

OPSUMIT® contiene lactosa monohidrato. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, insuficiencia total de lactasa o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar OPSUMIT®.

OPSYNVI® tiene propiedades vasodilatadoras, lo que produce una disminución ligera y transitoria de la presión arterial que potencia el efecto hipotensor de los nitratos.

Se reportaron eventos cardiovasculares durante los ensayos clínicos y después de la comercialización. Se notificaron eventos cardiovasculares graves, que incluyeron infarto de miocardio, muerte cardiaca súbita, angina de pecho inestable, arritmia ventricular, accidente cerebrovascular, ataques isquémicos transitorios, dolor torácico, palpitaciones y taquicardia. La mayoría de los pacientes en los que estos eventos se reportaron tenían antecedentes de factores de riesgo cardiovascular. Sin embargo, no es posible determinar definitivamente si estos eventos están relacionados directamente con estos factores de riesgo con tadalafilo, con la actividad sexual o si se deben a una combinación de estos u otros factores.

En pacientes que estén en tratamiento concomitante con medicamentos antihipertensivos, OPSYNVI® puede inducir a una disminución de la presión arterial. Cuando se inicia un esquema de administración diaria de OPSYNVI®, deberá valorarse adecuadamente desde el punto de vista clínico la posibilidad de realizar un ajuste de dosis de la medicación antihipertensiva.

En pacientes que están tomando alfa (1) bloqueantes, la administración concomitante de OPSYNVI® puede producir hipotensión sintomática en algunos pacientes. No se recomienda la combinación de OPSYNVI® y doxazosina.

Visión

Se han reportado alteraciones visuales y casos de NAION en relación con el uso de tadalafilo y otros inhibidores de la PDE5. Se debe informar al paciente que en caso de presentar una alteración visual súbita debe discontinuar el tratamiento con OPSYNVI® y consultar con un médico inmediatamente.

Insuficiencia renal

Debido al incremento de la exposición a tadalafilo (AUC), a la limitada experiencia clínica y a la imposibilidad para influir sobre el aclaramiento renal mediante diálisis, no se recomienda el esquema de administración diaria de OPSYNVI® en pacientes con insuficiencia renal grave.

Insuficiencia hepática

Existen datos clínicos limitados sobre la seguridad de administrar dosis únicas de tadalafilo a pacientes con insuficiencia hepática grave (clasificación Child-pugh grado C). En caso de prescribirse OPSYNVI® en este grupo de pacientes el médico debe realizar una evaluación cuidadosa de la relación beneficio/riesgo para el paciente.

Pérdida súbita de la audición

En caso de disminución o pérdida repentina de la audición, se debe aconsejar a los pacientes dejar de tomar inhibidores de la PDE5, incluyendo tadalafilo y buscar inmediata atención médica. Estos eventos, que pueden estar acompañados de tinnitus y mareos, se

han reportado en asociación temporal con la ingesta de inhibidores de la PDE5, incluyendo tadalafilo. No es posible determinar si estos eventos están relacionados directamente con el uso de inhibidores de la PDE5 o con otros factores.

Priapismo y deformación anatómica del pene

Se debe advertir a los pacientes que, si experimentan erecciones de cuatro horas de duración o más, deben acudir inmediatamente al médico. Si el priapismo no se trata inmediatamente, puede provocar daño en el tejido del pene y una pérdida permanente de la potencia. OPSYNVI® se debe utilizar con precaución en pacientes con deformaciones anatómicas del pene (tales como angulación, fibrosis cavernosa o enfermedad de Peyronie) o en pacientes con enfermedades que les puedan predisponer al priapismo (tales como anemia falciforme, mieloma múltiple o leucemia).

Embarazo/Lactancia

Embarazo

Debido al alto riesgo de mortalidad para la madre y el feto, la HAP es una contraindicación durante el embarazo.

Existen datos muy limitados (casos aislados) sobre el uso de OPSUMIT® durante el embarazo.

Aún se desconoce el riesgo potencial en humanos. Los estudios experimentales en animales han mostrado teratogenicidad. Debe advertirse a las mujeres que son tratadas con OPSUMIT® del riesgo potencial de daño al feto.

OPSUMIT® está contraindicado durante el embarazo (ver sección Contraindicaciones).

El tratamiento con OPSUMIT® solo debe iniciarse en mujeres en edad fértil cuando se haya verificado la ausencia del embarazo, se haya proporcionado asesoramiento adecuado sobre métodos anticonceptivos fiables y se utilicen métodos anticonceptivos fiables.

Las mujeres no deben embarazarse durante el mes posterior a la discontinuación de OPSUMIT®. Debido a un posible fallo del anticonceptivo hormonal durante el tratamiento con OPSUMIT® y dado que el embarazo puede agravar severamente la hipertensión pulmonar, se recomienda realizar pruebas de embarazo mensuales durante el tratamiento con OPSUMIT® para una detección temprana del embarazo.

Los datos relativos al uso de tadalafilo en mujeres embarazadas son limitados. Los estudios en animales no muestran efectos dañinos directos o indirectos sobre el embarazo, el desarrollo embrional/fetal, parto o desarrollo posnatal. Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de OPSYNVI® durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si macitentan se excreta en la leche materna. En ratas, macitentan y sus metabolitos se excretaron en la leche materna durante la lactancia. No se recomienda la lactancia durante el tratamiento con OPSUMIT®.

Los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en animales muestran que tadalafilo se excreta en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en niños lactantes. OPSYNVI® no debe utilizarse durante la lactancia.

Fertilidad

Se observaron efectos en la fertilidad en perros que podrían indicar un trastorno en la fertilidad. Dos ensayos clínicos posteriores sugieren que este efecto es improbable en humanos, aunque se observó una disminución de la concentración del esperma en algunos varones.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios correspondientes.

La influencia de tadalafilo sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es insignificante. Aunque en ensayos clínicos la frecuencia de la notificación de mareo fue similar en los dos grupos de tratamiento, tadalafilo y placebo, los pacientes deben evaluar cómo reaccionan a tadalafilo, antes de conducir o utilizar máquinas.

Reacciones adversas:

Macitentan

Experiencia de estudios clínicos: La seguridad de macitentan se ha evaluado en un ensayo controlado con placebo a largo plazo en 742 pacientes con HAP sintomática, en un ensayo controlado con placebo en 379 pacientes con hipertensión esencial y en un ensayo controlado con placebo en 178 pacientes con fibrosis pulmonar idiopática.

La determinación de la frecuencia no considera a otros factores incluyendo la duración variable del estudio, las condiciones pre-existentes y las características iniciales del paciente.

La frecuencia es reportada de acuerdo con la clasificación de órganos según la siguiente definición:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raras ($1/10000$, $< 1/1000$), muy raras ($< 1/10000$).

Tabla 1: Reacciones adversas

Sistema de clasificación de órganos	Estudio doble ciego con HAP (SERAPHIN)		Conjunto de estudios, doble ciego**		Frecuencia
	Macitentan 10 mg (N = 242)	Placebo (N= 249)	Macitentan 10 mg (N= 423)	Placebo (N=370)	
Infecciones e infestaciones					
Nasofaringitis	14%	10%	9%	7%	Muy frecuentes
Bronquitis	12%	6%	10%	6%	Muy frecuentes
Faringitis	6%	3%	4%	2%	Frecuentes
Influenza	6%	2%	5%	2%	Frecuentes
Infecciones urinarias	9%	6%	6%	5%	Frecuentes
Gastroenteritis	3%	1%	2%	1%	Frecuentes
Trastornos de la sangre y del sistema linfático					
Anemia	13%	3%	11%	2%	Muy frecuentes
Leucopenia	2.5%	1.6%	1.7%	1.1%	Frecuentes
Trombocitopenia	5.0%	2.8%	3.3%	2.2%	Frecuentes
Incrementos de la aminotransferasa ALT/AST > 3xLSN)	3.4%	4.5%	3.1%	3.9%	Frecuentes
Trastornos del sistema nervioso					
Cefalea	14%	9%	11%	10%	Muy frecuentes
Trastornos vasculares					
Hipotensión#	7.0%	4.4%	5.7%	3.8%	Frecuentes
Trastornos del sistema reproductor y de la mama*					
Trastornos menstruales (principalmente hemorragia)	5%	1%	4%	1%	Frecuentes
Quistes ováricos	1.5%	0%	1%	0%	Frecuentes

*Incidencia en mujeres tratadas

** El conjunto de estudios doble ciego incluyen: AC-055-302 (SERAPHIN) en PAH, AC-055-201 en hipertensión esencial y AC-055B201 en fibrosis pulmonar idiopática.

Debido a los efectos vasodilatadores de macitentan, se pueden esperar efectos sobre la presión arterial. Como los pacientes del estudio doble ciego de hipertensión esencial (AC-055-201) eran hipertensos al inicio del estudio (ya que esta era la indicación en estudio), el conjunto de datos no incluyó este estudio.

Reacciones adversas después del lanzamiento al mercado

Trastornos del sistema inmunológico: Reacciones de hipersensibilidad (angioedema, prurito y erupción).

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Congestión nasal.

20

Acta No. 03 de 2025 SEMPB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Trastornos generales: Edema, retención de líquidos.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Se ha asociado edema/retención de líquidos con el uso de ERAs, siendo también una manifestación clínica de insuficiencia cardíaca derecha y HAP subyacente. En un estudio doble ciego a largo plazo en pacientes con HAP, la incidencia de edema como reacción adversa en los grupos de macitentan 10 mg y placebo fue 11.0 eventos/100 pacientes-año en el grupo de macitentan 10 mg en comparación con 12.5 eventos/100 pacientes-año en el grupo del placebo. La incidencia de edema/retención de líquidos en ancianos fue 15.3 eventos/100 pacientes-año en el grupo de macitentan 10 mg en comparación con 17.7 eventos/100 pacientes-año en el grupo del placebo.

La hipotensión se ha asociado al uso de antagonistas de los receptores de la endotelina. En un estudio doble ciego a largo plazo en pacientes con HAP, la hipotensión se reportó como una reacción adversa en el 7.0% y 4.4% de los pacientes en el grupo de macitentan 10 mg y del placebo, respectivamente. Estos datos corresponden a 3.5 eventos/100 pacientes-año en el grupo de macitentan 10 mg en comparación con 2.7 eventos/100 pacientes-año en el grupo del placebo.

Anomalías de laboratorio:

Aminotransferasas hepáticas: La incidencia de elevaciones de las aminotransferasas (ALT/AST) > 3 x LSN fue 3.4% en el grupo de macitentan 10 mg y 4.5% en el grupo del placebo en un estudio doble ciego en pacientes con HAP. Se produjeron elevaciones > 5 x LSN en el 2.5% de los pacientes del grupo de macitentan 10 mg frente al 2% de los pacientes del grupo del placebo. La incidencia de aminotransferasas elevadas > 8 x LSN fue 2.1 % con OPSUMIT® 10 mg frente al 0.4 % en el grupo del placebo.

Hemoglobina: En un estudio doble ciego en pacientes con HAP, la administración de macitentan 10 mg se asoció a una reducción media de la hemoglobina frente al placebo 1 g/dL. Se reportó una disminución desde el estado basal de la concentración de hemoglobina hasta por debajo de 10 g/dL en el 8.7% de los pacientes tratados con macitentan 10 mg y en el 3.4% de los pacientes tratados con placebo.

Leucocitos: En un estudio doble ciego en pacientes con HAP, la administración de macitentan 10 mg se asoció con una disminución de 0.7 x 10⁹/L en el promedio de recuento leucocitario desde el estado basal frente a la ausencia de cambios en los pacientes tratados con placebo.

Plaquetas: En un estudio doble ciego en pacientes con HAP, la administración de macitentan 10 mg se asoció con una disminución en el promedio de recuento de plaquetas

de 17 x 10⁹/L frente a una disminución media de 11 x 10⁹/L en el grupo de pacientes tratados con placebo.

Seguridad a largo plazo

De los 742 pacientes que participaron en el estudio pivotal doble ciego SERAPHIN, 550 pacientes ingresaron en un estudio de extensión abierto a largo plazo (182 pacientes continuaron con OPSUMIT® y 368 pacientes recibieron placebo o macitentan 3 mg y pasaron a OPSUMIT® 10 mg).

El seguimiento a largo plazo de los pacientes tratados con OPSUMIT® 10 mg en los estudios de extensión doble ciego/abiertos (N=242) para una exposición mediana de 4.6 años y una exposición máxima de 11.8 años mostró un perfil de seguridad consistente según lo descrito anteriormente.

Es muy importante reportar sospechas de reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Permite un monitoreo continuo de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales de la salud a reportar sospechas de reacciones adversas.

Tadalafilo

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas reportadas con mayor frecuencia, que se presentaron en $\geq 10\%$ de los pacientes en el grupo de tratamiento con 40 mg de tadalafilo, fueron dolor de cabeza, náuseas, dolor de espalda, dispepsia, enrojecimiento, mialgia, nasofaringitis y dolor en las extremidades. Las reacciones adversas informadas fueron transitorias y, en general, leves o moderadas. Los datos sobre reacciones adversas son limitados en pacientes mayores de 75 años.

En el estudio pivotal de tadalafilo, controlado con placebo, para el tratamiento de HAP, un total de 323 pacientes fueron tratados con tadalafilo en un rango de dosis de 2.5 mg a 40 mg una vez al día y 82 pacientes fueron tratados con placebo. La duración del tratamiento fue de 16 semanas.

La frecuencia total de discontinuación debido a eventos adversos fue baja (tadalafilo 11%, placebo 16%). Trescientos cincuenta y siete (357) pacientes que completaron el estudio pivotal ingresaron en un estudio de extensión a largo plazo. Se estudiaron las dosis de 20 mg y 40 mg una vez al día.

Resumen tabulado de las reacciones adversas

En la siguiente se describen las reacciones adversas reportadas durante el estudio clínico controlado con placebo en pacientes con HAP tratados con tadalafilo. También se incluyeron en la tabla algunas reacciones adversas que se han notificado en estudios

clínicos y/o posteriores a la comercialización con tadalafilo en el tratamiento de la disfunción eréctil masculina. A estos eventos se les ha asignado la frecuencia Desconocida, ya que la frecuencia en pacientes con HAP no puede estimarse a partir de los datos disponibles, o bien se les ha asignado una frecuencia basada en los datos del estudio clínico del estudio pivotal de tadalafilo controlado con placebo

Frecuencia estimada: Muy común (1/10), común (1/100 a <1/10), poco común (1/1000 a <1/100), rara (1/10000 a <1/1000), muy rara (<1/10000) y desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Muy común	Común	Poco común	Raro	Desconocida ¹
Trastornos del sistema inmunitario				
	Reacciones de hipersensibilidad ²			Angioedema
Trastornos del sistema nervioso				
Dolor de cabeza ²	Síncope, migraña ²	Convulsiones ⁵ , amnesia transitoria ⁵		Accidente cerebrovascular ² (incluyendo eventos hemorrágicos)
Trastornos oculares				
	Visión borrosa			Neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NAION), oclusión vascular retiniana, defecto del campo visual
Trastornos del oído y del laberinto				
		Acúfenos		Pérdida repentina de la audición
Trastornos cardíacos				
	Palpitaciones ^{2, 5}	Muerte súbita cardíaca ^{2, 5} , taquicardia ^{2, 5}		Angina de pecho inestable, arritmia ventricular, infarto de miocardio ²
Trastornos vasculares				
Enrojecimiento	Hipotensión	Hipertensión		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Nasofaringitis (incluyendo congestión nasal, congestión de los senos paranasales y rinitis)	Epistaxis			
Trastornos gastrointestinales				
Náuseas, dispepsia (incluyendo dolor/malestar abdominal) ³	Vómitos, reflujo gastroesofágico			
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
	Erupción	Urticaria ² , hiperhidrosis (sudoración) ²		Síndrome de Stevens-Johnson, dermatitis exfoliativa

Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conectivo y óseo				
Mialgia, dolor de espalda, dolor en las extremidades (incluyendo molestias en las extremidades)				
Trastornos renales y urinarios				
		Hematuria		
Trastornos del aparato reproductor y de la mama				
	Incremento del sangrado uterino ⁴	Priapismo ⁵ , hemorragia peneana, hematospermia		Erecciones prolongadas
Trastornos generales y condiciones del lugar de administración				
	Edema facial, dolor de pecho ²			

1. Eventos no reportados en los estudios de registro y que no pueden estimarse a partir de los datos disponibles.

Las reacciones adversas se han incluido en la tabla como resultado de los datos de estudios clínicos o posteriores a la comercialización del uso de tadalafilo en el tratamiento de la disfunción eréctil.

2. La mayoría de los pacientes en los que se han notificado estos eventos tenían factores de riesgo cardiovascular preexistentes.

3. Los términos reales de MedDRA incluidos son malestar abdominal, dolor abdominal, dolor abdominal inferior, dolor abdominal superior y malestar estomacal.

4. Término clínico no MedDRA debe incluir reportes de condiciones de sangrado menstrual anormal/excesivo, tales como menorragia, metrorragia, menometrorragia o hemorragia vaginal.

5. Las reacciones adversas se han incluido en la tabla como resultado de los datos posteriores a la comercialización o a los estudios clínicos del uso de tadalafilo en el tratamiento de la disfunción eréctil; y además, las frecuencia estimadas se basan en sólo 1 o 2 pacientes que experimentaron la reacción adversa en el estudio pivotal de tadalafilo controlado con placebo.

6. El dolor de cabeza fue la reacción adversa reportada con más frecuencia. El dolor de cabeza puede ocurrir al principio de la terapia; y disminuye con el tiempo incluso si se continua el tratamiento.

Datos posteriores a la comercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación de tadalafilo. Se ha decidido incluir estos eventos debido a su gravedad, a la frecuencia de notificación, a la falta de una causalidad alternativa clara o a una combinación de estos factores. Dado que estas reacciones se reportan voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de forma fiable

24

Acta No. 03 de 2025 SEMPB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco. La lista no incluye los eventos adversos que se reportan a partir de los ensayos clínicos y que se mencionan en otra parte de esta sección.

Cardiovasculares y cerebrovasculares: Se han reportado eventos cardiovasculares graves, ejemplo infarto de miocardio, muerte súbita cardíaca, accidente cerebrovascular, dolor en el pecho, palpitaciones y taquicardia, después de la comercialización en asociación temporal con el uso de tadalafilo. La mayoría de estos pacientes, aunque no todos, tenían factores de riesgo cardiovascular preexistentes. Muchos de estos eventos se presentaron durante o poco después de la actividad sexual, y unos pocos ocurrieron poco después del uso de tadalafilo sin actividad sexual. Se reportó que otros se presentaron horas o días después del uso de tadalafilo y la actividad sexual. No es posible determinar si estos eventos están relacionados directamente con tadalafilo, con la actividad sexual, con la enfermedad cardiovascular subyacente del paciente, con una combinación de estos factores o con otros factores.

Cuerpo en general: Reacciones de hipersensibilidad, incluyendo urticaria, Síndrome de Stevens-Johnson y dermatitis exfoliativa.

Nervioso: Migraña, convulsiones y recurrencia de convulsiones y amnesia global transitoria.

Oftalmológico: Defecto del campo visual, oclusión de la vena retiniana, oclusión de la arteria retiniana y NAION.

Otológico: Se han reportado casos de disminución o pérdida repentina de la audición después de la comercialización en asociación temporal con el uso de inhibidores de la PDE5, incluyendo tadalafilo. En algunos de los casos, se reportaron condiciones médicas y otros factores que también pueden haber desempeñado un papel en los eventos adversos otológicos. En muchos casos, la información de seguimiento médico era limitada. No es posible determinar si estos eventos notificados están relacionados directamente con el uso de tadalafilo, con los factores de riesgo subyacentes del paciente para la pérdida de audición, con una combinación de estos factores o con otros factores.

Urogenital: Priapismo

Interacciones:

El metabolismo de macitentan a sus metabolitos activos es catalizado principalmente por CYP3A4, con contribuciones menores de CYP2C8, CYP2C9 CYP2C19.

A concentraciones clínicamente relevantes, macitentan y su metabolito activo no son sustratos para OATP1B1 y OATP1B3 y macitentan no es sustrato para P-gP y MDR-1.

A concentraciones clínicamente relevantes, macitentan y su metabolito activo no inhiben o inducen a las enzimas del citocromo P450 (CYP), ni son inhibidores de la mayoría de los transportadores hepáticos o renales de sustancias activas, incluyendo P-gP, MDR-1, Mate1, Mate2-K, BSEP, NTCP, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1 y OAT3.

A concentraciones intestinales clínicamente relevantes, macitentan inhibe el BRCP in vitro.

Investigaciones específicas de las interacciones con otros medicamentos revelaron lo siguiente:

Warfarina: Macitentan administrado como dosis múltiples de 10 mg una vez al día no tuvo efectos sobre la exposición a S-warfarina (sustrato del CYP2C9) o R-warfarina después de una dosis única de 25 mg de warfarina. El efecto farmacodinámico de la warfarina en el Cociente Normalizado Internacional (INR, por sus siglas en inglés) no se vio afectado por macitentan.

Los datos correspondientes para acenocumarol y fenprocumon no están disponibles.

Sildenafil: En el estado estacionario, la exposición a sildenafil 20 mg tres veces al día durante la administración concomitante de macitentan 10 mg una vez al día se incrementó en 15% en el AUC y en 26% en la C_{máx}. La exposición al metabolito activo de sildenafil se incrementó en 8% en el AUC y en 10% en la C_{máx} durante la administración concomitante de macitentan. El sildenafil, un sustrato del CYP3A4, no afectó la farmacocinética de macitentan (incremento del 6% en el AUC y disminución del 1% en la C_{máx}) mientras que hubo una reducción del 15% en el AUC y 18% en la C_{máx} del metabolito activo de macitentan.

Estos cambios no se consideran clínicamente relevantes. En un ensayo controlado con placebo en pacientes con HAP, se demostró la eficacia y la seguridad de macitentan en combinación con sildenafil.

Ketoconazol: En presencia de ketoconazol 400 mg una vez al día, un inhibidor potente del CYP3A4, la exposición expresada como AUC de una única dosis oral de macitentan 10 mg se incrementó aproximadamente en 2 veces. La C_{máx} se incrementó en un 28% en presencia de ketoconazol. El AUC y la C_{máx} del metabolismo activo de macitentan se redujo en 26% y 51%, respectivamente.

Se debe tener precaución cuando macitentan se administre concomitantemente con inhibidores potentes del CYP3A4 (ejemplo: itraconazol, ketoconazol, voriconazol, claritromicina, telitromicina, nefazodona, ritonavir y saquinavir).

Fluconazol: En presencia de fluconazol 400 mg una vez al día, un inhibidor dual moderado del CYP3A4 y CYP2C9, la exposición a macitentan puede incrementarse aproximadamente

3.8 veces según el modelo farmacocinético de base fisiológica (PBPK, por sus siglas en inglés).

Se recomienda evitar el uso concomitante con inhibidores duales moderados del CYP3A4 y CYP2C9 (por ejemplo, fluconazol y amiodarona).

También se recomienda evitar el uso concomitante con inhibidores moderados del CYP3A4 (por ejemplo, ciprofloxacina, ciclosporina, diltiazem, eritromicina, verapamilo) e inhibidores moderados del CYP2C9 (por ejemplo, miconazol, piperina).

Ciclosporina A: El tratamiento concomitante con ciclosporina A 100 mg dos veces al día, un inhibidor combinado del CYP3A4 y OATP, no alteró de forma clínicamente relevante la exposición a macitentan (incremento del 10% en AUC y disminución del 3% en C_{máx}) o a su metabolito activo (disminución del 3% en AUC y 4% en C_{máx}) en el estado estacionario.

Rifampicina: El tratamiento concomitante con una dosis diaria de rifampicina 600 mg, un inductor potente del CYP3A4, redujo la exposición a macitentan en el estado estacionario en 79% en AUC y 60% en C_{máx}, pero no afectó la exposición al metabolito activo (sin modificación en AUC e incremento del 17% en C_{máx}).

Se debe considerar la reducción de la eficacia de macitentan en presencia de un inductor potente del CYP3A4 como rifampicina.

Anticonceptivos hormonales: Una dosis diaria de macitentan 10 mg no influyó en la farmacocinética de un anticonceptivo oral (1 mg noretisterona y 35 mcg de etinilestradiol).

Medicamentos que son sustratos de la proteína de resistencia en cáncer de mama: Macitentan 10 mg una vez al día no afectó la farmacocinética de riociguat o rosuvastatina 10 mg (riociguat 1 mg; rosuvastatina 10 mg).

Alcohol

Se debe advertir a los pacientes que el alcohol y tadalafilo, un inhibidor de la PDE5, actúan como vasodilatadores leves. Cuando se toman los vasodilatadores leves en combinación, el efecto de reducción de la tensión arterial de cada compuesto individualmente puede verse incrementado. Por lo tanto, los médicos deben informar a los pacientes que el consumo considerable de alcohol (por ejemplo, 5 unidades o más) en combinación con tadalafilo puede incrementar el potencial para los signos y síntomas ortostáticos, incluyendo incremento de la frecuencia cardiaca, disminución de la presión arterial de pie, mareos y dolor de cabeza.

Uso con inhibidores del CYP3A4

Se debe tener precaución cuando se prescriba tadalafilo a pacientes que estén utilizando inhibidores potentes del CYP3A4 (ritonavir, saquinavir, ketoconazol, itraconazol, y

eritromicina) ya que se ha observado que su administración simultánea incrementa la exposición a tadalafilo (AUC).

Lactosa

OPSYNVI® contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Poblaciones especiales:

Pediatría (17 años de edad y menores)

No se ha establecido la seguridad y eficacia de OPSYNVI® en niños y adolescentes de 17 años o menores.

Ancianos (65 años de edad y mayores)

No se requiere ajuste de dosis en pacientes mayores de 65 años.

Insuficiencia renal

OPSYNVI® no se recomienda para pacientes con insuficiencia renal grave.

OPSYNVI® se recomienda para pacientes con insuficiencia renal leve a moderada que toleran 10 mg de macitentan y 40 mg de tadalafilo una vez al día.

Insuficiencia hepática

No hay experiencia clínica con el uso de OPSYNVI® en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave. Basado en los datos de los componentes individuales de tadalafilo, OPSYNVI® no se recomienda para pacientes con insuficiencia hepática grave.

Vía de administración: oral

Dosificación y grupo etario:

Posología – Adultos de 18 años de edad y mayores

La dosis recomendada de OPSYNVI® es una tableta una vez al día.

Cambiar de macitentan y tadalafilo como componentes individuales a OPSYNVI®

Los pacientes que actualmente reciben tratamiento con 10 mg de macitentan y 40 mg de tadalafilo (20 mg x 2) una vez al día como componentes individuales pueden cambiar a OPSYNVI®.

Administración

OPSYNVI® debe tomarse por vía oral una vez al día con o sin alimentos. Las tabletas recubiertas deben ingerirse enteras, con agua, y no deben masticarse, dividirse ni triturarse.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 7.9.0.0N60

ATC	PRINCIPIO ACTIVO	FORMA FARMACÉUTICA	CONCENTRACIÓN
C02KX54	MACITENTAN + TADALAFILO	TABLETA RECUBIERTA	10 mg + 40 mg

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto versión CCDS 22 de Noviembre 2021 y la información para prescribir versión CCDS 22 de Noviembre 2021, allegado mediante Radicado No. 20241062276.

Asimismo, revisada la documentación allegada y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 13 de 2023 SEM numeral 3.1.4.3., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el estudio de bioequivalencia in vivo 67896062PAH1006 para el producto Opsynvi® con principio activo macitentan/tadalafilo (10 mg/40 mg) tableta recubierta fabricado por Penn Pharmaceutical Services Limited frente a los productos individuales: Opsumit® (Macitentan 10mg) de Actelion Pharmaceuticals Ltd y Adcirca® (40 mg de tadalafilo) de Eli Lilly.

3.1.5 Evaluación farmacológica de nueva forma farmacéutica

3.1.5.1 MITAI 20 - TADALAFILO 20 mg

Expediente : 20205733
 Radicado : 20211130565 / 20241204148 / 20241266145
 Fecha : 12/08/2024
 Interesado : AVALON PHARMACEUTICAL S.A.

Composición: Cada lámina dispersable contiene 20 mg de tadalafilo

Forma farmacéutica: Lámina dispersable

Indicaciones: Tratamiento de la disfunción eréctil

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, respuesta al Auto No. 2024006587 emitido mediante Acta No. 13 de 2023 SEM numeral

3.1.5.1, para continuar con 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. 20211130565

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicados 20211130565 / 20241204148 / 20241266145 se presenta respuesta al Auto No. 2024006587 emitido con base en concepto del Acta No. 13 de 2023 SEM numeral 3.1.5.1., para tadalafilo lámina dispersable 20 mg (MITAI 20 ®) para continuar con la evaluación farmacológica de nueva forma farmacéutica con fines de registro sanitario, inserto allegado mediante Radicado 20211130565; la Sala recomienda aprobar evaluación farmacológica de nueva forma farmacéutica para el producto de la referencia, con la siguiente información.

Composición: Cada lámina dispersable contiene 20 mg de tadalafilo

Forma farmacéutica: Lámina dispersable

Indicaciones: Tratamiento de la disfunción eréctil

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad conocida a cualquiera de los componentes del producto. Pacientes en tratamiento con nitratos orgánicos, nitroglicerina o compuestos donantes de óxido nítrico. Pacientes con predisposición de retinopatía pigmentosa. Pacientes con neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica. Pacientes con enfermedades cardio-vasculares en quienes la actividad sexual no está aconsejada por representar un riesgo potencial, dentro de las que se incluyen, antecedente reciente de infarto agudo de miocardio, angina inestable o angina estable secundaria a actividad sexual, insuficiencia cardiaca igual o mayor al grado 2, de acuerdo a la clasificación de la New York Heart Association (NYHA por sus siglas en inglés), arritmias no controladas, hipotensión o hipertensión arteriales no controladas. Tadalafilo no se debe usar en pacientes con accidentes cerebrovasculares de reciente aparición. El uso de tadalafilo no está indicado en los pacientes con insuficiencia hepática, renal o con trastornos de la coagulación.

Precauciones y advertencias:

Antes de iniciar cualquier tratamiento farmacológico para la disfunción eréctil con tadalafilo, es necesario realizar una historia clínica y examen físico completos, con el fin de confirmar el diagnóstico y determinar la causa subyacente.

- se recomienda iniciar el tratamiento con tadalafilo con la dosis más baja efectiva y de acuerdo a la evaluación médica. El ajuste de la dosis dependerá de la respuesta clínica referida por el usuario y el seguimiento médico posterior.
- tadalafilo no tiene efectos significativos sobre la presión arterial y/o la frecuencia cardiaca de adultos sanos. Sin embargo, antes de iniciar cualquier tratamiento farmacológico para la disfunción eréctil, se debe evaluar el estado cardiovascular del paciente, debido a que

30

Acta No. 03 de 2025 SEMPB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

existe un grado de riesgo cardíaco asociado con la actividad sexual. Tadalafilo tiene propiedades vasodilatadoras, lo cual puede producir una disminución ligera y transitoria de la presión sanguínea y puede potenciar el efecto hipotensor de los nitratos o de los medicamentos alfa-1- bloqueadores.

- los consumos de alcohol en cantidades mayores a 0.5 gramos/kilogramo de peso, concomitantes a la ingesta de tadalafilo, pueden producir una disminución de las cifras de tensión arterial. Se recomienda el consumo mínimo de alcohol, cuando el paciente esté en tratamiento con tadalafilo.

- los pacientes con antecedentes de enfermedad ácido-péptica o úlcera gastroduodenal requieren de seguimiento durante el tratamiento con tadalafilo. Ante la exacerbación de síntomas asociados a esta condición, se debe suspender el medicamento.

- tadalafilo no tiene efectos significativos sobre el sistema de coagulación. Los pacientes que tienen trastornos controlados de la coagulación pueden recibir tratamiento con tadalafilo, siempre y cuando los beneficios superen los riesgos y bajo el estricto criterio médico. Este tipo de personas requieren de un monitoreo clínico estrecho. En caso de que se presenten manifestaciones asociadas a sangrado o disfunción hematológica, se debe suspender inmediatamente el tratamiento.

- los pacientes con insuficiencia hepática o renal, clasificadas como leves, pueden recibir tratamiento con tadalafilo, siempre y cuando los beneficios superen los riesgos y bajo el estricto criterio médico. No se recomienda el uso de tadalafilo en pacientes con valores de depuración de creatinina menores a 30 ml/min o en aquellos por cuya función hepática, se hallen clasificados como child-pugh grado c.

- tadalafilo se debe administrar con precaución en personas mayores de 60 años; se recomienda la evaluación cardiovascular previa y no exceder de una tableta en el día.

- riesgo potencial de pérdida súbita de la audición.

- riesgo potencial de generar disminución o pérdida repentina de la visión.

- los pacientes con deformidades anatómicas del pene o enfermedad de peyronie, deben tener una valoración médica previa al inicio del tratamiento con tadalafilo. Estos pacientes tienen un riesgo mayor de priapismo secundario al uso de inhibidores de pde-5. Estos pacientes pueden recibir tratamiento con tadalafilo, si el criterio médico apoya el beneficio del medicamento. Los pacientes con anemia, mieloma múltiple o leucemia tienen un mayor riesgo de presentar un priapismo secundario al uso de inhibidores de pde-5. En estos pacientes se recomienda el tratamiento con la menor dosis efectiva de Tadafilo y posterior al concepto médico que soporte el beneficio del medicamento.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en pacientes que toman tadalafilo para el tratamiento de la disfunción eréctil fueron cefalea, dispepsia, dolor de espalda y mialgia, en las que la incidencia aumenta con el incremento de la dosis de tadalafilo. Las reacciones adversas notificadas fueron transitorias y, en general, leves o moderadas. La mayoría de los dolores de cabeza notificados con tadalafilo en dosis diarias se experimentan en los primeros 10 a 30 días de iniciar el tratamiento.

Las reacciones adversas se han clasificado en categorías de frecuencia utilizando la siguiente convención: muy común ($\geq 1/10$); común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco común ($\geq 1/1.000$)

a $<1/100$); rara ($\geq 1/10.000$ a $<1/1.000$); muy rara ($<1/10.000$), no se conoce (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Muy común	Común	Poco común	Raro
<i>Trastornos del sistema inmunitario</i>			
		Reacciones de hipersensibilidad	Angiodema
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>			
	Dolor de cabeza	Mareos	Accidente cerebrovascular (incluyendo eventos hemorrágicos), Síncope, Ataques isquémicos transitorios, Migraña, Convulsiones, Amnesia transitoria

<i>Trastornos del sistema inmunitario</i>			
		Reacciones de hipersensibilidad	Angiodema
<i>Trastornos oculares</i>			
		Visión borrosa, Sensaciones descritas como dolor de ojos	Defecto del campo visual, Hinchazón de los párpados, Hiperemia conjuntival, No arterítica anterior, neuropatía óptica isquémica (NAION), oclusión vascular retiniana

<i>Trastornos del oído y del laberinto</i>			
		Acúfenos	Pérdida de audición repentina
<i>Trastornos cardíacos 1</i>			
		Taquicardia, Palpitaciones	Infarto de miocardio, Angina de pecho inestable, Arritmia ventricular
<i>Trastornos vasculares</i>			
	Enjuagando	Hipotensión, Hipertensión	
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>			
	Congestión nasal	Disnea, Epistaxis	
<i>Trastornos gastrointestinales</i>			
	Dispepsia	Dolor abdominal, Vómitos, Náuseas, Reflujo gastroesofágico	
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>			
		Erupción cutánea	Urticaria, Síndrome de Stevens-Johnson, Dermatitis exfoliativa, Hiperhidrosis (sudoración)
<i>Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conectivo y óseos</i>			
	Dolor de espalda, Mialgia, Dolor en la extremidad		
<i>Trastornos renales y urinarios</i>			
		Hematuria	

Muy común	Común	Poco común	Raro
<i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</i>			
		Erecciones prolongadas	Priapismo, Hemorragia peneana, Hematospermia
<i>Trastornos generales y condiciones del lugar de administración</i>			
		Dolor de pecho, edema periférico, fatiga	Edema facial, Muerte súbita cardíaca

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Se ha notificado una incidencia ligeramente mayor de anomalías en el ECG, principalmente bradicardia sinusal, en pacientes tratados con tadalafilo una vez al día en comparación

con el placebo. La mayoría de estas anomalías del ECG no se asociaron a reacciones adversas.

Otras poblaciones especiales

Los datos en pacientes mayores de 65 años que reciben tadalafilo en ensayos clínicos, ya sea para el tratamiento de la disfunción eréctil, son limitados. En los ensayos clínicos con tadalafilo tomado a demanda para el tratamiento de la disfunción eréctil, se notificó diarrea con mayor frecuencia en pacientes mayores de 65 años

Interacciones:

Los estudios de interacción se realizaron con 10 mg y/o 20 mg de tadalafilo, como se indica a continuación. Con respecto a los estudios de interacción en los que sólo se utilizó la dosis de 10 mg de tadalafilo, no se pueden descartar completamente las interacciones clínicamente relevantes a dosis más altas.

Efectos de otras sustancias sobre el tadalafilo

Inhibidores del citocromo P450

El tadalafilo se metaboliza principalmente por el CYP3A4. Un inhibidor selectivo del CYP3A4, ketoconazol (200 mg diarios), aumentó la exposición de tadalafilo (10 mg) 2 veces y la $C_{máx}$ en un 15 %, en relación con los valores de AUC y $C_{máx}$ de tadalafilo solo. El ketoconazol (400 mg diarios) aumentó la exposición (AUC) de tadalafilo (20 mg) 4 veces y la $C_{máx}$ en un 22 %. Ritonavir, un inhibidor de la proteasa (200 mg dos veces al día), que es un inhibidor de CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 y CYP2D6, aumentó la exposición de tadalafilo (20 mg) (AUC) 2 veces sin cambios en la $C_{máx}$. Aunque no se han estudiado las interacciones específicas, otros inhibidores de la proteasa, como el saquinavir, y otros inhibidores del CYP3A4, como la eritromicina, la claritromicina, el itraconazol y el zumo de pomelo deben coadministrarse con precaución, ya que cabe esperar que aumenten las concentraciones plasmáticas de tadalafilo.

En consecuencia, podría aumentar la incidencia de las reacciones adversas enumeradas en el apartado de efectos secundarios.

Transportadores

No se conoce el papel de los transportadores (por ejemplo, la glicoproteína p) en la disposición del tadalafilo.

Por lo tanto, existe la posibilidad de que se produzcan interacciones farmacológicas mediadas por la inhibición de los transportadores.

Inductores del citocromo P450.

Un inductor del CYP3A4, la rifampicina, redujo el AUC del tadalafilo en un 88%, en relación con los valores del AUC del tadalafilo solo (10 mg). Se puede prever que esta exposición reducida disminuya la eficacia de tadalafilo; se desconoce la magnitud de la disminución de la eficacia. Otros inductores del CYP3A4, como el fenobarbital, la fenitoína y la carbamazepina, también pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de tadalafilo.

Efectos del tadalafilo sobre otros medicamentos

Nitratos

En estudios clínicos, se demostró que el tadalafilo (5, 10 y 20 mg) aumenta los efectos hipotensores de los nitratos. Por lo tanto, está contraindicada la administración de tadalafilo a pacientes que estén utilizando cualquier forma de nitrato orgánico. Según los resultados de un estudio clínico en el que participaron 150 sujetos que recibieron dosis diarias de tadalafilo de 20 mg durante 7 días y 0,4 mg de nitroglicerina sublingual a distintas horas, esta interacción duró más de 24 horas y dejó de ser detectable cuando habían transcurrido 48 horas desde la última dosis de tadalafilo. Por lo tanto, en un paciente al que se le haya prescrito cualquier dosis de tadalafilo (2,5 mg -20 mg), cuando la administración de nitratos se considere médicamente necesaria en una situación de riesgo vital, deben haber transcurrido al menos 48 horas después de la última dosis de tadalafilo antes de considerar la administración de nitratos. En tales circunstancias, los nitratos sólo deben administrarse bajo estricta supervisión médica y con un control hemodinámico adecuado.

Antihipertensivos (incluidos los antagonistas del calcio)

La coadministración de doxazosina (4 y 8 mg diarios) y tadalafilo (5 mg diarios y 20 mg en dosis única) aumenta el efecto reductor de la presión arterial de este alfabloqueante de forma significativa.

Este efecto dura al menos doce horas y puede ser sintomático, incluyendo el síncope. Por lo tanto, no se recomienda esta combinación.

En los estudios de interacción realizados en un número limitado de voluntarios sanos, estos efectos no se notificaron con alfuzosina o tamsulosina. Sin embargo, debe tenerse precaución al utilizar tadalafilo en pacientes tratados con cualquier alfabloqueante, y especialmente en los ancianos. El tratamiento debe iniciarse con una dosis mínima y ajustarse progresivamente.

En los estudios de farmacología clínica, se examinó el potencial del tadalafilo para aumentar los efectos hipotensores de los medicamentos antihipertensivos. Se estudiaron las principales clases de medicamentos antihipertensivos, incluidos los antagonistas del calcio (amlodipino), los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) (enalapril), los antagonistas de los receptores beta-adrenérgicos (metoprolol), los diuréticos tiazídicos (bendrofluazida) y los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (varios tipos y dosis, solos o en combinación con tiazidas, antagonistas del calcio, betabloqueantes y/o alfabloqueantes). El tadalafilo (10 mg, excepto en los estudios con bloqueadores de los receptores de la angiotensina II y amlodipino, en los que se aplicó una dosis de 20 mg) no tuvo ninguna interacción clínicamente significativa con ninguna de estas clases. En otro estudio de farmacología clínica se estudió el tadalafilo (20 mg) en combinación con hasta 4 clases de antihipertensivos. En los sujetos que tomaban múltiples antihipertensivos, los cambios en la presión arterial ambulatoria parecían estar relacionados con el grado de control de la presión arterial. En este sentido,

en los sujetos del estudio cuya presión arterial estaba bien controlada, la reducción fue mínima y similar a la observada en los sujetos sanos.

En los sujetos del estudio cuya presión arterial no estaba controlada, la reducción fue mayor, aunque esta reducción no se asoció con síntomas hipotensivos en la mayoría de los sujetos. En los pacientes que reciben medicamentos antihipertensivos concomitantes, tadalafilo 20 mg puede inducir una disminución de la presión arterial, que (con la excepción de los alfabloqueantes -ver arriba-) es, en general, menor y no es probable que sea clínicamente relevante. El análisis de los datos de los ensayos clínicos de fase 3 no mostró diferencias en los acontecimientos adversos en los pacientes que tomaban tadalafilo con o sin medicamentos antihipertensivos. Sin embargo, debe darse un asesoramiento clínico adecuado a los pacientes en relación con una posible disminución de la presión arterial cuando son tratados con medicamentos antihipertensivos.

Riociguat

Los estudios preclínicos mostraron un efecto aditivo de reducción de la presión arterial sistémica cuando se combinaron los inhibidores de la PDE5 con el riociguat. En los estudios clínicos, se ha demostrado que el riociguat aumenta los efectos hipotensores de los inhibidores de la PDE5. No hubo evidencia de un efecto clínico favorable de la combinación en la población estudiada. El uso concomitante de riociguat con inhibidores de la PDE5, incluido el tadalafilo, está contraindicado.

Inhibidores de la 5-alfa reductasa

En un ensayo clínico que comparó tadalafilo 5 mg coadministrado con finasterida 5 mg con placebo más finasterida 5 mg en el alivio de los síntomas de la HBP, no se identificaron nuevas reacciones adversas. Sin embargo, dado que no se ha realizado un estudio formal de interacción farmacológica que evalúe los efectos de tadalafilo y los inhibidores de la 5-alfa reductasa (5-ARI), debe tenerse precaución cuando se coadministre tadalafilo con 5-ARI.

Sustratos del CYP1A2 (por ejemplo, teofilina)

Cuando se administró tadalafilo 10 mg con teofilina (un inhibidor no selectivo de la fosfodiesterasa) en un estudio de farmacología clínica, no hubo interacción farmacocinética. El único efecto farmacodinámico fue un pequeño (3,5 lpm) aumento de la frecuencia cardíaca. Aunque este efecto es menor y no tuvo importancia clínica en este estudio, debe tenerse en cuenta cuando se administren conjuntamente estos medicamentos.

Etinilestradiol y terbutalina

Se ha demostrado que el tadalafilo produce un aumento de la biodisponibilidad oral del etinilestradiol; puede esperarse un aumento similar con la administración oral de terbutalina, aunque la consecuencia clínica de esto es incierta.

Alcohol

Las concentraciones de alcohol (concentración media máxima en sangre del 0,08 %) no se vieron afectadas por la coadministración con tadalafilo (10 mg o 20 mg). Además, no se observaron cambios en las concentraciones de tadalafilo 3 horas después de la coadministración con alcohol. El alcohol se administró de forma que se maximizara la tasa de absorción de alcohol (ayuno nocturno sin alimentos hasta 2 horas después del alcohol).

El tadalafilo (20 mg) no aumentó la disminución de la presión arterial media producida por el alcohol (0,7 g/kg o aproximadamente 180 ml de 40 % de alcohol [vodka] en un varón de 80 kg), pero en algunos sujetos se observaron mareos posturales e hipotensión ortostática. Cuando se administró tadalafilo con dosis más bajas de alcohol (0,6 g/kg), no se observó hipotensión y los mareos se produjeron con una frecuencia similar a la del alcohol solo. El efecto del alcohol sobre la función cognitiva no aumentó con tadalafilo (10 mg).

Medicamentos metabolizados por el citocromo P450

No se espera que tadalafilo cause una inhibición o inducción clínicamente significativa del aclaramiento de los medicamentos metabolizados por las isoformas del CYP450. Los estudios han confirmado que tadalafilo no inhibe ni induce las isoformas del CYP450, incluyendo el CYP3A4, CYP1A2, CYP2D6, CYP2E1, CYP2C9 y CYP2C19.

Sustratos del CYP2C9 (por ejemplo, R-warfarina)

El tadalafilo (10 mg y 20 mg) no tuvo un efecto clínicamente significativo sobre la exposición (AUC) a la warfarina S o a la warfarina R (sustrato del CYP2C9), ni el tadalafilo afectó a los cambios en el tiempo de protrombina inducidos por la warfarina.

Aspirina

El tadalafilo (10 mg y 20 mg) no potenció el aumento del tiempo de sangrado causado por el ácido acetil salicílico.

Medicamentos antidiabéticos.

No se realizaron estudios de interacción específicos con medicamentos antidiabéticos.

Poblaciones especiales: no indica

Vía de administración: oral

Dosificación y grupo etario:

Posología. Hombres adultos. En general, la dosis recomendada es de 10 mg tomados antes de la actividad sexual prevista, con o sin alimentos. En aquellos pacientes en los que Tadalafilo 10 mg no produzca el efecto adecuado, se puede probar con la dosis de 20 mg. Puede tomarse desde al menos 30 minutos antes de la actividad sexual. La frecuencia máxima de dosificación es de un comprimido una vez al día. Tadalafilo 10 y 20 mg se utilizarán antes de la actividad sexual prevista y no se recomienda su uso diario continuo. En pacientes que prevean un uso frecuente de Tadalafilo (es decir, por lo menos dos veces

por semana) puede ser adecuado el uso diario de las dosis más bajas de Tadalafilo, teniendo en cuenta tanto la elección del paciente como el juicio clínico del médico. En estos pacientes la dosis recomendada es de 5 mg tomados una vez al día, aproximadamente a la misma hora. La dosis puede ser reducida a 2,5 mg una vez al día, dependiendo de la tolerabilidad del paciente. Debe reevaluarse periódicamente la idoneidad del uso continuado de este régimen de administración diaria.

Condición de venta: Venta libre

Norma farmacológica: 7.9.0.0.N40

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto allegado mediante Radicado No. 20211130565.

Asimismo, revisada la documentación allegada y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos mediante Acta No. 13 de 2023 SEM numeral 3.1.5.1, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el estudio de bioequivalencia *in vivo* en condiciones de ayuno, para el producto Tadalafilo láminas dispersables orales 20 mg de Zim Laboratories Limited, India frente al producto de referencia Cialis® 20 mg tabletas recubierta con película de Eli Lilly

3.1.5.2 XTANDI® 40 MG TABLETAS

Expediente : 20224710
Radicado : 20221052529 / 20241335660
Fecha : 26/12/2024
Interesado : ASTELLAS PHARMA US. INC.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 40 mg de enzalutamida

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

XTANDI® está indicado para:

- El tratamiento de hombres adultos con cáncer de próstata resistente a la castración (CPRC) no metastásico de alto riesgo.
- El tratamiento de hombres adultos con CPRC metastásico sin síntomas o con síntomas muy leves después del fracaso del tratamiento de privación androgénica en quienes la quimioterapia antineoplásica aún no está indicada clínicamente.
- El tratamiento de hombres adultos con CPRC metastásico cuya enfermedad ha progresado durante o después del tratamiento con docetaxel.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, respuesta al Auto No. 2024018158 emitido mediante Acta No. 13 de 2023 SEM numeral 3.1.5.3, para continuar con 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 para el usuario, allegado mediante radicado No. 20241335660
- Información para Prescribir, allegado mediante radicado No. 20241335660

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante radicados 20221052529 / 20241335660 se presenta respuesta al Auto No. 2024018158 emitido con base en concepto del Acta No. 13 de 2023 SEM numeral 3.1.5.3., para enzalutamida tabletas 40 mg (Xtandi®) para continuar con la evaluación farmacológica de nueva forma farmacéutica con fines de registro sanitario, inserto e información para prescribir allegada mediante Radicado 20241335660 en el que se recomendó al interesado incluir algunos textos en advertencias, interacciones, y reacciones adversas en la información para prescribir e inserto y requerimientos de calidad.

El interesado informa que se acoge al concepto e incluye los textos mencionados. Por tanto, la Sala recomienda aprobar la evaluación farmacológica para el producto de la referencia con la siguiente información:

Composición: Cada tableta recubierta contiene 40 mg de enzalutamida

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

XTANDI® está indicado para:

- El tratamiento de hombres adultos con cáncer de próstata resistente a la castración (CPRC) no metastásico de alto riesgo.
- El tratamiento de hombres adultos con CPRC metastásico sin síntomas o con síntomas muy leves después del fracaso del tratamiento de privación androgénica en quienes la quimioterapia antineoplásica aún no está indicada clínicamente.
- El tratamiento de hombres adultos con CPRC metastásico cuya enfermedad ha progresado durante o después del tratamiento con docetaxel.

Contraindicaciones:

XTANDI® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al principio activo o a alguno de sus excipientes, o en mujeres que están o pueden quedar embarazadas. Este fármaco está contraindicado en personas menores de 18 años de edad.

Precauciones y advertencias:

Riesgo de convulsión

El uso de la enzalutamida se ha asociado a la aparición de convulsión. La decisión de continuar con el tratamiento en pacientes que presenten una convulsión debe tomarse caso por caso.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible

Se han comunicado casos muy poco frecuentes de síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR) en pacientes que recibían XTANDI® (consulte la sección 4.8). El SEPR es un trastorno neurológico reversible muy poco frecuente, que puede manifestarse con síntomas de rápida evolución como convulsión, cefalea, confusión, ceguera y otros trastornos visuales y neurológicos, con o sin hipertensión asociada. Un diagnóstico de SEPR requiere ser confirmado mediante imágenes cerebrales, de preferencia con resonancia magnética (RM). Se recomienda suspender la administración de XTANDI® en los pacientes que presenten SEPR.

Segundas neoplasias malignas primarias

Se han notificado casos de segundas neoplasias malignas primarias en pacientes tratados con enzalutamida en los ensayos clínicos. En los ensayos clínicos de fase 3, los eventos que se notificaron con mayor frecuencia en pacientes tratados con enzalutamida, y con una frecuencia mayor que con placebo, fueron cáncer de vejiga (0,3%), adenocarcinoma de colon (0,2%), carcinoma de células transicionales (0,2%) y carcinoma de células transicionales de la vejiga (0,1%).

Se debe advertir a los pacientes de que acudan inmediatamente a su médico si notan signos de sangrado gastrointestinal, hematuria macroscópica u otros síntomas como disuria o urgencia urinaria durante el tratamiento con enzalutamida.

Reacciones de hipersensibilidad

Se han observado reacciones de hipersensibilidad con el tratamiento con enzalutamida, manifestadas por síntomas como erupción cutánea o edema de la cara, la lengua, los labios o la faringe, entre otros. Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves (RACG) con enzalutamida. En el momento de la prescripción, se debe informar a los pacientes de los signos y síntomas y vigilarles estrechamente por si aparecen reacciones cutáneas.

Uso concomitante con otros medicamentos

La enzalutamida es un inductor enzimático potente y puede provocar la pérdida de eficacia de muchos medicamentos de uso común. Por lo tanto, cuando se inicie el tratamiento con enzalutamida se debe realizar una revisión de los demás medicamentos recibidos.

En general, se debe evitar el uso simultáneo de la enzalutamida con medicamentos que sean sustratos sensibles de numerosas enzimas o transportadores metabólicos si su efecto terapéutico es de gran importancia para el paciente, y si no se pueden realizar fácilmente ajustes de la dosis en función del monitoreo de la eficacia o de las concentraciones plasmáticas.

Se debe evitar la administración simultánea con warfarina y anticoagulantes cumarínicos. Si XTANDI® se administra simultáneamente con algún anticoagulante metabolizado por el CYP2C9 (como la warfarina o el acenocumarol), se debe además monitorear el índice internacional normalizado (IIN).

Disfunción renal:

Se debe actuar con cautela en pacientes que tengan disfunción renal grave, ya que la enzalutamida no se ha estudiado en esta población de pacientes.

Disfunción hepática grave:

Se ha observado un aumento de la semivida de la enzalutamida en pacientes con disfunción hepática grave, relacionado posiblemente con un aumento en la distribución en tejidos. Aún se desconoce la importancia clínica de esta observación. Sin embargo, se prevé que se prolongue el tiempo para alcanzar las concentraciones en equilibrio y que quizás aumenten también el tiempo hasta el efecto farmacológico máximo y el tiempo de inicio y disminución de la inducción enzimática

Enfermedad cardiovascular reciente:

Los estudios de fase 3 excluyeron a los pacientes con infarto de miocardio reciente (en los últimos 6 meses) o angina inestable reciente (en los últimos 3 meses), insuficiencia cardíaca de clase III o IV según la clasificación de New York Heart Association (NYHA), excepto si presentaban una fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) =45%, bradicardia o hipertensión no controlada. Esto se debe tener en cuenta si se receta XTANDI® a estos pacientes.

El tratamiento de privación androgénica puede prolongar el intervalo QT

En pacientes con antecedentes o factores de riesgo de prolongación del intervalo QT y en pacientes tratados simultáneamente con medicamentos que puedan prolongar el intervalo QT, los médicos deben evaluar la relación beneficio-riesgo, incluida la posibilidad de taquicardia ventricular helicoidal antes de iniciar el tratamiento con XTANDI.

Uso con quimioterapia

No se han establecido ni la seguridad ni la eficacia del uso simultáneo de XTANDI® con quimioterapia citotóxica. La administración simultánea de enzalutamida no tiene un efecto de interés clínico en la farmacocinética del docetaxel intravenoso; sin embargo, no se puede excluir el aumento de la incidencia de neutropenia inducida por docetaxel.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres que pueden procrear

No hay datos sobre el uso de XTANDI® en mujeres embarazadas. Este medicamento no está indicado en mujeres que pueden procrear. Este medicamento puede ser perjudicial para un bebé en gestación o causar la posible pérdida del embarazo si lo toma una mujer embarazada.

Anticoncepción en hombres y mujeres

Se desconoce si la enzalutamida o sus metabolitos están presentes en el semen. Si el paciente mantiene relaciones sexuales con una mujer embarazada, deberá usar un preservativo mientras reciba tratamiento con enzalutamida y hasta 3 meses después de finalizarlo. Si el paciente mantiene relaciones sexuales con una mujer que puede procrear, deberá usar un preservativo junto con otro método anticonceptivo mientras reciba tratamiento con enzalutamida y hasta 3 meses después de finalizarlo. Los estudios en animales han mostrado toxicidad para la función reproductora.

Embarazo

No está indicado el uso de la enzalutamida en mujeres. La enzalutamida está contraindicada en mujeres que están o puedan quedar embarazadas.

Lactancia

No está indicado el uso de la enzalutamida en mujeres. Se desconoce si la enzalutamida está presente en la leche humana. La enzalutamida y/o sus metabolitos se secretan en la leche de la rata.

Fertilidad

Los estudios en animales mostraron que la enzalutamida afecta el aparato reproductor de ratas y perros machos.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

XTANDI® influye moderadamente sobre la capacidad para manejar vehículos y máquinas, puesto que se han notificado eventos psiquiátricos y neurológicos como convulsión. Debe informarse a los pacientes sobre el posible riesgo de presentar eventos psiquiátricos o neurológicos mientras manejan vehículos o maquinarias. No se han realizado estudios para evaluar los efectos de la enzalutamida sobre la capacidad para manejar vehículos y máquinas.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes son astenia/fatiga, sofoco, hipertensión, fracturas y caídas. Otras reacciones adversas importantes incluyen enfermedad isquémica cardíaca y crisis epiléptica.

Se presentaron convulsiones en el 0,4% de los pacientes tratados con enzalutamida, en el 0,1% de los pacientes tratados con placebo y en el 0,3% de los pacientes tratados con bicalutamida.

Se han comunicado casos muy poco frecuentes del síndrome de encefalopatía posterior reversible en pacientes tratados con enzalutamida

Lista tabulada de las reacciones adversas

A continuación, se enumeran las reacciones adversas observadas en los estudios clínicos, por categoría de frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen de la siguiente manera: muy frecuentes ($=1/10$); frecuentes ($=1/100$ a $<1/10$); poco frecuentes ($=1/1000$ a $<1/100$); raras ($=1/10\ 000$ a $<1/1000$); muy raras ($<1/10\ 000$); de frecuencia desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada categoría de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden de gravedad decreciente.

Tabla 1: Reacciones adversas identificadas en ensayos clínicos controlados y en el período posterior a la comercialización

Categoría de órgano, aparato o sistema de MedDRA	Reacción adversa y frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Poco frecuentes: leucopenia, neutropenia De frecuencia desconocida [*] : trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunitario	De frecuencia desconocida [*] : edema de la cara, la lengua, los labios y la faringe
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes: ansiedad Poco frecuentes: alucinaciones visuales
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes: dolor de cabeza, trastorno de la memoria, amnesia, alteración de la atención, síndrome de las piernas inquietas Poco frecuentes: trastorno cognitivo, convulsión [‡] Frecuencia desconocida [*] : síndrome de encefalopatía posterior reversible
Trastornos cardíacos	Frecuente: cardiopatía isquémica [†] Frecuencia desconocida [*] : prolongación de QT (consulte las secciones 4.4 y 4.5)
Trastornos vasculares	Muy frecuentes: sofoco, hipertensión
Trastornos gastrointestinales	Frecuencia desconocida [*] : náuseas, vómitos, diarrea
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes: piel seca, prurito De frecuencia desconocida [*] : erupción
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes: fracturas [‡] De frecuencia desconocida [*] : mialgia, espasmos musculares, debilidad muscular, dolor de espalda
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Frecuentes: ginecomastia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes: astenia, fatiga
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Muy frecuentes: caídas

* Notificaciones espontáneas procedentes de la experiencia posterior a la comercialización.

‡ Según la evaluación efectuada mediante búsquedas SMQ específicas de “convulsiones” que incluyen convulsión; convulsión tónico-clónica generalizada; convulsiones parciales complejas; convulsiones parciales, y estado epiléptico. Esto incluye casos raros de convulsión con complicaciones que causan la muerte.

† Según la evaluación efectuada mediante búsquedas SMQ específicas de “infarto de miocardio” y “otras cardiopatías isquémicas”, incluidos los siguientes términos preferidos observados en al menos dos pacientes en los estudios de fase 3 aleatorizados y controlados con placebo: angina de pecho; arteriopatía coronaria; infarto de miocardio; infarto de miocardio agudo; síndrome coronario agudo, angina inestable; isquemia miocárdica, y arteriosclerosis coronaria.

‡ Incluye todos los términos preferidos con la palabra “fractura” en huesos.

Descripción de determinadas reacciones adversas

Convulsión:

En estudios clínicos controlados, 13 (0,4%) de 3179 pacientes tratados con una dosis diaria de 160 mg de enzalutamida presentaron una convulsión; por contraste, un paciente (0,1%) que recibió el placebo y un paciente (0,3%) que recibió bicalutamida presentaron una convulsión. La dosis parece ser un factor pronóstico del riesgo de convulsión, según lo reflejan los datos preclínicos y los datos obtenidos de un estudio de aumento escalonado de la dosis. En los estudios clínicos controlados se excluyó a los pacientes que tenían antecedentes de convulsiones o factores de riesgo de sufrirlas.

En el ensayo con un solo grupo 9785-CL-0403 (UPWARD), realizado para evaluar la incidencia de convulsión en pacientes con factores predisponentes a sufrirla (de los cuales el 1,6% tenía antecedentes de convulsiones), 8 de los 366 (2,2%) pacientes tratados con enzalutamida tuvieron una convulsión. La mediana de la duración del tratamiento fue de 9.3 meses.

El mecanismo por el cual la enzalutamida podría disminuir el umbral de las convulsiones se desconoce, pero quizás esté relacionado con datos de estudios in vitro que muestran que la enzalutamida y su metabolito activo se unen pueden unirse a los canales de cloruro regulados por el GABA e inhibir su actividad.

Cardiopatía isquémica

En ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo, presentaron enfermedad isquémica cardíaca el 3,9% de los pacientes tratados con enzalutamida más TDA, frente al 1,5% de los pacientes tratados con placebo más TDA. Quince (0,4%) pacientes tratados con enzalutamida y 2 (0,1%) pacientes tratados con placebo presentaron un acontecimiento de enfermedad isquémica cardíaca que causó la muerte.

Reporte de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Permite la vigilancia constante del equilibrio riesgo-beneficio del medicamento. Se invita a los profesionales de la salud a notificar las sospechas de reacciones adversas, por teléfono. 01- 8000180462, o escriba un correo electrónico a: safety-co@astellas.com.

Interacciones:

Posibilidad de que otros medicamentos afecten la exposición a la enzalutamida

Inhibidores del CYP2C8

El CYP2C8 desempeña un papel importante en la eliminación de la enzalutamida y en la formación de su metabolito activo. Después de la administración oral del inhibidor potente del CYP2C8 gemfibrozilo (600 mg dos veces al día) a sujetos varones sanos, el ABC de la enzalutamida aumentó en un 326%, mientras que la $C_{m\acute{a}x}$ de la enzalutamida disminuyó en un 18%. Para la suma de la enzalutamida libre más el metabolito activo libre, el ABC aumentó en un 77%, mientras que la $C_{m\acute{a}x}$ disminuyó en un 19%. Durante el tratamiento con enzalutamida se deben evitar o administrarse con cautela los inhibidores potentes (p.

ej., gemfibrozilo) del CYP2C8. Si se debe administrar simultáneamente a los pacientes un inhibidor potente del CYP2C8, se debe reducir la dosis de enzalutamida a 80 mg una vez al día.

Inhibidores del CYP3A4

El CYP3A4 desempeña un papel de poca importancia en el metabolismo de la enzalutamida. Después de la administración oral del inhibidor potente del CYP3A4 itraconazol (200 mg una vez al día) a sujetos varones sanos, el ABC de la enzalutamida aumentó en un 41%, mientras que la $C_{máx}$ de la enzalutamida permaneció inalterada. Para la suma de la enzalutamida libre más el metabolito activo libre, el ABC aumentó en un 27%, mientras que la $C_{máx}$ dosis cuando se administra XTANDI siguió sin cambiar. No es necesario ajustar la simultáneamente con inhibidores del CYP3A4.

Inductores del CYP2C8 y CYP3A4

Después de la administración oral a sujetos varones sanos del inductor moderado del CYP2C8 y el inductor potente del CYP3A4 rifampicina (600 mg una vez al día), el ABC de la enzalutamida más el metabolito activo disminuyó en un 37%, mientras que la $C_{máx}$ permaneció inalterada. No es necesario ajustar la dosis cuando se administra XTANDI simultáneamente con inductores del CYP2C8 o el CYP3A4.

Posibilidad que la enzalutamida afecte la exposición a otros medicamentos

Inducción enzimática

La enzalutamida es un inductor enzimático potente y aumenta la síntesis de muchas enzimas y transportadores; por lo tanto, se prevé que interactúe con numerosos medicamentos comunes que son sustratos de enzimas o transportadores. La reducción en las concentraciones plasmáticas puede ser importante y ocasionar la Pérdida o disminución del efecto clínico. También existe un riesgo de aumento de la formación de metabolitos activos. Las enzimas que pueden ser inducidas son el CYP3A en el hígado e intestino; el CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, y la uridina 5'-difosfoglucuronosiltransferasa (UGT; Enzimas de conjugación glucurónica). La proteína transportadora gp-P también puede ser inducida, al igual que probablemente otros transportadores. Como la proteína de multiresistencia a Fármacos 2 (MRP2), la proteína de resistencia en el cáncer de mama (BCRP) y el polipéptido transportador de aniones orgánicos 1B1 (OATP1B1).

Los estudios *in vivo* han mostrado que la enzalutamida es un inductor potente del CYP3A4 y un inductor moderado del CYP2C9 y el CYP2C19. La administración simultánea de la enzalutamida (160 mg una vez al día) con dosis orales únicas de sustratos sensibles al CYP en pacientes con cáncer de próstata ocasionó una disminución del 86% en el ABC del midazolam (sustrato del CYP3A4); una disminución del 56% en el ABC de la S-warfarina (sustrato del CYP2C9), y una disminución del 70% en el ABC del omeprazol (sustrato del CYP2C19). También es posible que se haya producido una inducción de la UGT1A1. En un estudio clínico realizado en pacientes con CPRC metastásico, XTANDI® (160 mg una vez al día) no tuvo efectos de interés clínico sobre la farmacocinética del docetaxel administrado por vía intravenosa (75 mg/m² por infusión cada 3 semanas). La ABC del

docetaxel disminuyó en un 12 % (cociente de las medias geométricas [CMG] = 0.882 [IC del 90 %: 0,767, 1,02]) mientras que la C máx disminuyó en un 4 % (CMG = 0,963 [IC del 90 %: 0,834, 1,11]).

Se prevé que haya interacciones con ciertos medicamentos que se eliminan a través del metabolismo o mediante transporte activo. Se recomienda evitar estos medicamentos o administrarlos con cautela si su efecto terapéutico es de gran importancia para el paciente y no es fácil realizar ajustes de la dosis basados en el monitoreo de la eficacia o de las concentraciones plasmáticas. Se sospecha que el riesgo de lesión hepática después de la administración de paracetamol es mayor en los pacientes tratados simultáneamente con inductores enzimáticos.

Los grupos de medicamentos que se pueden ver afectados son, entre otros:

- Analgésicos (p. ej., fentanilo, tramadol)
- Antibióticos (p. ej., claritromicina, doxiciclina)
- Fármacos anticancerosos (p. ej., cabazitaxel)
- Antiepilépticos (p. ej., carbamazepina, clonazepam, fenitoína, primidona, ácido valproico)
- Antipsicóticos (p. ej., haloperidol)
- Antitrombóticos (p. ej., acenocumarol, warfarina, clopidogrel)
- Betabloqueantes (p. ej., bisoprolol, propanolol)
- Antagonistas del calcio (p. ej., diltiazem, felodipina, nicardipina, nifedipina, verapamilo)
- Glucósidos cardíacos (p. ej., digoxina)
- Corticoesteroides (p. ej., dexametasona, prednisolona)
- Antivíricos contra el VIH (p. ej., indinavir, ritonavir)
- Hipnóticos (p. ej., diazepam, midazolam, zolpidem)
- Inmunodepresor (p. ej., tacrolimus)
- Inhibidor de la bomba de protones (p. ej., omeprazol)
- Estatinas metabolizadas por el CYP3A4 (p. ej., atorvastatina, simvastatina)
- Fármacos tiroideos (p. ej., levotiroxina)

Puede que la capacidad máxima de inducción de la enzalutamida no ocurra sino hasta aproximadamente 1 mes después de iniciar el tratamiento, cuando se logren las concentraciones plasmáticas en equilibrio de la enzalutamida; sin embargo, algunos efectos de la inducción podrían manifestarse en menos tiempo. Los pacientes que tomen medicamentos que son sustratos del CYP2B6, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 o de la UGT1A1 deben ser evaluados para detectar la posible pérdida de efectos farmacológicos (o aumentos en los efectos, en los casos en los que se forman metabolitos activos) durante el primer mes de tratamiento con enzalutamida; asimismo, debe considerarse hacer ajustes de la dosis según corresponda. Tomando en cuenta la semivida prolongada de la enzalutamida (5,8 días), los efectos sobre las enzimas pueden persistir durante un mes o más después de la suspensión de la enzalutamida. Puede que sea necesaria una reducción

gradual de la dosis del otro medicamento recibido cuando se suspenda el tratamiento con enzalutamida.

Sustratos del CYP1A2 y CYP2C8

La enzalutamida (160 mg una vez al día) no causó cambios de interés clínico en el ABC ni en la $C_{máx}$ de la cafeína (sustrato del CYP1A2) ni de la pioglitazona (sustrato del CYP2C8). El ABC de la pioglitazona aumentó en un 20% mientras que la $C_{máx}$ disminuyó en un 18%. El ABC y la $C_{máx}$ de la cafeína disminuyeron en un 11% y en un 4%, respectivamente. No está indicado hacer ningún ajuste de la dosis cuando se administra un sustrato del CYP1A2 o CYP2C8 simultáneamente con XTANDI.

Sustratos de la gp-P

Los datos *in vitro* indican que la enzalutamida podría ser un inhibidor del transportador de salida gp-P. El efecto de la enzalutamida sobre sustratos de la gp-P aún no se ha evaluado *in vivo*; sin embargo, en condiciones de uso clínico, la enzalutamida podría ser un inductor de la gp-P a través de la activación del receptor nuclear de pregnano (PXR). Se debe actuar con cautela al administrar simultáneamente medicamentos que son sustratos de la gp-P y tienen un margen terapéutico estrecho (p. ej., colchicina, dabigatrán etexilato, digoxina) con XTANDI; quizás sea necesario hacer ajustes de la dosis para mantener concentraciones plasmáticas óptimas.

Sustratos de BCRP.

En estado estacionario, enzalutamida no causó ningún cambio clínicamente significativo en la exposición a rosuvastatina (sustrato de la sonda de la proteína de resistencia al cáncer de mama, BCRP, por sus siglas en inglés) en pacientes con cáncer de próstata que recibieron una dosis oral única de rosuvastatina antes de enzalutamida y de forma concomitante (la administración concomitante se realizó después de al menos 55 días de administración de 160 mg de enzalutamida una vez al día). El AUC de rosuvastatina disminuyó un 14% mientras que la $C_{máx}$ aumentó un 6%. No es necesario ajustar la dosis cuando un sustrato de BCRP se administra junto con enzalutamida.

Sustratos de BCRP, MRP2, OAT3 y OCT1

Según datos obtenidos *in vitro*, no se puede descartar la inhibición del MRP2 (en el intestino), el transportador de aniones orgánicos 3 (OAT3) y el transportador de cationes orgánicos 1 (OCT1) (sistémicamente). En teoría, también es posible la inducción de estos transportadores y actualmente se desconoce el efecto neto.

Medicamentos que prolongan el intervalo QT

Dado que el tratamiento de privación androgénica puede prolongar el intervalo QT, se debe evaluar detenidamente el uso simultáneo de XTANDI con medicamentos que se sepa que prolongan el intervalo QT o medicamentos con capacidad para inducir taquicardia ventricular helicoidal como los antiarrítmicos de clase IA (p. ej., quinidina, disopiramida) o clase III (p. ej., amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida), metadona, moxifloxacina, antipsicóticos, etc.

Efecto de los alimentos sobre la exposición a la enzalutamida

Los alimentos no tienen efectos clínicamente significativos sobre el grado de exposición a la enzalutamida. En ensayos clínicos, XTANDI se administró sin tener en cuenta el consumo de alimentos.

Vía de administración: Oral

Dosificación y grupo etario:

El tratamiento con enzalutamida debe ser iniciado y estar supervisado por médicos especialistas con experiencia en el tratamiento farmacológico del cáncer de próstata.

Posología

La dosis recomendada es 160 mg de enzalutamida (cuatro tabletas recubiertas de 40 mg o dos tabletas recubiertas de 80 mg) como una sola dosis oral diaria.

Se debe continuar la castración médica con un análogo de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH) durante el tratamiento de los pacientes que no hayan tenido una castración quirúrgica.

Si un paciente se olvida de tomar XTANDI® a la hora habitual, la dosis recetada se debe tomar lo más cerca posible de ese horario. Si un paciente se olvida de tomar una dosis durante un día entero, el tratamiento se debe reanudar al día siguiente con la dosis diaria habitual.

Si un paciente presenta toxicidad de grado =3 o una reacción adversa intolerable, se debe interrumpir la administración durante una semana o hasta que los síntomas mejoren a grado =2, tras lo cual se reanuda la administración con la misma dosis o una dosis reducida (120 mg u 80 mg), si se justifica.

Uso concomitante con inhibidores potentes del CYP2C8

Si es posible, se debe evitar el uso simultáneo de inhibidores potentes del CYP2C8. Si se debe administrar simultáneamente a los pacientes un inhibidor potente del CYP2C8, es preciso reducir la dosis de la enzalutamida a 40 mg una vez al día. Si se suspende la administración simultánea del inhibidor potente del CYP2C8, se debe restablecer la dosis de enzalutamida utilizada antes del inicio de la administración del inhibidor potente del CYP2C8.

Pacientes de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada.

Disfunción hepática

No se requiere ajustar la dosis en los pacientes con disfunción hepática leve, moderada o grave (clases A, B o C según Child-Pugh, respectivamente). Sin embargo, se ha observado un aumento de la semivida de la enzalutamida en pacientes con disfunción hepática grave.

Disfunción renal

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con disfunción renal leve o moderada. Se recomienda actuar con cautela en los pacientes que tengan disfunción renal grave o nefropatía terminal.

Población pediátrica

En la indicación del tratamiento de hombres adultos con CPRC no hay ningún uso de la enzalutamida que sea adecuado para la población pediátrica.

Vía de administración

XTANDI® se administra por vía oral. Las tabletas recubiertas no se deben cortar, triturar ni masticar, sino que se deben tragar enteros con agua, y se pueden tomar con o sin alimentos.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 6.0.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar inserto para el usuario la información para prescribir, allegados mediante Radicado No. 20241335660.

Asimismo, revisada la documentación allegada, y considerando que, el estudio *in vivo* para el producto Xtandi 80 mg (enzalutamida 80 mg tabletas) cuenta con aprobación de esta sala, y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al concepto emitido mediante Acta No. 13 de 2023 SEM numeral 3.1.5.3, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los perfiles de disolución para optar a bioexención por proporcionalidad de dosis como prueba de equivalencia *in vitro* para el producto Xtandi 40 mg (enzalutamida 40 mg tabletas) frente al producto Xtandi 80 mg (enzalutamida 80 mg tabletas), fabricados por Patheon Inc (Mississauga Ontario L5N 7K9 / Canadá, 2100 Syntex Court).

3.1.5.3 DAFLON 1000 MG COMPRIMIDOS MASTICABLES

Expediente : 20270701
Radicado : 20231344843
Fecha : 11/01/2024
Interesado : LES LABORATOIRES SERVIER

Composición: Comprimido masticable con 1000 mg de fracción flavonoide purificada y micronizada correspondiente a 900 mg de diosmina y 100 mg de hesperidina

Forma farmacéutica: Comprimido masticable

Indicaciones:

- Tratamiento de los síntomas relacionados con la insuficiencia venolinfática.
- Tratamiento de los síntomas funcionales relacionados con las crisis hemorroidales.

50

Acta No. 03 de 2025 SEMPB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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. 20231344843
- Información para Prescribir, allegado mediante radicado No. 20231344843

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicados 20231344843 se presenta la asociación diosmina más hesperidina comprimido masticable que contiene 900 mg más 100 mg respectivamente (Daflon®) para continuar con la evaluación farmacológica de nueva forma farmacéutica con fines de registro sanitario, inserto e información para prescribir allegados mediante Radicado 20231344843.

El interesado soporta la solicitud en que la asociación ya se encuentra incluida en Normas Farmacológicas con las mismas indicaciones y presenta estudio clínico de no inferioridad CHEWY (*Clinical non-inferiority study between Micronized purified flavonoid fraction 1000 mg, one chewable tablet per day and Micronized Purified Flavonoid Fraction 500 mg, 2 tablets daily after eight weeks of treatment in patients suffering from symptomatic Chronic Venous Disease (CVD)*), de fase 3, doble ciego, con asignación aleatoria a los tratamientos, que incluyó 611 pacientes de los cuales 309 recibieron el comprimido masticable de 1000 mg y 302 2 comprimidos de 500 mg al día durante 8 semanas, al cabo de las cuales no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el alivio de síntomas en las extremidades inferiores mediante escala análoga visual ni en las variables secundarias de eficacia (dolor de piernas, pesadez de piernas y puntuación global y subpuntuaciones del cuestionario de calidad de vida eCIVIQ-14 (dolor, físico, psicológico y social)), ni en los eventos adversos. Por lo anterior, la Sala recomienda aprobar la evaluación farmacológica para la nueva forma farmacéutica comprimido masticable que contiene diosmina más hesperidina 900 mg más 100 mg respectivamente (Daflon®), con la siguiente información así:

Composición: Comprimido masticable con 1000 mg de fracción flavonoide purificada y micronizada correspondiente a 900 mg de diosmina y 100 mg de hesperidina

Forma farmacéutica: Comprimido masticable

Indicaciones:

- Tratamiento de los síntomas relacionados con la insuficiencia venosa crónica leve de miembros inferiores en adultos.
- Tratamiento de los síntomas funcionales relacionados con las crisis hemorroidales.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad conocida al principio activo o a alguno de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

51

Acta No. 03 de 2025 SEMPB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La administración de este medicamento para el tratamiento sintomático de las crisis hemorroidales no sustituye el tratamiento de otros problemas anales. Si los síntomas no disminuyen, habrá que acudir al médico para una exploración proctológica y una revisión del tratamiento en caso necesario.

Véase cómo utilizar el medicamento en caso de embarazo y lactancia.

Excipientes

Daflon 1000 contiene 1227,37 mg de sorbitol en cada comprimido.

Daflon 1000 contiene 0,00429 mg de alcohol bencílico en cada comprimido.

El alcohol bencílico puede provocar reacciones alérgicas.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos, o estos son limitados, en relación con el uso de la fracción flavonoide purificada micronizada en mujeres embarazadas.

Los estudios realizados en animales no han mostrado toxicidad para la reproducción.

Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Daflon 1000 durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si el principio activo o los metabolitos se excretan en la leche materna.

No se puede descartar el riesgo para el neonato o lactante.

Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir/abstenerse del tratamiento con Daflon 1000 tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

Los estudios de toxicidad no mostraron ningún efecto sobre la fertilidad de las ratas hembra o macho.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre los efectos de los flavonoides sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, teniendo en cuenta el perfil de seguridad global de la fracción flavonoide, Daflon 1000 no influye sobre estas capacidades, o bien su influencia es insignificante.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con Daflon 1000 en los ensayos clínicos son de intensidad leve. Básicamente consisten en reacciones gastrointestinales (diarrea, dispepsia, náuseas, vómitos).

Lista tabulada de reacciones adversas

Se han notificado los efectos o eventos adversos que se indican a continuación, los cuales se clasifican utilizando la siguiente frecuencia: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10\ 000$); y de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Término preferente
Trastornos del sistema nervioso	Raras	Mareos
		Cefalea
		Malestar
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Diarrea
		Dispepsia
		Náuseas
		Vómitos
	Poco frecuentes	Colitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Raras	Prurito
		Erupción
		Urticaria
	Frecuencia no conocida*	Edema aislado de cara, labios y párpados Excepcionalmente, edema de Quincke

* Experiencia post-autorización.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacciones. Hasta la fecha no se ha notificado ninguna interacción clínicamente relevante con el producto a partir de datos posteriores a la comercialización.

Posología y forma de administración

Posología

Insuficiencia venosa:

Adultos: 1 comprimido al día.

El alivio de los síntomas se produce, habitualmente, en las primeras 2 semanas de tratamiento. Si el paciente no mejora o empeora, se debe evaluar la situación clínica.

En caso de necesidad se puede continuar el tratamiento, con la misma dosis diaria, hasta 2-3 meses.

Hemorroides:

Adultos: 3 comprimidos al día durante los primeros 4 días (tomando 1 comprimido 3 veces al día), seguidos de 2 comprimidos al día durante 3 días (tomando 1 comprimido 2 veces al día). La dosis recomendada de mantenimiento es de 1 comprimido al día.

Este tratamiento está indicado únicamente para corto plazo. Si el paciente no mejora o empeora después de la primera semana de tratamiento, se debe evaluar la situación clínica.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Daflon en niños y adolescentes menores de 18 años. No se dispone de datos.

Forma de administración

Vía oral.

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

Norma farmacológica: 7.8.0.0.N10

ATC	PRINCIPIO ACTIVO	FORMA FARMACÉUTICA	CONCENTRACIÓN
C05CA53	FRACCIÓN FLAVONOIDE PURIFICADA Y MICRONIZADA CORRESPONDIENTE A DIOSMINA + HESPERIDINA	COMPRIMIDO MASTICABLE	900 mg + 100 mg

Finalmente, la Sala recomienda al interesado ajustar el inserto y la información para prescribir al presente concepto.

3.1.6 Evaluación farmacológica de nueva concentración

3.1.6.1 CREON® 35.000

Expediente : 20289992
Radicado : 20241236780
Fecha : 13/09/2024
Interesado : LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO - LAFRANCOL S.A.S.

Composición: Cada cápsula dura con microgránulos de liberación retardada contiene pancreatina 420 mg correspondiente a: lipasa 35.000 U Ph. Eur., amilasa 25.200 U Ph. Eur., proteasa 1.400 U Ph. Eur.

Forma farmacéutica: Cápsula dura con microgránulos de liberación retardada

Indicaciones:

Tratamiento de la insuficiencia pancreática exocrina en pacientes pediátricos y adultos asociado frecuentemente, pero sin limitarse a:

- Fibrosis quística
- Pancreatitis crónica
- Cirugía pancreática
- Gastrectomía
- Cáncer pancreático
- Cirugía de bypass gastrointestinal (p. ej. gastroenterostomía Billroth II)
- Obstrucción del ducto pancreático o del ducto biliar común (p. ej. debido a neoplasia)
- Síndrome de Shwachman-Diamond
- Estado después de un ataque de pancreatitis aguda e inicio de alimentación enteral u oral

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
- Inserto e Información para Prescribir Agosto.2024 Basado en CCDS000192 v.10, allegado mediante radicado No. 20241236780

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada mediante Radicado 20241236780 para el producto Creon®35.000 principios activo pancreatina 420 mg correspondiente a: lipasa 35.000 U Ph. Eur, amilasa 25.200 U Ph. Eur., proteasa 1.400 U Ph. Eur, cápsula dura con microgránulos de liberación retardada; la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que se solicita nueva concentración para la asociación a dosis fija de lipasa, amilasa y proteasa en la indicación

“tratamiento de la insuficiencia pancreática exocrina en pacientes pediátricos y adultos asociado frecuentemente, pero sin limitarse a: • Fibrosis quística, • Pancreatitis crónica, • Cirugía pancreática, • Gastrectomía, • Cáncer pancreático, • Cirugía de bypass gastrointestinal (p. ej. gastroenterostomía Billroth II), • Obstrucción del ducto pancreático o del ducto biliar común (p. ej. debido a neoplasia), • Síndrome de Shwachman-Diamond, • Estado después de un ataque de pancreatitis aguda e inicio de alimentación enteral u oral. Creon® 35.000 está indicado para mejorar la digestión y aliviar los síntomas de mala digestión después del consumo de una comida (grasosa); como sensación de pesadez, hinchazón, distensión abdominal, dolor/calambres abdominales y/o diarrea”; asimismo, aprobación de inserto e información para prescribir Agosto.2024 Basado en CCDS000192 v.10.

El interesado allega estudios con la concentración de 25.000 U Ph. Eur., de lipasa, la Sala reconoce la necesidad de disponer de diversas concentraciones que permitan ajustarse a cada paciente específico y la propuesta está dentro del rango que este utiliza globalmente entre 5.000 y 40.000 U Ph. Eur., de lipasa. Por lo anterior, la Sala recomienda aprobar la nueva concentración para el producto de la referencia, con la siguiente información así:

Composición: Cada cápsula dura con microgránulos de liberación retardada contiene pancreatina 420 mg correspondiente a: lipasa 35.000 U Ph. Eur, amilasa 25.200 U Ph. Eur., proteasa 1.400 U Ph. Eur.

Forma farmacéutica: Cápsula dura con microgránulos de liberación retardada

Indicaciones:

tratamiento de la insuficiencia pancreática exocrina en pacientes pediátricos y adultos asociado frecuentemente, pero sin limitarse a:

- Fibrosis quística
- Pancreatitis crónica
- Cirugía pancreática
- Gastrectomía
- Cáncer pancreático
- Cirugía de bypass gastrointestinal (p. ej. gastroenterostomía Billroth II)
- Obstrucción del ducto pancreático o del ducto biliar común (p. ej. debido a neoplasia)
- Síndrome de Shwachman-Diamond
- Estado después de un ataque de pancreatitis aguda e inicio de alimentación enteral u oral

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Se han reportado estenosis ileocecal y del intestino grueso (colonopatía fibrosante) en pacientes con fibrosis quística que toman altas dosis de preparaciones de pancreatina. Como precaución deben evaluarse medicamente los síntomas abdominales inusuales o cambios en los síntomas abdominales para excluir la posibilidad de colonopatía

fibrosante, especialmente si el paciente está tomando más de 10000 unidades de lipasa/kg/día.

Como ocurre con todos los productos de pancreatina porcina, comercializados actualmente, el creon® procede de tejido pancreático de cerdos usados para consumo alimenticio. Aunque el riesgo que el creon® pueda transmitir algún agente infeccioso a los humanos se ha reducido mediante el análisis e inactivación de ciertos virus durante la manufactura, existe un riesgo teórico por la transmisión de enfermedad viral, incluyendo enfermedades causadas por virus nuevos o por virus no identificados.

La presencia de virus porcinos que pueden infectar a los humanos no puede ser excluida del todo. Sin embargo, no se han reportado casos de transmisión de una enfermedad infecciosa asociada con el uso de extractos pancreáticos porcinos, durante su uso a largo plazo.

Efectos sobre la Capacidad para Conducir Vehículos y Operar Máquinas

Creon® influye de manera insignificante o nula sobre la capacidad para conducir y operar máquinas.

Reacciones adversas:

En los ensayos clínicos, se han expuesto a Creon® más de 1000 pacientes. Las reacciones adversas más frecuentemente reportadas fueron trastornos gastrointestinales y fueron principalmente de gravedad leve o moderada.

Las siguientes reacciones adversas se han observado durante los ensayos clínicos con las frecuencias indicadas a continuación.

Sistema de órganos	Muy Frecuente ≥ 1/10	Frecuente ≥ 1/100 a < 1/10	Poco Frecuente ≥ 1/1000 a < 1/100	Frecuencia Desconocida
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal*	Náusea, vómito, estreñimiento, distensión abdominal, diarrea*		Estenosis ileocecal y del intestino grueso (colonopatía fibrosante)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Erupción	Prurito, urticaria
Trastornos del sistema inmunológico				Hipersensibilidad (reacciones anafilácticas)

*Los trastornos gastrointestinales están asociados principalmente con la enfermedad subyacente. Para dolor abdominal y diarrea se reportaron incidencias similares o menores en comparación con placebo.

Se han reportado estenosis ileocecal y del intestino grueso (colonopatía fibrosante) en pacientes con fibrosis quística que toman altas dosis de preparaciones de pancreatina.

Se han observado reacciones alérgicas principalmente, pero no exclusivamente en la piel y se identificaron como reacciones adversas durante la utilización posaprobación. Debido a que estas reacciones fueron reportadas espontáneamente de una población de tamaño incierto, no es posible estimar de manera confiable su frecuencia.

Población pediátrica

No se identificaron reacciones adversas específicas en la población pediátrica. La frecuencia, el tipo y la gravedad de las reacciones adversas fueron similares en niños con fibrosis quística en comparación con los adultos.

Sobredosis

Se ha reportado que dosis extremadamente altas de pancreatina se asocian con hiperuricosuria e hiperuricemia.

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacción.

Poblaciones especiales:

Embarazo y Lactancia

Fertilidad y Embarazo

No están disponibles datos clínicos sobre exposición durante el embarazo a las enzimas pancreáticas. Los estudios en animales no presentan evidencia de absorción de las enzimas pancreáticas porcinas. Por tanto, no se espera toxicidad para la reproducción o el desarrollo. Se debe tener precaución cuando se prescriben a mujeres embarazadas.

Lactancia

No se anticipan efectos en niños lactantes ya que los estudios en animales sugieren que no ocurre ninguna exposición sistémica de las madres lactantes a las enzimas pancreáticas.

Las enzimas pancreáticas pueden utilizarse durante el periodo de lactancia. Si es necesario administrar Creon® durante el embarazo y la lactancia, deberá utilizarse a dosis suficientes para proporcionar un estado nutricional adecuado.

Vía de administración: Oral

Dosificación y grupo etario:

La posología busca satisfacer las necesidades específicas y dependerá de la gravedad de la enfermedad y la composición del alimento.

Se recomienda tomar las enzimas durante o inmediatamente después de las comidas.

Las cápsulas deben ingerirse enteras durante o después de cada comida o merienda, con suficiente líquido y sin triturarlas o masticarlas.

Cuando se dificulte la ingestión (p. ej. pacientes pediátricos o adultos mayores), las cápsulas se pueden abrir cuidadosamente y adicionar las minimicroesferas a alimentos blandos ácidos [pH < 5,5] que no necesiten masticarse o las minimicroesferas se pueden tomar con líquidos ácidos [pH < 5,5]. Estos podrían ser compotas de manzana o yogur o jugo de fruta con un pH menor a 5,5, p. ej. jugos de manzana, naranja o piña. Esta mezcla no deberá almacenarse. Triturar y masticar las minimicroesferas o la mezcla con alimentos o líquidos con un pH mayor a 5,5 puede alterar el recubrimiento entérico protector. Esto puede conllevar a la liberación temprana de enzimas en la cavidad oral y por tanto a la reducción de la eficacia y a la irritación de las membranas mucosas.

Se debe verificar que no quede retenida ninguna parte del producto en la boca.

Es importante asegurar una adecuada hidratación todo el tiempo, especialmente durante periodos de mayor pérdida de líquidos. La hidratación inadecuada podría agravar el estreñimiento. La mezcla de las minimicroesferas con alimentos o líquidos deberá utilizarse inmediatamente y no debe almacenarse.

Dosificación en Pacientes con Fibrosis Quística Adultos y Pediátricos

Con base en una recomendación de la Conferencia de Consenso sobre Fibrosis Quística [FQ], el estudio de casos y controles de la fundación de FQ de los EE.UU. y el estudio de casos y controles del Reino Unido, se proponen las siguientes recomendaciones posológicas generales para la terapia de reemplazo de enzimas pancreáticas:

- La dosis con base en el peso debe iniciar con 1000 unidades de lipasa/kg/comida para niños menores de 4 años de edad y con 500 unidades de lipasa/kg/comida para niños mayores de 4 años de edad.
- La dosis debe ajustarse de acuerdo con la gravedad de la enfermedad, el control de la esteatorrea y el mantenimiento de un buen estado nutricional.
- La mayoría de los pacientes debe permanecer por debajo o no deben exceder las 10000 unidades de lipasa/kg de peso corporal por día o las 4000 unidades de lipasa/gramo de grasa ingerida.

Administración Vía Sonda de Gastrostomía

Creon® 35000 puede administrarse vía sonda de gastrostomía si se considera medicamento apropiado. Creon® tienen un diámetro de microesferas/esferas de 0,7-1,6 mm. Creon® 5000/Micro tiene un diámetro de microesferas/esferas de 0,7-1 mm. Es importante que se pruebe de manera cuidadosa si la jeringa y el tubo seleccionados son apropiados.

Dosificación en Otras Condiciones Asociadas con Insuficiencia Pancreática Exocrina

La dosis deberá individualizarse por paciente de acuerdo al grado de dispepsia y el contenido de grasa de la comida. La dosis requerida para una comida varía entre 25000 y 80000 unidades Ph.Eur. de lipasa y la mitad de la dosis individual para las meriendas.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica 8.1.10.0.N10

Adicionalmente, el siguiente texto corresponde a efectos del medicamento, por tanto, no debe hacer parte de la indicación y se debe retirar del inserto y la información para prescribir:

“Creon® 35.000 está indicado para mejorar la digestión y aliviar los síntomas de mala digestión después del consumo de una comida (grasosa); como sensación de pesadez, hinchazón, distensión abdominal, dolor/calambres abdominales y/o diarrea”.

Finalmente, la Sala recomienda al interesado ajustar el inserto y la información para prescribir al presente concepto.

3.1.6.2 ASTIGMIN® 9,5 MG/24H PARCHE TRANSDÉRMICO

Expediente : 20239795
Radicado : 20221236432 / 20241076688
Fecha : 02/04/2024
Interesado : HUMAX PHARMACEUTICAL S.A

Composición: Cada parche transdérmico de 8,5 cm² contiene 12,8 mg de rivastigmina. (Cada parche transdérmico libera 9,5 mg de rivastigmina en 24 horas).

Forma farmacéutica: Sistema transdérmico de liberación prolongada (Parche Transdérmico)

Indicaciones:

Tratamiento de pacientes con:

- Demencia entre leve y moderadamente grave de tipo Alzheimer
- Demencia entre leve y moderadamente grave asociada a la enfermedad de Parkinson

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2024002198 emitido mediante Acta No. 13 de 2023 SEM numeral 3.1.6.3, para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica de nueva concentración
- Información para Prescribir, allegado mediante radicado No. 20241076688
- Inserto, allegado mediante radicado No. 20241076688

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado presenta respuesta al Auto No. 2024002198 emitido mediante Acta No. 13 de 2023 SEM numeral 3.1.6.3, para continuar con el proceso de aprobación de evaluación farmacológica de

60

Acta No. 03 de 2025 SEMPB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

nueva concentración y aprobación de información para prescribir e inserto allegados mediante Radicado No. 20241076688, para el medicamento Astigmin® 9,5 mg/24h parche transdérmico, principio activo rivastigmina, en las indicaciones: *“Tratamiento de pacientes con: - Demencia entre leve y moderadamente grave de tipo Alzheimer. - Demencia entre leve y moderadamente grave asociada a la enfermedad de Parkinson”*.

Los requerimientos realizados por la Sala estuvieron relacionados con inclusión de información en contraindicaciones, precauciones y advertencias; así como actualización de reacciones adversas e interacciones.

El interesado se acogió a los requerimientos realizados; por lo tanto, la Sala recomienda aprobar la evaluación farmacológica, información para prescribir e inserto allegados mediante Radicado No. 20241076688, para el producto de la referencia con la siguiente información:

Composición: Cada parche transdérmico de 8,5 cm² contiene 12,8 mg de rivastigmina. (Cada parche transdérmico libera 9,5 mg de rivastigmina en 24 horas).

Forma farmacéutica: Sistema transdérmico de liberación prolongada (Parche Transdérmico)

Indicaciones:

Tratamiento de pacientes con:

- Demencia entre leve y moderadamente grave de tipo Alzheimer
- Demencia entre leve y moderadamente grave asociada a la enfermedad de Parkinson

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al medicamento, a otros derivados del carbamato o a cualquier excipiente de la formulación, insuficiencia hepática severa, niños, embarazo y lactancia. Precaución cuando se utilice el medicamento en pacientes con enfermedad del seno o arritmias cardíacas severas.

Historia previa de reacciones en el lugar de la aplicación sugestiva de dermatitis alérgica de contacto con parches de rivastigmina.

Precauciones y advertencias:

Precaución en pacientes con sintomatología sugestiva de estados ulcerosos. no existe experiencia en el tratamiento de pacientes con asma bronquial aguda, ánimo vigilante. Si ha tenido reacciones alérgicas a medicamentos similares. sí ha tenido reacciones en la piel, extendidas más allá del área de aplicación del parche, si ha tenido una reacción local intensa (tales como ampollas, aumento de la inflamación de la piel, hinchazón) y si estas no mejoraron dentro de las 48 horas luego de la remoción del parche transdérmico. Hable con su médico o farmacéutico antes de usar rivastigmina:

- si tiene o ha tenido latidos irregulares del corazón.
- si tiene o ha tenido úlceras gástricas activas.

- si tiene o ha tenido dificultades para orinar.
- si tiene o ha tenido convulsiones.
- si tiene o ha tenido asma, enfermedades respiratorias severas.
- si sufre de temblor.
- si tiene bajo peso.
- si tiene reacciones gastrointestinales tales como náuseas, vómito y/o diarrea severa, anorexia 1 disminución del apetito o si está deshidratado.
- si ha tenido problemas de hígado.

Si ha tenido alguna de éstas situaciones su médico debe realizarle mayor seguimiento mientras usa este tratamiento. si no se ha aplicado ningún parche por varios días, consulte con su médico antes de aplicarse un nuevo parche. no se recomienda el uso de rivastigmina en niños y adolescentes (menores de 18 años de edad). uso simultáneo con otros medicamentos: informe a su médico o farmacéutico si está tomando o recientemente ha tomado algún otro medicamento, incluyendo aquellos de venta libre. la rivastigmina puede interactuar con otros medicamentos anticolinérgicos (medicamentos usados para tratar espasmos abdominales, Parkinson, náuseas, vómito o prevenir el mareo). sí debe someterse a una cirugía mientras está usando rivastigmina parches transdérmicos, informe a su médico acerca del uso éste medicamento, debido a que pueden aumentarse los efectos de algunos relajantes musculares durante la anestesia.

La incidencia y gravedad de las reacciones adversas aumentan generalmente al aumentar la dosis, especialmente en los periodos de ajuste de dosis. Si se interrumpe el tratamiento durante tres días, debe reiniciarse con 4,6 mg/24 h.

Mal uso del medicamento y errores en la dosificación que producen sobredosis: El mal uso del medicamento y errores en la dosificación con ASTIGMIN® NF parche transdérmico han llevado a reacciones adversas graves, algunos casos han requerido hospitalización, y raramente pueden tener consecuencias fatales. La mayoría de los casos de mal uso del medicamento y errores en la dosificación estaban relacionados con no retirar el parche viejo cuando se aplicaba el nuevo y el uso de múltiples parches al mismo tiempo. Se debe instruir a los pacientes y a sus cuidadores de las importantes instrucciones de administración de ASTIGMIN® NF parches transdérmicos.

Trastornos gastrointestinales: Pueden producirse trastornos gastrointestinales dosis-dependientes, como náuseas, vómitos y diarrea, al inicio del tratamiento y/o al aumentar la dosis. Estas reacciones adversas ocurren con más frecuencia en mujeres. Los pacientes que experimenten signos o síntomas de deshidratación debidos a vómitos o diarrea prolongados pueden ser controlados con fluidos intravenosos y reducción o discontinuación de dosis si son reconocidos y tratados rápidamente. La deshidratación puede asociarse con consecuencias graves.

Pérdida de peso: Los pacientes con enfermedad de Alzheimer pueden perder peso mientras estén tomando inhibidores de las colinesterasas, como la rivastigmina. Durante el tratamiento con ASTIGMIN NF® parches transdérmicos debe monitorizarse el peso del paciente.

Bradycardia: La rivastigmina puede provocar bradicardia, la cual constituye un factor de riesgo en la aparición de Torsade de pointes, preferentemente en pacientes con factores de riesgo. Se recomienda tener precaución en pacientes que presentan un riesgo mayor de desarrollar Torsade de pointes; por ejemplo, aquellos con insuficiencia cardíaca no compensada, infarto de miocardio reciente, bradiarritmias, una predisposición a la hipocalcemia o la hipomagnesemia, o con el uso concomitante de medicamentos que inducen la prolongación de QT y/o Torsade de pointes.

Otras reacciones adversas: Se recomienda precaución al recetar rivastigmina parche transdérmico:

- a pacientes con síndrome del nodo sinusal o trastornos de la conducción (bloqueo sinoauricular o bloqueo auriculoventricular)
- a pacientes con úlcera gástrica o duodenal activa o con predisposición a estas enfermedades, ya que la rivastigmina puede provocar un aumento en las secreciones gástricas;
- a pacientes predispuestos a una obstrucción urinaria y convulsiones, ya que los colinérgicos pueden inducir o exacerbar estas enfermedades;
- a pacientes con antecedentes de asma o enfermedad pulmonar obstructiva (EPOC).

Reacciones de la piel en el lugar de la aplicación: Las reacciones de la piel en el lugar de la aplicación pueden aparecer con los parches de rivastigmina y generalmente son de intensidad leves a moderada. Se debe instruir adecuadamente a los pacientes y cuidadores.

Estas reacciones adversas no son por sí mismas una indicación de sensibilización. Sin embargo, el uso de los parches de rivastigmina puede producir dermatitis alérgica de contacto.

Se debe sospechar de dermatitis alérgica de contacto si la reacción en el lugar de la aplicación se extiende más allá del tamaño del parche, si hay evidencia de una reacción local más intensa (tales como eritema en aumento, edema, pápulas, vesículas) y si los síntomas no mejoran significativamente durante las 48 horas después de retirar el parche. En estos casos se debe interrumpir el tratamiento.

Los pacientes que experimenten reacciones en el lugar de la aplicación sugestivas de dermatitis alérgica de contacto a los parches de rivastigmina y que aún necesiten ser tratados con rivastigmina solo se deben cambiar a las formas orales de rivastigmina después de dar negativo en las pruebas de alergia y bajo monitorización médica cuidadosa. Puede que algunos pacientes sensibilizados a rivastigmina por exposición a los parches de rivastigmina, no puedan tomar ninguna forma de rivastigmina.

Ha habido notificaciones poscomercialización raras en pacientes que experimentaron dermatitis alérgica (diseminada) cuando se les administró rivastigmina, independientemente de la vía de administración (oral, transdérmica). En estos casos se debe interrumpir el tratamiento.

Otras advertencias y precauciones: La rivastigmina puede exacerbar o inducir síntomas extrapiramidales.

Debe evitarse el contacto con los ojos tras manipular ASTIGMIN® NF parches transdérmicos. Después de retirar el parche las manos se deben lavar con jabón o agua. En caso de contacto con los ojos o si los ojos se enrojecen después de manipular el parche, se debe lavar inmediatamente con abundante agua y pedir consejo médico si los síntomas no se resuelven.

Población especial:

Los pacientes con peso corporal inferior a 50 kg pueden experimentar más reacciones adversas, y es más probable que interrumpan el tratamiento por esta causa. Se debe titular y monitorizar cuidadosamente a estos pacientes de reacciones adversas (p. ej. Náuseas o vómitos excesivos) y si aparecen estos efectos adversos considerar la reducción de la dosis de mantenimiento al parche transdérmico de 4,6 mg/24 h.

Disfunción hepática: los pacientes con disfunción hepática clínicamente significativa pueden padecer más reacciones adversas. Es necesario aplicar estrictamente las recomendaciones de ajuste de la dosis en función de la tolerabilidad del paciente. No se han estudiado pacientes con disfunción hepática grave. Se debe tener un especial cuidado a la hora de ajustar la dosis de estos pacientes.

Embarazo: En animales embarazados, rivastigmina y/o sus metabolitos atravesaron la placenta. Se desconoce si esto ocurre en humanos. No se dispone de datos clínicos sobre embarazos expuestos a rivastigmina. En estudios de toxicidad peri/postnatal en ratas, se observó un aumento en la duración de la gestación. La rivastigmina no debe utilizarse durante el embarazo salvo que sea claramente necesario.

Lactancia: En animales la rivastigmina se excreta en la leche materna. En humanos se desconoce si la rivastigmina se excreta en la leche materna; por tanto, las pacientes tratadas con rivastigmina no deben dar el pecho a sus hijos.

Fertilidad: No se observaron efectos adversos a la rivastigmina sobre la fertilidad o la función reproductora en ratas. Se desconocen los efectos de la rivastigmina sobre la fertilidad en humanos.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas: La enfermedad de Alzheimer puede provocar un deterioro gradual de la capacidad para conducir o comprometer la capacidad para utilizar máquinas. Además, la rivastigmina puede provocar síncope o delirios. Por lo tanto, la influencia de rivastigmina sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña o moderada. Por tanto, en pacientes con demencia tratados con rivastigmina, el médico debe evaluar regularmente la capacidad para seguir conduciendo o manejando maquinaria compleja.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas de la Tabla 1 se ordenan según el sistema de clasificación por órganos y sistemas MedDRA y por la categoría de frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen utilizando la siguiente convención:

- Muy frecuentes (afecta más de 1 paciente de cada 10)
- Frecuentes (afecta 1 de cada 10 pacientes)
- Poco frecuentes (afecta entre 1 y 10 pacientes de cada 1.000)
- Raras (afecta entre 1 y 10 pacientes de cada 10.000)
- Muy raras (afectan menos de 1 paciente de cada 10.000)
- Desconocidas (no pueden ser estimadas con los datos)

Tabla 1. Reacciones Adversas

Infecciones e infestaciones	
Frecuentes	Infecciones del tracto urinario
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Frecuentes	Anorexia, disminución del apetito
Poco frecuentes	Deshidratación
Trastornos psiquiátricos	
Frecuentes	Ansiedad, depresión, delirio, agitación
Poco frecuentes	Agresión
No conocida	Alucinaciones, intranquilidad, Pesadillas
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes	Dolor de cabeza, síncope, mareo
Poco frecuentes	Síntomas extrapiramidales, Hiperactividad psicomotora
No conocida	Empeoramiento de la enfermedad de Parkinson, convulsiones, temblor , somnolencia
Muy raras	Síntomas extrapiramidales
Trastornos cardíacos	
Poco frecuentes	Bradicardia
No conocida	Bloqueo atrioventricular, fibrilación atrial, taquicardia y síndrome del nodo sinusal

Trastornos vasculares	
No conocida	Hipertensión
Trastornos gastrointestinales	
Frecuentes	Náuseas, vómitos, diarrea, dispepsia, dolor abdominal
Poco frecuentes	Úlcera gástrica
No conocida	Pancreatitis
Trastornos hepatobiliares	
No conocida	Hepatitis, pruebas de función hepática elevadas
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuentes	Rash
No conocida	Prurito, eritema, urticaria, ampollas, dermatitis alérgica, dermatitis alérgica (diseminada)
Trastornos renales y urinarios	
Frecuentes	Incontinencia urinaria
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Frecuentes	Reacciones cutáneas en el lugar de administración (p. ej. Eritema, prurito, edema, dermatitis, irritación), estados de astenia (p. ej. fatiga, astenia), pirexia, disminución de peso
Raras	Caídas

*En un ensayo de 24 semanas en pacientes Japoneses, se notificaron como “muy frecuentes eritema en el lugar de administración, edema en el lugar de administración y prurito en el lugar de administración.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

En el ensayo clínico controlado con placebo anteriormente mencionado, con dosis mayores a las de 13,3 mg/24 h, se observaron con mayor frecuencia insomnio y fallo cardiaco que con 13,3 mg/24 h o placebo, lo que sugiere una relación dosis-dependiente.

Sin embargo, estos efectos no se produjeron con una mayor frecuencia con rivastigmina 13,3 mg/24 h parches transdérmicos que con placebo.

Las siguientes reacciones adversas sólo se han observado con rivastigmina cápsulas y solución oral, pero no en los ensayos clínicos con rivastigmina parches transdérmicos: malestar, confusión, aumento de la sudoración (frecuentes); úlcera duodenal, angina de pecho (raras); hemorragia gastrointestinal (muy rara); y algunos casos de vómitos graves asociados con ruptura de esófago (frecuencia no conocida, no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Irritación Cutánea: En ensayos clínicos controlados, doble ciego, las reacciones en el lugar de administración fueron principalmente de leves a moderadas en gravedad. La incidencia de reacciones cutáneas en el lugar de administración que llevaron a la interrupción del tratamiento fue $\leq 2,3\%$ en pacientes tratados con rivastigmina parches transdérmicos. La incidencia de reacciones cutáneas en el lugar de administración que llevaron a la interrupción fue más alta en la población asiática con un 4,9% y un 8,4% en las poblaciones China y Japonesa respectivamente.

En dos ensayos clínicos de 24 semanas doble ciego controlados con placebo, las reacciones adversas se midieron en cada visita utilizando una escala de irritación cutánea. La irritación cutánea observada en pacientes tratados con rivastigmina parches transdérmicos, fue principalmente de gravedad ligera o leve. En estos ensayos se consideró como grave en $\leq 2,2\%$ de los pacientes y en $\leq 3,7\%$ de los pacientes tratados con rivastigmina parches transdérmicos en un ensayo Japonés.

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacciones específicos con ASTIGMIN® parches transdérmicos.

Como inhibidor de las colinesterasas, la rivastigmina puede potenciar excesivamente los efectos de los relajantes musculares del tipo succinilcolina durante la anestesia. Se recomienda seleccionar cuidadosamente los agentes anestésicos. Si es necesario, debe considerarse un ajuste de dosis o una interrupción temporal del tratamiento.

Teniendo en cuenta sus efectos farmacodinámicos y los posibles efectos acumulativos, la rivastigmina no debe administrarse junto con otras sustancias colinomiméticas. Rivastigmina podría interferir con la actividad de medicamentos anticolinérgicos (e.g oxibutinina, tolterodina).

Se han notificado efectos acumulativos que dieron lugar a bradicardia (lo cual puede resultar en síncope) con el uso combinado de varios beta bloqueantes (incluyendo atenolol) y rivastigmina. Se espera que exista una asociación de beta bloqueantes cardiovasculares con la aparición de un mayor riesgo, pero también se han recibido informes de pacientes que utilizan otros beta bloqueantes. Por lo tanto, se debe tener precaución cuando se combina rivastigmina con beta bloqueantes y con otros agentes que

producen bradicardia (p. ej. agentes antiarrítmicos de clase III, antagonistas de los canales de calcio, glicósidos digitálicos, pilocarpina).

Dado que la bradicardia constituye un factor de riesgo en la aparición de torsades de pointes, se debe observar con precaución e incluso puede requerirse una monitorización clínica (ECG), si se combina rivastigmina con medicamentos inductores de torsades de pointes como los antipsicóticos, es decir algunas fenotiazinas (clorpromazina, levomepromazina), benzamidas (sulpirida, sultoprida, amisulprida, tiaprida, veraliprida), pimozida, haloperidol, droperidol, cisaprida, citalopram, difemanilo, eritromicina i.v., halofantrina, mizolastina, metadona, pentamidina y moxifloxacino.

En ensayos con voluntarios sanos, no se observó interacción farmacocinética entre la rivastigmina por vía oral y digoxina, warfarina, diazepam o fluoxetina. El aumento del tiempo de protrombina inducido por la warfarina no está afectado por la administración oral de rivastigmina. No se observaron efectos adversos sobre la conducción cardiaca tras la administración concomitante de digoxina y rivastigmina por vía oral.

No se detectaron alteraciones en la farmacocinética de la rivastigmina ni un aumento del riesgo de sus efectos adversos clínicamente significativos tras la administración concomitante de rivastigmina con medicamentos recetados frecuentemente, tales como antiácidos, antieméticos, antihipertensivos de acción central, bloqueantes de los canales de calcio, agentes inotrópicos, antianginosos, antiinflamatorios no esteroideos, estrógenos, analgésicos, benzodiazepinas y antihistamínicos.

Teniendo en cuenta las características de su metabolismo, las interacciones metabólicas con otros medicamentos parecen poco probables, aunque la rivastigmina puede inhibir el metabolismo de otras sustancias mediado por la butirilcolinesterasa.

Vía de administración: Transdermal

Dosificación y grupo etario:

Dosis inicial: El tratamiento debe iniciar con 1 parche de ASTIGMIN® 4.6 mg/24h por día. Luego de 4 semanas y si el tratamiento ha sido bien tolerado, la dosis puede incrementarse a 1 parche de ASTIGMIN® 9.5 mg/24h al día, siendo ésta la dosis efectiva recomendada.

Dosis de mantenimiento: La dosis de ASTIGMIN® 9.5 mg/24h al día debe continuarse mientras se observen beneficios terapéuticos. En caso de que se presenten problemas gastrointestinales, la aplicación del parche puede ser temporalmente suspendida hasta resolverse la reacción adversa. Si la suspensión del tratamiento no ha sido por muchos días, puede continuarse con la misma dosis de ASTIGMIN® 9.5 mg/24h, en caso contrario, el tratamiento debe ser reiniciado con ASTIGMIN® 4.6 mg/24h

Cambio de rivastigmina cápsulas o solución oral a ASTIGMIN® parche transdérmico: Basados en la exposición comparativa entre la solución oral y el sistema de liberación

transdermal de ASTIGMIN® parches transdérmicos, los pacientes en tratamiento con rivastigmina Cápsulas o solución oral pueden ser cambiados a ASTIGMIN® parches transdérmicos de la siguiente manera:

Pacientes que usen una dosis de 3 mg de rivastigmina al día vía oral pueden ser cambiados a ASTIGMIN® 4.6 mg/24h parches transdérmicos.

Pacientes que usen una dosis de 6 mg de rivastigmina al día vía oral pueden ser cambiados a ASTIGMIN® 4.6 mg/24h parches transdérmicos.

Pacientes estables y que han tolerado adecuadamente dosis de 9 mg de rivastigmina al día vía oral pueden cambiar a ASTIGMIN® 9.5 mg/24H Parches transdérmicos. Si esta dosis, desestabiliza el cuadro clínico y no es bien tolerada por el paciente, es recomendable cambiar a ASTIGMIN® 4.6 mg/24H.

Pacientes que usen una dosis de 12 mg de rivastigmina al día vía oral, pueden ser cambiados a ASTIGMIN® 9.5 mg/24H parches transdérmicos.

Una vez hecho el cambio a ASTIGMIN® 4.6 mg/24H, por cualquiera de los motivos anteriores y si el tratamiento con el producto ha sido bien tolerado por el paciente, es necesario continuarlo por un mínimo de cuatro semanas antes de cambiar a la dosis de ASTIGMIN® 9.5 mg/24H, siendo esta la dosis efectiva recomendada.

Se recomienda, aplicar el primer parche de ASTIGMIN® al día siguiente de la última toma de la dosis de rivastigmina vía oral.

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con problemas renales.

Pacientes pediátricos: La seguridad y la eficacia de rivastigmina en niños de 0 a 18 años no ha sido establecida. No se dispone de datos

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 19.15.0.0.N10

ATC	PRINCIPIO ACTIVO	FORMA FARMACÉUTICA	CONCENTRACIÓN
N06DA03	RIVASTIGMINA	PARCHE TRANSDERMICO	12,8 mg /parche (9,5 mg / 24 horas)

La Sala recomienda aprobar el inserto y la información para prescribir allegados mediante Radicado No. 20241076688.

Adicionalmente, la Sala encuentra que según esquema posológico “*Dosis inicial: El tratamiento debe iniciar con 1 parche de Astigmin® 4.6 mg/24h por día. Luego de 4 semanas y si el tratamiento ha sido bien tolerado, la dosis puede incrementarse a 1 parche de Astigmin® 9.5 mg/24h al día, siendo ésta la dosis efectiva recomendada*”, por tanto, la Sala recomienda al interesado realizar al trámite correspondiente para solicitar la inclusión de la indicación “*Demencia grave Tipo Alzheimer*”.

Asimismo, revisada la documentación allegada, y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento emitido mediante Acta No. 13 de 2023 SEM numeral 3.1.6.3, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el estudio de bioequivalencia *in vitro* por proporcionalidad de dosis del producto Astigmin® 9.5 mg/24horas parche transdérmico fabricado por Luye Pharma AG con domicilio en Am Windfeld 35 D83714 – Miesbach - Alemania frente al producto biolote Astigmin® 13,3 mg / 24 h parche transdermico fabricado por Luye Pharma AG con domicilio en Am Windfeld 35 D83714 – Miesbach – Alemania.

3.1.6.3 ASTIGMIN® 13,3 MG/24H PARCHE TRANSDÉRMICO

Expediente : 20239856
Radicado : 20221237106 / 20241168727
Fecha : 08/07/2024
Interesado : HUMAX PHARMACEUTICAL S.A

Composición: Cada parche transdérmico de 12,8 cm² contiene 19,2 mg de rivastigmina. (Cada parche transdérmico libera 13,3 mg de rivastigmina en 24 horas)

Forma farmacéutica: Sistema transdérmico de liberación prolongada (Parche Transdérmico)

Indicaciones:

Tratamiento de pacientes con:

- Demencia entre leve y moderadamente grave de tipo Alzheimer
- Demencia grave Tipo Alzheimer
- Demencia entre leve y moderadamente grave asociada a la enfermedad de Parkinson

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2024006318 emitido mediante Acta No. 13 de 2023 SEM numeral 3.1.6.5, para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica de nueva concentración
- Información para Prescribir, allegado mediante radicado No. 20241168727
- Inserto, allegado mediante radicado No. 20241168727

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado presenta respuesta al Auto No. 2024006318 emitido mediante Acta No. 13 de 2023 SEM numeral 3.1.6.5, para continuar con el proceso de aprobación de evaluación farmacológica de nueva concentración y aprobación de información para prescribir e inserto allegados mediante Radicado No. 20241168727, para el medicamento Astigmin® 13,3 mg/24h parche transdérmico, principio activo rivastigmina, en las indicaciones: *“Tratamiento de pacientes con: - Demencia entre leve y moderadamente grave de tipo Alzheimer. - Demencia grave Tipo Alzheimer. - Demencia entre leve y moderadamente grave asociada a la enfermedad de Parkinson”*.

Los requerimientos realizados por la Sala estuvieron relacionados con inclusión de información en contraindicaciones, precauciones y advertencias; así como actualización de reacciones adversas e interacciones.

El interesado se acogió a los requerimientos realizados; por lo tanto, la Sala recomienda aprobar la evaluación farmacológica, información para prescribir e inserto allegados mediante Radicado No. 20241168727, para el producto de la referencia con la siguiente información.

Composición: Cada parche transdérmico de 12,8 cm² contiene 19,2 mg de rivastigmina. (Cada parche transdérmico libera 13,3 mg de rivastigmina en 24 horas)

Forma farmacéutica: Sistema transdérmico de liberación prolongada (Parche Transdérmico)

Indicaciones:

Tratamiento de pacientes con:

- Demencia entre leve y moderadamente grave de tipo Alzheimer
- Demencia grave Tipo Alzheimer
- Demencia entre leve y moderadamente grave asociada a la enfermedad de Parkinson

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al medicamento, a otros derivados del carbamato o a cualquier excipiente de la formulación, insuficiencia hepática severa, niños, embarazo y lactancia.

Precaución cuando se utilice el medicamento en pacientes con enfermedad del seno o arritmias cardíacas severas.

Precaución en pacientes con sintomatología sugestiva de estados ulcerosos. No existe experiencia en el tratamiento de pacientes con asma bronquial aguda, ánimo vigilante.

- Raras: hipertensión arterial, hipersensibilidad en el lugar de aplicación, prurito, exantema, eritema, urticaria, ampollas, dermatitis alérgica.

- Muy raras: taquicardia, bloqueo auriculoventricular, fibrilación auricular, pancreatitis, convulsiones. Se ha observado un empeoramiento de la enfermedad de Parkinson en pacientes diagnosticados de esta dolencia y tratados con parches de Rivastigmina.

- De frecuencia desconocida: hepatitis, desasosiego, síndrome de disfunción sinusal, anomalías en las pruebas de la función hepática, dermatitis alérgica (diseminada), síntomas extrapiramidales en pacientes con demencia de Alzheimer, temblores, pesadillas.

Historia previa de reacciones en el lugar de la aplicación sugestiva de dermatitis alérgica de contacto con parches de rivastigmina.

Precauciones y advertencias:

Sobredosis por uso indebido de la medicación y por errores de administración.

El uso indebido de la medicación y los errores de administración producidos con los parches transdérmicos de rivastigmina han dado lugar a reacciones adversas graves; en algunos casos el paciente ha tenido que ser hospitalizado, pero raramente han provocado la muerte (véase el apartado sobredosis). La mayoría de los errores de administración y de uso indebido de la medicación se han producido por no retirar el parche anterior al poner uno nuevo y por aplicar varios parches al mismo tiempo. Es necesario dar instrucciones a los pacientes y a sus cuidadores acerca de las recomendaciones de administración básicas de los parches transdérmicos de rivastigmina.

Trastornos gastrointestinales: Pueden producirse trastornos gastrointestinales dosis-dependientes, como náuseas, vómitos y diarrea, al inicio del tratamiento y/o al aumentar la dosis. Estas reacciones adversas ocurren con más frecuencia en mujeres. Los pacientes que experimenten signos o síntomas de deshidratación debidos a vómitos o diarrea prolongados pueden ser controlados con fluidos intravenosos y reducción o discontinuación de dosis si son reconocidos y tratados rápidamente. La deshidratación puede asociarse con consecuencias graves.

Pérdida de peso: Los pacientes con enfermedad de Alzheimer pueden perder peso mientras estén tomando inhibidores de las colinesterasas, como la rivastigmina. Durante el tratamiento con rivastigmina parches transdérmicos se debe monitorizar el peso del paciente.

Bradicardia: En pacientes tratados con ciertos inhibidores de la colinesterasa incluyendo rivastigmina, se puede producir una prolongación de QT en el electrocardiograma. La rivastigmina puede provocar bradicardia, la cual constituye un factor de riesgo en la aparición de Torsade de pointes, preferentemente en pacientes con factores de riesgo. Se recomienda tener precaución en pacientes con antecedentes familiares o con prolongación de QTc preexistente, o con un riesgo mayor de desarrollar Torsade de pointes; por ejemplo, aquellos con insuficiencia cardíaca no compensada, infarto de miocardio reciente, bradiarritmias, una predisposición a la hipocalcemia o la hipomagnesemia, o con el uso concomitante de medicamentos que inducen la prolongación de QT y/o Torsade de pointes.

También puede ser necesario hacer una monitorización clínica (ECG)

Otras reacciones adversas: Se recomienda precaución al recetar rivastigmina parche transdérmico:

- a pacientes con síndrome del nodo sinusal o trastornos de la conducción (bloqueo sinoauricular o bloqueo auriculoventricular)
- a pacientes con úlcera gástrica o duodenal activa o con predisposición a estas enfermedades, ya que la rivastigmina puede provocar un aumento en las secreciones gástricas;
- a pacientes predispuestos a una obstrucción urinaria y convulsiones, ya que los colinérgicos pueden inducir o exacerbar estas enfermedades;
- a pacientes con antecedentes de asma o enfermedad pulmonar obstructiva (EPOC).

Reacciones de la piel en el lugar de la aplicación: Las reacciones de la piel en el lugar de la aplicación pueden aparecer con los parches de rivastigmina y generalmente son de intensidad leves a moderada. Se debe instruir adecuadamente a los pacientes y cuidadores.

Estas reacciones adversas no son por sí mismas una indicación de sensibilización. Sin embargo, el uso de los parches de rivastigmina puede producir dermatitis alérgica de contacto.

Se debe sospechar de dermatitis alérgica de contacto si la reacción en el lugar de la aplicación se extiende más allá del tamaño del parche, si hay evidencia de una reacción local más intensa (tales como eritema en aumento, edema, pápulas, vesículas) y si los síntomas no mejoran significativamente durante las 48 horas después de retirar el parche. En estos casos se debe interrumpir el tratamiento.

Los pacientes que experimenten reacciones en el lugar de la aplicación sugestivas de dermatitis alérgica de contacto a los parches de rivastigmina y que aún necesiten ser tratados con rivastigmina solo se deben cambiar a las formas orales de rivastigmina después de dar negativo en las pruebas de alergia y bajo monitorización médica cuidadosa. Puede que algunos pacientes sensibilizados a rivastigmina por exposición a los parches de rivastigmina, no puedan tomar ninguna forma de rivastigmina. Ha habido notificaciones poscomercialización raras en pacientes que experimentaron dermatitis alérgica (diseminada) cuando se les administró rivastigmina, independientemente de la vía de administración (oral, transdérmica). En estos casos se debe interrumpir el tratamiento.

Otras advertencias y precauciones

La rivastigmina puede exacerbar o inducir síntomas extrapiramidales: Se debe evitar el contacto con los ojos tras manipular rivastigmina parches transdérmicos. Después de retirar el parche las manos se deben lavar con jabón o agua. En caso de contacto con los ojos o si los ojos se enrojecen después de manipular el parche, se debe lavar inmediatamente con abundante agua y pedir consejo médico si los síntomas no se resuelven.

Población especial:

Disfunción hepática: los pacientes con disfunción hepática clínicamente significativa pueden padecer más reacciones adversas. Es necesario aplicar estrictamente las recomendaciones de ajuste de la dosis en función de la tolerabilidad del paciente. No se han estudiado pacientes con disfunción hepática grave. Se debe tener un especial cuidado a la hora de ajustar la dosis de estos pacientes.

Los pacientes con peso corporal inferior a 50 kg pueden experimentar más reacciones adversas, y es más probable que interrumpan el tratamiento por esta causa. Se debe titular y monitorizar cuidadosamente a estos pacientes de reacciones adversas (p. ej. náuseas o vómitos excesivos) y si aparecen estos efectos adversos considerar la reducción de la dosis de mantenimiento al parche transdérmico de 4,6 mg/24 h.

Embarazo: En animales embarazados, rivastigmina y/o sus metabolitos atravesaron la placenta. Se desconoce si esto ocurre en humanos. No se dispone de datos clínicos sobre embarazos expuestos a rivastigmina. En estudios de toxicidad peri/postnatal en ratas, se observó un aumento en la duración de la gestación. La rivastigmina no debe utilizarse durante el embarazo salvo que sea claramente necesario.

Lactancia: En animales la rivastigmina se excreta en la leche materna. En humanos se desconoce si la rivastigmina se excreta en la leche materna; por tanto, las pacientes tratadas con rivastigmina no deben dar el pecho a sus hijos.

Fertilidad: No se observaron efectos adversos a la rivastigmina sobre la fertilidad o la función reproductora en ratas. Se desconocen los efectos de la rivastigmina sobre la fertilidad en humanos.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas: La enfermedad de Alzheimer puede provocar un deterioro gradual de la capacidad para conducir o comprometer la capacidad para utilizar máquinas. Además, la rivastigmina puede provocar síncope o delirios. Por lo tanto, la influencia de rivastigmina sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña o moderada. Por tanto, en pacientes con demencia tratados con rivastigmina, el médico debe evaluar regularmente la capacidad para seguir conduciendo o manejando maquinaria compleja.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas de la Tabla 1 se ordenan según el sistema de clasificación por órganos y sistemas MedDRA y por la categoría de frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen utilizando la siguiente convención:

- Muy frecuentes (afecta más de 1 paciente de cada 10)**
- Frecuentes (afecta 1 de cada 10 pacientes)**
- Poco frecuentes (afecta entre 1 y 10 pacientes de cada 1.000)**
- Raras (afecta entre 1 y 10 pacientes de cada 10.000)**
- Muy raras (afectan menos de 1 paciente de cada 10.000)**
- Desconocidas (no pueden ser estimadas con los datos)**

Tabla 1. Reacciones Adversas

Infecciones e infestaciones	
Frecuentes	Infecciones del tracto urinario
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Frecuentes	Anorexia, disminución del apetito
Poco frecuentes	Deshidratación
Trastornos psiquiátricos	
Frecuentes	Ansiedad, depresión, delirio, agitación
Poco frecuentes	Agresión
No conocida	Alucinaciones, intranquilidad, Pesadillas
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes	Dolor de cabeza, síncope, mareo
Poco frecuentes	Síntomas extrapiramidales, Hiperactividad psicomotora
No conocida	Empeoramiento de la enfermedad de Parkinson, convulsiones, temblor, somnolencia
Muy raras	Síntomas extrapiramidales
Trastornos cardíacos	
Poco frecuentes	Bradicardia
No conocida	Bloqueo atrioventricular, fibrilación atrial, taquicardia y síndrome del nodo sinusal

Trastornos vasculares	
No conocida	Hipertensión
Trastornos gastrointestinales	
Frecuentes	Náuseas, vómitos, diarrea, dispepsia, dolor abdominal
Poco frecuentes	Úlcera gástrica
No conocida	Pancreatitis
Trastornos hepatobiliares	
No conocida	Hepatitis, pruebas de función hepática elevadas
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuentes	Rash
No conocida	Prurito, eritema, urticaria, ampollas, dermatitis alérgica, dermatitis alérgica (diseminada)
Trastornos renales y urinarios	
Frecuentes	Incontinencia urinaria
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Frecuentes	Reacciones cutáneas en el lugar de administración (p. ej. Eritema, prurito, edema, dermatitis, irritación), estados de astenia (p. ej. fatiga, astenia), pirexia, disminución de peso
Raras	Caídas

*En un ensayo de 24 semanas en pacientes Japoneses, se notificaron como “muy frecuentes eritema en el lugar de administración, edema en el lugar de administración y prurito en el lugar de administración.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

En el ensayo clínico controlado con placebo anteriormente mencionado, con dosis mayores a las de 13,3 mg/24 h, se observaron con mayor frecuencia insomnio y fallo cardiaco que con 13,3 mg/24 h o placebo, lo que sugiere una relación dosis-dependiente.

76

Acta No. 03 de 2025 SEMPB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Sin embargo, estos efectos no se produjeron con una mayor frecuencia con rivastigmina 13,3 mg/24 h parches transdérmicos que con placebo.

Las siguientes reacciones adversas sólo se han observado con rivastigmina cápsulas y solución oral, pero no en los ensayos clínicos con rivastigmina parches transdérmicos: malestar, confusión, aumento de la sudoración (frecuentes); úlcera duodenal, angina de pecho (raras); hemorragia gastrointestinal (muy rara); y algunos casos de vómitos graves asociados con ruptura de esófago (frecuencia no conocida, no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Irritación Cutánea: En ensayos clínicos controlados, doble ciego, las reacciones en el lugar de administración fueron principalmente de leves a moderadas en gravedad. La incidencia de reacciones cutáneas en el lugar de administración que llevaron a la interrupción del tratamiento fue $\leq 2,3\%$ en pacientes tratados con rivastigmina parches transdérmicos. La incidencia de reacciones cutáneas en el lugar de administración que llevaron a la interrupción fue más alta en la población asiática con un 4,9% y un 8,4% en las poblaciones China y Japonesa respectivamente.

En dos ensayos clínicos de 24 semanas doble ciego controlados con placebo, las reacciones adversas se midieron en cada visita utilizando una escala de irritación cutánea. La irritación cutánea observada en pacientes tratados con rivastigmina parches transdérmicos, fue principalmente de gravedad ligera o leve. En estos ensayos se consideró como grave en $\leq 2,2\%$ de los pacientes y en $\leq 3,7\%$ de los pacientes tratados con rivastigmina parches transdérmicos en un ensayo Japonés.

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacciones específicos con ASTIGMIN® parches transdérmicos. Como inhibidor de las colinesterasas, la rivastigmina puede potenciar excesivamente los efectos de los relajantes musculares del tipo succinilcolina durante la anestesia. Se recomienda seleccionar cuidadosamente los agentes anestésicos. Si es necesario, debe considerarse un ajuste de dosis o una interrupción temporal del tratamiento.

Teniendo en cuenta sus efectos farmacodinámicos y los posibles efectos acumulativos, la rivastigmina no debe administrarse junto con otras sustancias colinomiméticas. Rivastigmina podría interferir con la actividad de medicamentos anticolinérgicos (e.g oxibutinina, tolterodina).

Se han notificado efectos acumulativos que dieron lugar a bradicardia (lo cual puede resultar en síncope) con el uso combinado de varios beta bloqueantes (incluyendo atenolol) y rivastigmina. Se espera que exista una asociación de beta bloqueantes cardiovasculares con la aparición de un mayor riesgo, pero también se han recibido informes de pacientes que utilizan otros beta bloqueantes. Por lo tanto, se debe tener precaución cuando se combina rivastigmina con beta bloqueantes y con otros agentes que

producen bradicardia (p. ej. agentes antiarrítmicos de clase III, antagonistas de los canales de calcio, glicósidos digitálicos, pilocarpina).

Dado que la bradicardia constituye un factor de riesgo en la aparición de torsades de pointes, se debe observar con precaución e incluso puede requerirse una monitorización clínica (ECG), si se combina rivastigmina con medicamentos inductores de torsades de pointes como los antipsicóticos, es decir algunas fenotiazinas (clorpromazina, levomepromazina), benzamidas (sulpirida, sultoprida, amisulprida, tiaprida, veraliprida), pimozida, haloperidol, droperidol, cisaprida, citalopram, difemanilo, eritromicina i.v., halofantrina, mizolastina, metadona, pentamidina y moxifloxacino.

En ensayos con voluntarios sanos, no se observó interacción farmacocinética entre la rivastigmina por vía oral y digoxina, warfarina, diazepam o fluoxetina. El aumento del tiempo de protrombina inducido por la warfarina no está afectado por la administración oral de rivastigmina. No se observaron efectos adversos sobre la conducción cardiaca tras la administración concomitante de digoxina y rivastigmina por vía oral.

No se detectaron alteraciones en la farmacocinética de la rivastigmina ni un aumento del riesgo de sus efectos adversos clínicamente significativos tras la administración concomitante de rivastigmina con medicamentos recetados frecuentemente, tales como antiácidos, antieméticos, antihipertensivos de acción central, bloqueantes de los canales de calcio, agentes inotrópicos, antianginosos, antiinflamatorios no esteroideos, estrógenos, analgésicos, benzodiazepinas y antihistamínicos.

Teniendo en cuenta las características de su metabolismo, las interacciones metabólicas con otros medicamentos parecen poco probables, aunque la rivastigmina puede inhibir el metabolismo de otras sustancias mediado por la butirilcolinesterasa.

Vía de administración: Transdermal

Dosificación y grupo etario:

El tratamiento debe ser iniciado y estar supervisado por un médico experimentado en el diagnóstico y tratamiento de la demencia de Alzheimer. El diagnóstico debe basarse en las directrices actuales. Como con cualquier tratamiento en pacientes con demencia, sólo se debe iniciar el tratamiento con rivastigmina si se dispone de un cuidador que regularmente administre y controle el tratamiento.

Posología:

Parches transdérmicos	Tasa de liberación <i>in vivo</i> de rivastigmina 24 h
ASTIGMIN® 4.6 mg/24h	4.6
ASTIGMIN® 9.5 mg/24h	9.5
ASTIGMIN® 13.3 mg/24h 4.6	13.3

Dosis inicial: Se inicia el tratamiento con 4,6 mg/24 h.

Dosis de mantenimiento: Tras un mínimo de cuatro semanas de tratamiento, y si el médico responsable del tratamiento considera que lo tolera bien, la dosis de 4,6 mg/24 h se puede aumentar a 9,5 mg/24 h, que es la dosis efectiva recomendada y que se debe utilizar mientras el paciente continúe demostrando beneficio terapéutico.

Escalado de dosis: 9,5 mg/24 h es la dosis diaria efectiva que se debe utilizar mientras el paciente continúe demostrando beneficio terapéutico. Si esta dosis se tolera bien y solo después de un mínimo de seis meses de tratamiento con 9,5 mg/24 h, el médico responsable del tratamiento puede considerar la dosis de 13,3 mg/24 h en pacientes que han demostrado un declive cognitivo (p.ej. disminución en el MMSE) y/o funcional (basado en el criterio del médico) significativo mientras estaban en tratamiento con la dosis diaria efectiva de 9,5 mg/24 h.

El beneficio clínico de rivastigmina debe ser evaluado periódicamente. También se debe considerar la discontinuación cuando ya no exista evidencia de efecto terapéutico a la dosis óptima.

Si se observan reacciones adversas gastrointestinales, se debe interrumpir el tratamiento temporalmente hasta que se hayan resuelto estas reacciones adversas. El tratamiento con el parche transdérmico se puede reiniciar a la misma dosis si no se ha interrumpido más de tres días. En caso contrario, el tratamiento se debe iniciar con 4,6 mg/24 h.

Cambio de cápsulas o solución oral a parches transdérmicos:

Debido a que con la administración oral y transdérmica se obtiene una exposición comparable a rivastigmina, los pacientes en tratamiento con Rivastigmina cápsulas o solución oral pueden cambiarse a Rivastigmina parches transdérmicos como se indica a continuación:

- un paciente con una dosis oral de 3 mg/día de rivastigmina puede cambiarse a parches transdérmicos de 4,6 mg/24 h.
- un paciente con una dosis oral de 6 mg/día de rivastigmina puede cambiarse a parches transdérmicos de 4,6 mg/24 h.
- un paciente con una dosis oral estable y bien tolerada de 9 mg/día de rivastigmina puede cambiarse a parches transdérmicos de 9,5 mg/24 h. Si la dosis oral de 9 mg/día no ha sido estable y bien tolerada, se recomienda cambiar a parches transdérmicos de 4,6 mg/24 h.
- un paciente con una dosis oral de 12 mg/día de rivastigmina puede cambiarse a parches transdérmicos de 9,5 mg/24 h.

Tras el cambio a los parches transdérmicos de 4,6 mg/24 h y asegurándose de que se toleran bien durante un mínimo de cuatro semanas de tratamiento, la dosis de 4,6 mg/24 h se debe aumentar a 9,5 mg/24 h, que es la dosis efectiva recomendada. 36 Se recomienda aplicar el primer parche transdérmico al día siguiente de haber tomado la última dosis oral.

Poblaciones especiales

Población pediátrica: El uso de Rivastigmina en la población pediátrica para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer no es relevante.

Pacientes con peso corporal inferior a 50 kg: Se debe tener especial atención en la titulación a dosis superiores a la dosis efectiva recomendada de 9,5 mg/24 h en pacientes con peso corporal inferior a 50 kg. Estos pacientes pueden experimentar más reacciones adversas y tiene más probabilidad de discontinuar el tratamiento debido a reacciones adversas.

Insuficiencia hepática: Debido a un aumento en la exposición al fármaco en insuficiencia hepática moderada a grave de pacientes, como se ha observado en las formulaciones orales, las recomendaciones de dosificación deben ser controladas cuidadosamente para ajustarse a la tolerancia individual en este grupo de pacientes. Los pacientes con insuficiencia hepática clínicamente significativa podrían experimentar más reacciones adversas dosis dependientes. No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia hepática grave. Se debe tener especial precaución en el ajuste de dosis en estos pacientes.

Insuficiencia renal: No es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Forma de administración: Los parches transdérmicos se deben aplicar una vez al día sobre la piel intacta, sana, limpia, seca y sin pelo de la zona alta o baja de la espalda, de la parte superior del brazo o pecho o en una zona donde no roce con la ropa ajustada.

No se recomienda aplicar el parche transdérmico ni en el muslo ni en el abdomen, debido a que se ha observado una disminución de la biodisponibilidad de rivastigmina cuando el parche transdérmico se utiliza en estas zonas del cuerpo. No se debe utilizar el parche transdérmico sobre la piel enrojecida, irritada o con cortes. Se debe evitar repetir exactamente la misma zona de piel para la aplicación del parche transdérmico al menos durante 14 días para minimizar el riesgo potencial de irritación de piel.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 19.15.0.0.N10

ATC	PRINCIPIO ACTIVO	FORMA FARMACÉUTICA	CONCENTRACIÓN
N06DA03	RIVASTIGMINA	PARCHE TRANSDERMICO	19,2 mg /parche (13,3 mg / 24 horas)

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto y la información para prescribir, allegado mediante Radicado No. 20241168727.

80

Acta No. 03 de 2025 SEMPB Segunda parte
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Asimismo, revisada la documentación allegada, y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento emitido mediante Acta No. 13 de 2023 SEM numeral 3.1.6.5, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el estudio de bioequivalencia *in vivo* del producto Astigmin® 13,3 mg / 24 h parche transdérmico fabricado por Luye Pharma AG con domicilio en Am Windfeld 35 D83714 – Miesbach - Alemania frente al producto de referencia Exelon® 13,3 mg/24h Parche Transdérmico de Novartis Pharma AG, Roonstraße 25, Nürnberg, 90429, Germany.

3.1.6.4 ASTIGMIN® 4,6 MG/24H PARCHE TRANSDÉRMICO

Expediente : 20239895
Radicado : 20221237281 / 20241253910
Fecha : 01/10/2024
Interesado : HUMAX PHARMACEUTICAL S.A

Composición: Cada parche transdérmico de 4,3 cm² contiene 6,4 mg de rivastigmina. (Cada parche transdérmico libera 4,6 mg de Rivastigmina en 24 horas)

Forma farmacéutica: Sistema transdérmico de liberación prolongada (Parche Transdérmico)

Indicaciones:

Tratamiento de pacientes con:

- Demencia entre leve y moderadamente grave de tipo Alzheimer
- Demencia entre leve y moderadamente grave asociada a la enfermedad de Parkinson

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2024014404 emitido mediante Acta No. 13 de 2023 SEM numeral 3.1.6.4, para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica de nueva concentración
- Información para Prescribir, allegado mediante radicado No. 20241253910
- Inserto, allegado mediante radicado No. 20241253910

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado presenta respuesta al Auto No. 2024014404 emitido mediante Acta No. 13 de 2023 SEM numeral 3.1.6.4, para continuar con el proceso de aprobación de evaluación farmacológica de nueva concentración y aprobación de información para prescribir e inserto allegados mediante Radicado No. 20241253910, para el medicamento Astigmin® 4,6 mg/24h parche transdérmico, principio activo rivastigmina, en las indicaciones: ***“Tratamiento de pacientes con: - Demencia entre leve y moderadamente grave de tipo Alzheimer. - Demencia entre leve y moderadamente grave asociada a la enfermedad de Parkinson”.***

Los requerimientos realizados por la Sala estuvieron relacionados con inclusión de información en contraindicaciones, precauciones y advertencias; así como actualización de reacciones adversas e interacciones.

El interesado se acogió a los requerimientos realizados; por lo tanto, la Sala recomienda aprobar la evaluación farmacológica, información para prescribir e inserto allegados mediante Radicado No. 20241076688, para el producto de la referencia con la siguiente información:

Composición: Cada parche transdérmico de 4,3 cm² contiene 6,4 mg de rivastigmina. (Cada parche transdérmico libera 4,6 mg de Rivastigmina en 24 horas)

Forma farmacéutica: Sistema transdérmico de liberación prolongada (Parche Transdérmico)

Indicaciones:

Tratamiento de pacientes con:

- Demencia entre leve y moderadamente grave de tipo Alzheimer
- Demencia entre leve y moderadamente grave asociada a la enfermedad de Parkinson

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al medicamento, a otros derivados del carbamato o a cualquier excipiente de la formulación, insuficiencia hepática severa, niños, embarazo y lactancia. Precaución cuando se utilice el medicamento en pacientes con enfermedad del seno o arritmias cardíacas severas.

Historia previa de reacciones en el lugar de la aplicación sugestiva de dermatitis alérgica de contacto con parches de rivastigmina.

Precauciones y advertencias:

Precaución en pacientes con sintomatología sugestiva de estados ulcerosos. no existe experiencia en el tratamiento de pacientes con asma bronquial aguda, ánimo vigilante. Si ha tenido reacciones alérgicas a medicamentos similares. sí ha tenido reacciones en la piel, extendidas más allá del área de aplicación del parche, si ha tenido una reacción local intensa (tales como ampollas, aumento de la inflamación de la piel, hinchazón) y si estas no mejoraron dentro de las 48 horas luego de la remoción del parche transdérmico. Hable con su médico o farmacéutico antes de usar rivastigmina:

- si tiene o ha tenido latidos irregulares del corazón.
- si tiene o ha tenido úlceras gástricas activas.
- si tiene o ha tenido dificultades para orinar.
- si tiene o ha tenido convulsiones.
- si tiene o ha tenido asma, enfermedades respiratorias severas.
- si sufre de temblor.
- si tiene bajo peso.

- si tiene reacciones gastrointestinales tales como náuseas, vómito y/o diarrea severa, anorexia 1 disminución del apetito o si está deshidratado.
- si ha tenido problemas de hígado.

Si ha tenido alguna de éstas situaciones su médico debe realizarle mayor seguimiento mientras usa este tratamiento. si no se ha aplicado ningún parche por varios días, consulte con su médico antes de aplicarse un nuevo parche. no se recomienda el uso de rivastigmina en niños y adolescentes (menores de 18 años de edad). uso simultáneo con otros medicamentos: informe a su médico o farmacéutico si está tomando o recientemente ha tomado algún otro medicamento, incluyendo aquellos de venta libre. la rivastigmina puede interactuar con otros medicamentos anticolinérgicos (medicamentos usados para tratar espasmos abdominales, Parkinson, náuseas, vómito o prevenir el mareo). sí debe someterse a una cirugía mientras está usando rivastigmina parches transdérmicos, informe a su médico acerca del uso éste medicamento, debido a que pueden aumentarse los efectos de algunos relajantes musculares durante la anestesia.

La incidencia y gravedad de las reacciones adversas aumentan generalmente al aumentar la dosis, especialmente en los periodos de ajuste de dosis. Si se interrumpe el tratamiento durante tres días, debe reiniciarse con 4,6 mg/24 h.

Mal uso del medicamento y errores en la dosificación que producen sobredosis: El mal uso del medicamento y errores en la dosificación con ASTIGMIN® NF parche transdérmico han llevado a reacciones adversas graves, algunos casos han requerido hospitalización, y raramente pueden tener consecuencias fatales. La mayoría de los casos de mal uso del medicamento y errores en la dosificación estaban relacionados con no retirar el parche viejo cuando se aplicaba el nuevo y el uso de múltiples parches al mismo tiempo. Se debe instruir a los pacientes y a sus cuidadores de las importantes instrucciones de administración de ASTIGMIN® NF parches transdérmicos.

Trastornos gastrointestinales: Pueden producirse trastornos gastrointestinales dosis-dependientes, como náuseas, vómitos y diarrea, al inicio del tratamiento y/o al aumentar la dosis. Estas reacciones adversas ocurren con más frecuencia en mujeres. Los pacientes que experimenten signos o síntomas de deshidratación debidos a vómitos o diarrea prolongados pueden ser controlados con fluidos intravenosos y reducción o discontinuación de dosis si son reconocidos y tratados rápidamente. La deshidratación puede asociarse con consecuencias graves.

Pérdida de peso: Los pacientes con enfermedad de Alzheimer pueden perder peso mientras estén tomando inhibidores de las colinesterasas, como la rivastigmina. Durante el tratamiento con ASTIGMIN NF® parches transdérmicos debe monitorizarse el peso del paciente.

Bradicardia: La rivastigmina puede provocar bradicardia, la cual constituye un factor de riesgo en la aparición de Torsade de pointes, preferentemente en pacientes con factores de riesgo. Se recomienda tener precaución en pacientes que presentan una riesgo mayor

de desarrollar Torsade de pointes; por ejemplo, aquellos con insuficiencia cardiaca no compensada, infarto de miocardio reciente, bradiarritmias, una predisposición a la hipocalcemia o la hipomagnesemia, o con el uso concomitante de medicamentos que inducen la prolongación de QT y/o Torsade de pointes.

Otras reacciones adversas: Se recomienda precaución al recetar rivastigmina parche transdérmico:

- a pacientes con síndrome del nodo sinusal o trastornos de la conducción (bloqueo sinoauricular o bloqueo auriculoventricular)
- a pacientes con úlcera gástrica o duodenal activa o con predisposición a estas enfermedades, ya que la rivastigmina puede provocar un aumento en las secreciones gástricas;
- a pacientes predispuestos a una obstrucción urinaria y convulsiones, ya que los colinérgicos pueden inducir o exacerbar estas enfermedades;
- a pacientes con antecedentes de asma o enfermedad pulmonar obstructiva (EPOC).

Reacciones de la piel en el lugar de la aplicación: Las reacciones de la piel en el lugar de la aplicación pueden aparecer con los parches de rivastigmina y generalmente son de intensidad leves a moderada. Se debe instruir adecuadamente a los pacientes y cuidadores.

Estas reacciones adversas no son por sí mismas una indicación de sensibilización. Sin embargo, el uso de los parches de rivastigmina puede producir dermatitis alérgica de contacto.

Se debe sospechar de dermatitis alérgica de contacto si la reacción en el lugar de la aplicación se extiende más allá del tamaño del parche, si hay evidencia de una reacción local más intensa (tales como eritema en aumento, edema, pápulas, vesículas) y si los síntomas no mejoran significativamente durante las 48 horas después de retirar el parche. En estos casos se debe interrumpir el tratamiento.

Los pacientes que experimenten reacciones en el lugar de la aplicación sugestivas de dermatitis alérgica de contacto a los parches de rivastigmina y que aún necesiten ser tratados con rivastigmina solo se deben cambiar a las formas orales de rivastigmina después de dar negativo en las pruebas de alergia y bajo monitorización médica cuidadosa. Puede que algunos pacientes sensibilizados a rivastigmina por exposición a los parches de rivastigmina, no puedan tomar ninguna forma de rivastigmina.

Ha habido notificaciones poscomercialización raras en pacientes que experimentaron dermatitis alérgica (diseminada) cuando se les administró rivastigmina, independientemente de la vía de administración (oral, transdérmica). En estos casos se debe interrumpir el tratamiento.

Otras advertencias y precauciones: La rivastigmina puede exacerbar o inducir síntomas extrapiramidales.

Debe evitarse el contacto con los ojos tras manipular ASTIGMIN® NF parches transdérmicos. Después de retirar el parche las manos se deben lavar con jabón o agua. En caso de contacto con los ojos o si los ojos se enrojecen después de manipular el parche, se debe lavar inmediatamente con abundante agua y pedir consejo médico si los síntomas no se resuelven.

Población especial:

Los pacientes con peso corporal inferior a 50 kg pueden experimentar más reacciones adversas, y es más probable que interrumpan el tratamiento por esta causa. Se debe titular y monitorizar cuidadosamente a estos pacientes de reacciones adversas (p. ej. Náuseas o vómitos excesivos) y si aparecen estos efectos adversos considerar la reducción de la dosis de mantenimiento al parche transdérmico de 4,6 mg/24 h.

Disfunción hepática: los pacientes con disfunción hepática clínicamente significativa pueden padecer más reacciones adversas. Es necesario aplicar estrictamente las recomendaciones de ajuste de la dosis en función de la tolerabilidad del paciente. No se han estudiado pacientes con disfunción hepática grave. Se debe tener un especial cuidado a la hora de ajustar la dosis de estos pacientes.

Embarazo: En animales embarazados, rivastigmina y/o sus metabolitos atravesaron la placenta. Se desconoce si esto ocurre en humanos. No se dispone de datos clínicos sobre embarazos expuestos a rivastigmina. En estudios de toxicidad peri/postnatal en ratas, se observó un aumento en la duración de la gestación. La rivastigmina no debe utilizarse durante el embarazo salvo que sea claramente necesario.

Lactancia: En animales la rivastigmina se excreta en la leche materna. En humanos se desconoce si la rivastigmina se excreta en la leche materna; por tanto, las pacientes tratadas con rivastigmina no deben dar el pecho a sus hijos.

Fertilidad: No se observaron efectos adversos a la rivastigmina sobre la fertilidad o la función reproductora en ratas. Se desconocen los efectos de la rivastigmina sobre la fertilidad en humanos.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas: La enfermedad de Alzheimer puede provocar un deterioro gradual de la capacidad para conducir o comprometer la capacidad para utilizar máquinas. Además, la rivastigmina puede provocar síncope o delirios. Por lo tanto, la influencia de rivastigmina sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña o moderada. Por tanto, en pacientes con demencia tratados con rivastigmina, el médico debe evaluar regularmente la capacidad para seguir conduciendo o manejando maquinaria compleja.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas de la Tabla 1 se ordenan según el sistema de clasificación por órganos y sistemas MedDRA y por la categoría de frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen utilizando la siguiente convención:

- Muy frecuentes (afecta más de 1 paciente de cada 10)
- Frecuentes (afecta 1 de cada 10 pacientes)
- Poco frecuentes (afecta entre 1 y 10 pacientes de cada 1.000)
- Raras (afecta entre 1 y 10 pacientes de cada 10.000)
- Muy raras (afectan menos de 1 paciente de cada 10.000)
- Desconocidas (no pueden ser estimadas con los datos)

Tabla 1. Reacciones Adversas

Infecciones e infestaciones	
Frecuentes	Infecciones del tracto urinario
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Frecuentes	Anorexia, disminución del apetito
Poco frecuentes	Deshidratación
Trastornos psiquiátricos	
Frecuentes	Ansiedad, depresión, delirio, agitación
Poco frecuentes	Agresión
No conocida	Alucinaciones, intranquilidad, Pesadillas
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes	Dolor de cabeza, síncope, mareo
Poco frecuentes	Síntomas extrapiramidales, Hiperactividad psicomotora
No conocida	Empeoramiento de la enfermedad de Parkinson, convulsiones, temblor, somnolencia
Muy raras	Síntomas extrapiramidales
Trastornos cardíacos	
Poco frecuentes	Bradicardia
No conocida	Bloqueo atrioventricular, fibrilación atrial, taquicardia y síndrome del nodo sinusal

Trastornos vasculares	
No conocida	Hipertensión
Trastornos gastrointestinales	
Frecuentes	Náuseas, vómitos, diarrea, dispepsia, dolor abdominal
Poco frecuentes	Úlcera gástrica
No conocida	Pancreatitis
Trastornos hepatobiliares	
No conocida	Hepatitis, pruebas de función hepática elevadas
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuentes	Rash
No conocida	Prurito, eritema, urticaria, ampollas, dermatitis alérgica, dermatitis alérgica (diseminada)
Trastornos renales y urinarios	
Frecuentes	Incontinencia urinaria
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Frecuentes	Reacciones cutáneas en el lugar de administración (p. ej. Eritema, prurito, edema, dermatitis, irritación), estados de astenia (p. ej. fatiga, astenia), pirexia, disminución de peso
Raras	Caídas

*En un ensayo de 24 semanas en pacientes Japoneses, se notificaron como “muy frecuentes eritema en el lugar de administración, edema en el lugar de administración y prurito en el lugar de administración.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

En el ensayo clínico controlado con placebo anteriormente mencionado, con dosis mayores a las de 13,3 mg/24 h, se observaron con mayor frecuencia insomnio y fallo cardiaco que con 13,3 mg/24 h o placebo, lo que sugiere una relación dosis-dependiente.

Sin embargo, estos efectos no se produjeron con una mayor frecuencia con rivastigmina 13,3 mg/24 h parches transdérmicos que con placebo.

Las siguientes reacciones adversas sólo se han observado con rivastigmina cápsulas y solución oral, pero no en los ensayos clínicos con rivastigmina parches transdérmicos: malestar, confusión, aumento de la sudoración (frecuentes); úlcera duodenal, angina de pecho (raras); hemorragia gastrointestinal (muy rara); y algunos casos de vómitos graves asociados con ruptura de esófago (frecuencia no conocida, no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Irritación Cutánea: En ensayos clínicos controlados, doble ciego, las reacciones en el lugar de administración fueron principalmente de leves a moderadas en gravedad. La incidencia de reacciones cutáneas en el lugar de administración que llevaron a la interrupción del tratamiento fue $\leq 2,3\%$ en pacientes tratados con rivastigmina parches transdérmicos. La incidencia de reacciones cutáneas en el lugar de administración que llevaron a la interrupción fue más alta en la población asiática con un 4,9% y un 8,4% en las poblaciones China y Japonesa respectivamente.

En dos ensayos clínicos de 24 semanas doble ciego controlados con placebo, las reacciones adversas se midieron en cada visita utilizando una escala de irritación cutánea. La irritación cutánea observada en pacientes tratados con rivastigmina parches transdérmicos, fue principalmente de gravedad ligera o leve. En estos ensayos se consideró como grave en $\leq 2,2\%$ de los pacientes y en $\leq 3,7\%$ de los pacientes tratados con rivastigmina parches transdérmicos en un ensayo Japonés.

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacciones específicos con ASTIGMIN® parches transdérmicos.

Como inhibidor de las colinesterasas, la rivastigmina puede potenciar excesivamente los efectos de los relajantes musculares del tipo succinilcolina durante la anestesia. Se recomienda seleccionar cuidadosamente los agentes anestésicos. Si es necesario, debe considerarse un ajuste de dosis o una interrupción temporal del tratamiento.

Teniendo en cuenta sus efectos farmacodinámicos y los posibles efectos acumulativos, la rivastigmina no debe administrarse junto con otras sustancias colinomiméticas. Rivastigmina podría interferir con la actividad de medicamentos anticolinérgicos (e.g oxibutinina, tolterodina).

Se han notificado efectos acumulativos que dieron lugar a bradicardia (lo cual puede resultar en síncope) con el uso combinado de varios beta bloqueantes (incluyendo atenolol) y rivastigmina. Se espera que exista una asociación de beta bloqueantes cardiovasculares con la aparición de un mayor riesgo, pero también se han recibido informes de pacientes que utilizan otros beta bloqueantes. Por lo tanto, se debe tener precaución cuando se combina rivastigmina con beta bloqueantes y con otros agentes que

producen bradicardia (p. ej. agentes antiarrítmicos de clase III, antagonistas de los canales de calcio, glicósidos digitálicos, pilocarpina).

Dado que la bradicardia constituye un factor de riesgo en la aparición de torsades de pointes, se debe observar con precaución e incluso puede requerirse una monitorización clínica (ECG), si se combina rivastigmina con medicamentos inductores de torsades de pointes como los antipsicóticos, es decir algunas fenotiazinas (clorpromazina, levomepromazina), benzamidas (sulpirida, sultoprida, amisulprida, tiaprida, veraliprida), pimozida, haloperidol, droperidol, cisaprida, citalopram, difemanilo, eritromicina i.v., halofantrina, mizolastina, metadona, pentamidina y moxifloxacino.

En ensayos con voluntarios sanos, no se observó interacción farmacocinética entre la rivastigmina por vía oral y digoxina, warfarina, diazepam o fluoxetina. El aumento del tiempo de protrombina inducido por la warfarina no está afectado por la administración oral de rivastigmina. No se observaron efectos adversos sobre la conducción cardiaca tras la administración concomitante de digoxina y rivastigmina por vía oral.

No se detectaron alteraciones en la farmacocinética de la rivastigmina ni un aumento del riesgo de sus efectos adversos clínicamente significativos tras la administración concomitante de rivastigmina con medicamentos recetados frecuentemente, tales como antiácidos, antieméticos, antihipertensivos de acción central, bloqueantes de los canales de calcio, agentes inotrópicos, antianginosos, antiinflamatorios no esteroideos, estrógenos, analgésicos, benzodiazepinas y antihistamínicos.

Teniendo en cuenta las características de su metabolismo, las interacciones metabólicas con otros medicamentos parecen poco probables, aunque la rivastigmina puede inhibir el metabolismo de otras sustancias mediado por la butirilcolinesterasa.

Vía de administración: Transdermal

Dosificación y grupo etario:

Dosis inicial: El tratamiento debe iniciar con 1 parche de ASTIGMIN® 4.6 mg/24h por día. Luego de 4 semanas y si el tratamiento ha sido bien tolerado, la dosis puede incrementarse a 1 parche de ASTIGMIN® 9.5 mg/24h al día, siendo ésta la dosis efectiva recomendada.

Dosis de mantenimiento: La dosis de ASTIGMIN® 9.5 mg/24h al día debe continuarse mientras se observen beneficios terapéuticos. En caso de que se presenten problemas gastrointestinales, la aplicación del parche puede ser temporalmente suspendida hasta resolverse la reacción adversa. Si la suspensión del tratamiento no ha sido por muchos días, puede continuarse con la misma dosis de ASTIGMIN® 9.5 mg/24h, en caso contrario, el tratamiento debe ser reiniciado con ASTIGMIN® 4.6mg/24h

Cambio de rivastigmina cápsulas o solución oral a ASTIGMIN® parche transdérmico: Basados en la exposición comparativa entre la solución oral y el sistema de liberación transdermal de ASTIGMIN® parches transdérmicos, los pacientes en tratamiento con

rivastigmina Cápsulas o solución oral pueden ser cambiados a ASTIGMIN® parches transdérmicos de la siguiente manera:

Pacientes que usen una dosis de 3 mg de rivastigmina al día vía oral pueden ser cambiados a ASTIGMIN® 4.6 mg/24h parches transdérmicos.

Pacientes que usen una dosis de 6 mg de rivastigmina al día vía oral pueden ser cambiados a ASTIGMIN® 4.6 mg/24h parches transdérmicos.

Pacientes estables y que han tolerado adecuadamente dosis de 9 mg de rivastigmina al día vía oral pueden cambiar a ASTIGMIN® 9.5 mg/24H Parches transdérmicos. Si esta dosis, desestabiliza el cuadro clínico y no es bien tolerada por el paciente, es recomendable cambiar a ASTIGMIN® 4.6 mg/24H.

Pacientes que usen una dosis de 12 mg de rivastigmina al día via oral, pueden ser cambiados a ASTIGMIN® 9.5 mg/24H parches transdérmicos.

Una vez hecho el cambio a ASTIGMIN® 4.6 mg/24H, por cualquiera de los motivos anteriores y si el tratamiento con el producto ha sido bien tolerado por el paciente, es necesario continuarlo por un mínimo de cuatro semanas antes de cambiar a la dosis de ASTIGMIN® 9.5 mg/24H, siendo esta la dosis efectiva recomendada.

Se recomienda, aplicar el primer parche de ASTIGMIN® al día siguiente de la última toma de la dosis de rivastigmina vía oral.

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con problemas renales.

Pacientes pediátricos: La seguridad y la eficacia de rivastigmina en niños de 0 a 18 años no ha sido establecida. No se dispone de datos

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 19.15.0.0.N10

ATC	PRINCIPIO ACTIVO	FORMA FARMACÉUTICA	CONCENTRACIÓN
N06DA03	RIVASTIGMINA	PARCHE TRANSDERMICO	6,4 mg /parche (4,6 mg / 24 horas)

La Sala recomienda aprobar el inserto y la información para prescribir Radicado No. 20241253910.

Adicionalmente, la Sala encuentra que según esquema posológico *“Dosis inicial: El tratamiento debe iniciar con 1 parche de Astigmin® 4.6 mg/24h por día. Luego de 4*

90

Acta No. 03 de 2025 SEMPB Segunda parte
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

semanas y si el tratamiento ha sido bien tolerado, la dosis puede incrementarse a 1 parche de Astigmin® 9.5 mg/24h al día, siendo ésta la dosis efectiva recomendada”, por tanto, la Sala recomienda al interesado realizar al trámite correspondiente para solicitar la inclusión de la indicación “Demencia grave Tipo Alzheimer”.

Asimismo, revisada la documentación allegada, y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento emitido mediante Acta No. 13 de 2023 SEM numeral 3.1.6.4, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el estudio de bioequivalencia *in vitro* por proporcionalidad de dosis del producto Astigmin® 4.6 mg/24horas parche transdérmico fabricado por Luye Pharma AG con domicilio en Am Windfeld 35 D83714 – Miesbach - Alemania frente al producto biolote Astigmin® 13,3 mg / 24 h parche transdermico fabricado por Luye Pharma AG con domicilio en Am Windfeld 35 D83714 – Miesbach - Alemania frente al producto de referencia Exelon® 13,3 mg/24h Parche Transdérmico de Novartis Pharma AG, Roonstraße 25, Nürnberg, 90429, Germany.

3.1.6.5 DURIVAST® 9.5 MG/24H DOS VECES POR SEMANA

Expediente : 20242182
Radicado : 20221264836 / 20241234503
Fecha : 11/09/2024
Interesado : BIOTOSCANA FARMA S.A.

Composición: Cada parche transdérmico de 21,6 cm² contiene rivastigmina 51.84 mg, con tasa de liberación 9,5 mg / 24 h

Forma farmacéutica: Parche transdérmico

Indicaciones:

Tratamiento de la demencia de Alzheimer leve a moderadamente grave.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2024012538 emitido mediante Acta No. 15 de 2023 SEM numeral 3.1.6.1, para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica de nueva concentración con fines de obtención de registro sanitario
- Inserto e Información para Prescribir Versión 01 basado en SmPC Versión 7.0 de Noviembre 2023, allegado mediante radicado No. 20241234503

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada en los Radicados 20221264836 / 20241234503 por el interesado en respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No. 15 de 2023, numeral 3.1.6.1., para el principio activo rivastigmina 9,5 mg / 24 h parche transdérmico (Durivast® 9.5 MG/24H), en la que se solicita evaluación farmacológica de nueva concentración, inserto e información para prescribir Versión 01 basado en SmPC

Versión 7.0 de Noviembre 2023, allegado mediante Radicado No. 20241234503, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta No. 15 de 2023 SEM numeral 3.1.6.1., en el sentido de que la información aprobada para el producto de la referencia, es la siguiente:

Composición: Cada parche transdérmico de 21,6 cm² contiene rivastigmina 51.84 mg, con tasa de liberación 9,5 mg / 24 h

Forma farmacéutica: Parche transdérmico

Indicaciones:

Tratamiento de pacientes con:

- Demencia entre leve y moderadamente grave de tipo Alzheimer

- Demencia grave Tipo Alzheimer

- Demencia entre leve y moderadamente grave asociada a la enfermedad de Parkinson

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al ingrediente activo rivastigmina, a otros derivados del carbamato o a alguno de los excipientes.

Insuficiencia hepática grave.

Niños.

Embarazo y lactancia.

Antecedentes de reacciones en el lugar de aplicación sugestivas de dermatitis alérgica por contacto ocasionadas por el parche de rivastigmina.

Precauciones y Advertencias

Los parches transdérmicos DURIVAST® son parches para varios días. Se debe tener cuidado y evitar la aplicación de más de un parche al mismo tiempo.

La incidencia y la gravedad de las reacciones adversas generalmente aumentan con la dosis, particularmente con cambios de dosis. Si se interrumpe el tratamiento por más de tres días, se debe reiniciar con la dosis de 4,6 mg/24h.

Precaución en pacientes con úlcera gástrica o duodenal activa o con predisposición a estas enfermedades, ya que la rivastigmina puede provocar un aumento en las secreciones gástricas.

Uso inadecuado del medicamento y errores de dosificación que generan sobredosis

El uso inadecuado del medicamento y los errores de dosificación con el parche transdérmico de rivastigmina han ocasionado reacciones adversas graves; algunos casos han requerido hospitalización y rara vez llevaron a la muerte. La mayoría de los casos de uso inadecuado del medicamento y errores de dosificación consisten en no retirar el parche viejo al colocar uno nuevo y en el uso de varios parches al mismo tiempo. Se debe

proporcionar a los pacientes y cuidadores instrucciones importantes para la administración del parche transdérmico de rivastigmina.

Trastornos gastrointestinales

Los trastornos gastrointestinales como náuseas, vómito y diarrea están relacionados con la dosis y podrían ocurrir al iniciar el tratamiento y/o al aumentar la dosis. Estas reacciones adversas ocurren con mayor frecuencia en mujeres. Los pacientes que muestran signos o síntomas de deshidratación debido a vómito o diarrea prolongados se pueden manejar con fluidos intravenosos y reduciendo o interrumpiendo la dosis si se identifican y tratan rápidamente. La deshidratación puede llevar a desenlaces graves.

Pérdida de peso

Los pacientes con enfermedad de Alzheimer podrían perder peso mientras toman inhibidores de la colinesterasa, incluida rivastigmina. Se debe controlar el peso del paciente durante el tratamiento con parches transdérmicos de rivastigmina.

Bradicardia

La prolongación del intervalo QT del electrocardiograma puede ocurrir en pacientes tratados con ciertos productos inhibidores de la colinesterasa, incluida la rivastigmina. Rivastigmina podría ocasionar bradicardia, que constituye un factor de riesgo en la aparición de torsade de pointes, predominantemente en pacientes con factores de riesgo. Se recomienda precaución en pacientes con prolongación del intervalo QTc preexistente o con antecedentes familiares de esta o con mayor riesgo de desarrollar torsade de pointes; por ejemplo, aquellos con insuficiencia cardíaca descompensada, infarto de miocardio reciente, bradiarritmias, predisposición a la hipopotasemia o hipomagnesemia, o uso concomitante con medicamentos que inducen la prolongación del intervalo QT y/o torsade de pointes. También puede ser necesaria una monitorización clínica (ECG).

Otras reacciones adversas

Se debe tener precaución al prescribir los parches transdérmicos DURIVAST® a:

- Pacientes con síndrome de disfunción sinusal o defectos de la conducción (bloqueo sinoauricular, bloqueo auriculoventricular).
- Pacientes con úlceras gástricas o duodenales activas o pacientes con predisposición a estas condiciones, ya que rivastigmina podría aumentar las secreciones gástricas.
- Pacientes con predisposición a la obstrucción urinaria y convulsiones, ya que los colinérgicos podrían inducir o exacerbar estas enfermedades.
- Pacientes con antecedentes de asma o enfermedad pulmonar obstructiva.

Reacciones cutáneas en el lugar de aplicación

El parche de rivastigmina podría producir reacciones cutáneas en el lugar de aplicación, por lo general, de intensidad leve o moderada. Se debe instruir a los pacientes y cuidadores al respecto.

Estas reacciones no son en sí mismas una indicación de sensibilización. Sin embargo, el uso del parche de rivastigmina podría ocasionar dermatitis alérgica por contacto.

Se debe sospechar una dermatitis alérgica por contacto si las reacciones en el lugar de aplicación se extienden más allá del área del parche, si se observa una reacción local más intensa (por ejemplo, aumento del eritema, edema, pápulas, vesículas) y si los síntomas no mejoran significativamente dentro de las 48 horas después de retirar el parche. En estos casos, se debe interrumpir el tratamiento.

Los pacientes que desarrollen reacciones en el lugar de aplicación sugestivas de dermatitis alérgica por contacto por el parche de rivastigmina y que aún requieran tratamiento con rivastigmina, se deben cambiar a rivastigmina oral sólo después de obtener un resultado negativo en las pruebas de alergia y bajo estrecha supervisión médica. Es posible que algunos pacientes sensibilizados a rivastigmina por la exposición al parche de rivastigmina no puedan tomar rivastigmina en ninguna forma.

Se han recibido reportes raros poscomercialización de pacientes que experimentaron dermatitis alérgica (diseminada) cuando se les administró rivastigmina, independientemente de la vía de administración (oral, transdérmica). En estos casos, se debe interrumpir el tratamiento.

Otras advertencias y precauciones

Rivastigmina podría exacerbar o inducir síntomas extrapiramidales.

Se debe evitar el contacto con los ojos después de manipular los parches transdérmicos DURIVAST®. Lavar las manos con agua y jabón después de retirar el parche. En caso de contacto con los ojos o si los ojos se enrojecen después de manipular el parche, enjuagarlos inmediatamente con abundante agua y buscar atención médica si los síntomas no desaparecen.

Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones cutáneas en el lugar de la aplicación (generalmente eritemas leves a moderados en el lugar de la aplicación) son las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia con el uso del parche transdérmico de rivastigmina. Las siguientes reacciones adversas más frecuentes son gastrointestinales, incluidas náuseas y vómito.

Las reacciones adversas en la Tabla 1 se listan de acuerdo con el sistema de clasificación por órganos y sistemas de MedDRA y según la categoría de frecuencia. Las categorías de frecuencia son: muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Tabla de reacciones adversas

En la Tabla 1 se presentan las reacciones adversas reportadas en 1.670 pacientes con demencia de Alzheimer tratados con parches transdérmicos de rivastigmina durante 24 a

48 semanas en estudios clínicos aleatorizados, doble ciegos, controlados con placebo y comparador activo, y las obtenidas de los datos postcomercialización.

Tabla 1: Reacciones adversas

Infecciones e infestaciones	Frecuente	Infección urinaria
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuente	Anorexia, disminución del apetito
	Poco frecuente	Deshidratación
Trastornos psiquiátricos	Frecuente	Ansiedad, depresión, delirio, agitación
	Poco frecuente	Agresión
	Frecuencia desconocida	Alucinaciones, intranquilidad, pesadillas
Trastornos del Sistema nervioso	Frecuente	Cefalea, síncope, mareo
	Poco frecuente	Agitación psicomotora
	Muy rara	Síntomas extrapiramidales
	Frecuencia desconocida	Empeoramiento de la enfermedad de Parkinson, convulsiones, temblores, somnolencia
Trastornos cardiacos	Poco frecuente	Bradicardia
	Frecuencia desconocida	Bloqueo auriculoventricular, fibrilación auricular, taquicardia y síndrome de disfunción sinusal
Trastornos vasculares	Frecuencia desconocida	Hipertensión
Trastornos gastrointestinales	Frecuente	Náuseas, vómito, diarrea, dispepsia, dolor abdominal
	Poco frecuente	Úlcera gástrica
	Frecuencia desconocida	Pancreatitis
Trastornos hepatobiliares	Frecuencia desconocida	Hepatitis, niveles elevados en las pruebas de la función hepática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuente	Erupción cutánea
	Frecuencia desconocida	Prurito, eritema, urticaria, vesículas, dermatitis alérgica (diseminada)
Trastornos renales y urinarios	Frecuente	Incontinencia urinaria
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuente	Reacciones cutáneas en el lugar de la aplicación (por ejemplo, eritema, prurito, edema, dermatitis, e irritación en el lugar de la aplicación), estados de astenia (por ejemplo, fatiga, astenia), pirexia, disminución de peso.
	Rara	Caídas

Las siguientes reacciones adversas se han observado únicamente con rivastigmina cápsulas y solución oral, pero no en los estudios clínicos con parches transdérmicos de rivastigmina: malestar general, confusión, aumento de la sudoración (frecuentes); úlcera duodenal, angina de pecho (raras); hemorragia gastrointestinal (muy rara); y algunos casos de vómito grave asociados con rotura de esófago (frecuencia desconocida).

Irritación de la piel

En un estudio comparativo de biodisponibilidad en el que se aplicaron múltiples parches (durante un período de 11 días) a 58 participantes hombres sanos de entre 18 y 50 años de edad, la mayoría de las reacciones observadas en el lugar de la aplicación se calificaron con una puntuación de 1 (“eritema mínimo, apenas perceptible”) y de 2 (“eritema definido, fácilmente visible; edema mínimo o respuesta papular mínima”) de acuerdo con la clasificación sugerida por la guía de la EMA (EMA/CPMP/EWP/280/96 Corr1).

En muy pocos casos se asignó una puntuación de 3 (“eritema y pápulas”). En un solo caso, se observó erosión en el lugar de la aplicación poco después de retirar el último de los tres parches. Esta reacción en el lugar de la aplicación fue de intensidad leve y se resolvió espontáneamente en la noche del mismo día. Ninguna de las reacciones observadas en el lugar de la aplicación llevó a la interrupción del medicamento ni requirió tratamiento. Todas las reacciones en el lugar de la aplicación mejoraron con el tiempo dentro del período de observación de 48 horas después de retirar el parche.

En otro ensayo clínico de adherencia e irritación de la piel en el que se aplicó un único parche en una población de participantes de edad avanzada (48 participantes con edades entre los 55 y los 90 años), la mayoría de las reacciones en el lugar de la aplicación fueron de intensidad leve. El eritema fue la respuesta dérmica observada con mayor frecuencia. En general, las reacciones observadas en el lugar de la aplicación mostraron mejoría dentro del intervalo de tiempo de observación de 72 horas después de retirar el parche.

En 6 participantes (12,50%) se observó una reacción vesicular (una puntuación de 6 según la clasificación sugerida por la guía de la EMA [EMA/CPMP/EWP/280/96 Corr1] y una puntuación de 5 según el documento de Preguntas y Respuestas [publicado en junio de 2018]) después de retirar el parche. En todos los casos, la reacción fue de intensidad leve y se resolvió espontáneamente en un período corto después de retirar el parche (entre pocas horas y pocos días).

Interacciones

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones específicos con los parches transdérmicos de rivastigmina.

Como inhibidor de la colinesterasa, rivastigmina podría exagerar los efectos de los relajantes musculares tipo succinilcolina durante la anestesia. Se recomienda precaución al seleccionar los agentes anestésicos. Si es necesario, se pueden considerar posibles ajustes de la dosis o la interrupción temporal del tratamiento.

Teniendo en cuenta sus efectos farmacodinámicos y los posibles efectos aditivos, no se debe administrar rivastigmina concomitantemente con otras sustancias colinérgicas. Rivastigmina podría interferir con la actividad de los medicamentos anticolinérgicos (por ejemplo, oxibutinina, tolterodina).

Se han reportado efectos aditivos que conllevan a bradicardia (que podría ocasionar síncope) con el uso combinado de varios betabloqueantes (incluido atenolol) y rivastigmina. Se espera que los betabloqueantes cardiovasculares estén asociados con el riesgo más alto, pero también se han recibido reportes en pacientes que utilizan otros tipos de betabloqueantes. Por lo tanto, se debe tener precaución cuando se combina rivastigmina con betabloqueantes y también con otros medicamentos que producen bradicardia (por ejemplo, medicamentos antiarrítmicos clase III, antagonistas de los canales de calcio, glucósidos cardíacos, pilocarpina).

Debido a que la bradicardia constituye un factor de riesgo en la aparición de torsade de pointes, se debe observar con precaución la combinación de rivastigmina con medicamentos que inducen torsade de pointes, como los antipsicóticos, es decir, algunas fenotiazinas (clorpromazina, levomepromazina), benzamidas (sulpirida, sultoprida, amisulprida, tiaprida, veraliprida), pimozida, haloperidol, droperidol, cisaprida, citalopram, difemanilo, eritromicina IV, halofantrina, mizolastina, metadona, pentamidina y moxifloxacina, y también podría requerirse monitorización clínica (ECG).

No se observó ninguna interacción farmacocinética entre rivastigmina oral y digoxina, warfarina, diazepam o fluoxetina en estudios realizados en voluntarios sanos. El aumento en el tiempo de protrombina inducido por warfarina no se ve afectado por la administración de rivastigmina oral. No se observaron efectos indeseables sobre la conducción cardíaca después de la administración concomitante de digoxina y rivastigmina oral.

La administración concomitante de rivastigmina con medicamentos de prescripción habitual, como antiácidos, antieméticos, antidiabéticos, antihipertensivos de acción central, bloqueantes de los canales de calcio, cardiotónicos, antianginosos, medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, estrógenos, analgésicos, benzodiazepinas, y antihistamínicos, no se asoció con alteraciones en la cinética de la rivastigmina o con aumento en el riesgo de efectos indeseables clínicamente significativos.

Teniendo en cuenta su metabolismo, las interacciones metabólicas con otros medicamentos parecen poco probables, aunque rivastigmina podría inhibir el metabolismo de otras sustancias mediado por la butirilcolinesterasa.

Fertilidad, embarazo y lactancia Embarazo

En animales gestantes, rivastigmina y/o sus metabolitos atravesaron la placenta. Se desconoce si esto ocurre en seres humanos. No se encuentran disponibles datos clínicos sobre exposición en mujeres embarazadas. En estudios peri/postnatales en ratas, se observó aumento en el tiempo de gestación. No se debe utilizar rivastigmina durante el embarazo a menos que sea claramente necesario.

Lactancia

En animales, rivastigmina se distribuye en la leche materna. En seres humanos, se desconoce si rivastigmina se distribuye en la leche materna; por lo tanto, las pacientes bajo tratamiento con rivastigmina no deben amamantar.

Fertilidad

No se observaron efectos adversos de rivastigmina sobre la fertilidad o la función reproductora en ratas. Se desconocen los efectos de rivastigmina sobre la fertilidad en seres humanos.

Vía de administración: Transdérmica

Dosificación y grupo etario

97

Acta No. 03 de 2025 SEMPB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Posología y administración

Los parches transdérmicos DURIVAST® se deben aplicar dos veces a la semana en días fijos (después de cuatro y tres días, respectivamente) (ver también Método de Administración). El tratamiento lo debe iniciar y supervisar un médico con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la demencia de Alzheimer. El diagnóstico se debe realizar de acuerdo con las directrices vigentes. Al igual que en cualquier otro tratamiento iniciado en pacientes con demencia, la terapia con rivastigmina se debe iniciar únicamente si se dispone de un cuidador que administre y controle el tratamiento de manera regular.

Posología

Dosis inicial

El tratamiento debe iniciar con 4,6 mg/24 h.

Dosis de mantenimiento

Después de mínimo cuatro semanas de tratamiento y si el médico tratante considera que el paciente lo tolerará bien, se debe aumentar la dosis de 4,6 mg/24 h a 9,5 mg/24 h, que es la dosis diaria efectiva recomendada y con la cual se debe continuar mientras el paciente siga demostrando beneficio terapéutico.

Aumento de la dosis

La dosis de 9,5 mg/24 h es la dosis diaria efectiva recomendada con la cual se debe continuar mientras el paciente siga demostrando beneficio terapéutico.

Se debe reevaluar periódicamente el beneficio clínico de rivastigmina. También se debe considerar la interrupción del tratamiento cuando ya no exista evidencia de un efecto terapéutico con la dosis óptima.

Si se observan reacciones adversas gastrointestinales, se debe interrumpir temporalmente el tratamiento hasta que dichas reacciones adversas se resuelvan. El tratamiento con el parche transdérmico se puede reanudar a la misma dosis si no se ha interrumpido por más de tres días. De lo contrario, se debe reiniciar el tratamiento con la dosis de 4,6 mg/24 h.

Cambio de cápsulas o solución oral a parches transdérmicos

Con base en la exposición comparable entre las formas farmacéuticas oral y transdérmica de rivastigmina, los pacientes bajo tratamiento con rivastigmina cápsulas o solución oral se pueden cambiar a los parches transdérmicos DURIVAST®, como se indica a continuación:

- Un paciente bajo tratamiento con una dosis oral de rivastigmina de 3 mg/día se puede cambiar a los parches transdérmicos de 4,6 mg/24 h.
- Un paciente bajo tratamiento con una dosis oral de rivastigmina de 6 mg/día se puede cambiar a los parches transdérmicos de 4,6 mg/24 h.
- Un paciente bajo tratamiento con una dosis oral estable y bien tolerada de rivastigmina de 9 mg/día se puede cambiar a los parches transdérmicos de 9,5 mg/24 h. Si la dosis oral de 9 mg/día no es estable y bien tolerada, se recomienda cambiar a los parches transdérmicos de 4,6 mg/24 h.

- Un paciente bajo tratamiento con una dosis oral de rivastigmina de 12 mg/día se puede cambiar a los parches transdérmicos de 9,5 mg/24 h.

Después de cambiar a los parches transdérmicos de 4,6 mg/24 h, siempre y cuando se hayan tolerado bien durante mínimo cuatro semanas de tratamiento, se debe aumentar la dosis de 4,6 mg/24 h a 9,5 mg/24 h, que es la dosis efectiva recomendada.

Se recomienda aplicar el primer parche transdérmico el día después de la última dosis oral.

Poblaciones Especiales

- **Población pediátrica:** el uso de rivastigmina en la población pediátrica (menores de 18 años de edad) para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer no es relevante.
- **Pacientes con peso corporal inferior a 50 kg:** se debe tener especial precaución al ajustar la dosis efectiva recomendada de 9,5 mg/24 h en pacientes con un peso corporal inferior a 50 kg. Dichos pacientes podrían experimentar más reacciones adversas y existe mayor probabilidad de que deba interrumpirse el tratamiento debido a reacciones adversas.
- **Insuficiencia hepática:** debido a un aumento en la exposición en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada, como se ha observado con la formulación oral, se deben seguir de manera estricta las recomendaciones de ajuste de la dosis teniendo en cuenta la tolerabilidad individual. Los pacientes con insuficiencia hepática clínicamente significativa podrían experimentar más reacciones adversas dependientes de la dosis. No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia hepática grave. Se debe tener especial precaución al ajustar la dosis en estos pacientes.
- **Insuficiencia renal:** no se requiere ningún ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Método de Administración

DURIVAST® Parches es para uso transdérmico.

Los parches transdérmicos se deben aplicar dos veces a la semana en días fijos (después de cuatro y tres días, respectivamente) sobre la piel ilesa, sana, limpia, seca y sin pelo en la zona alta o baja de la espalda, la parte superior del brazo, o el pecho, en un lugar donde no se roce con la ropa ajustada. No se recomienda aplicar el parche transdérmico en el muslo o el abdomen, ya que se ha observado disminución de la biodisponibilidad de rivastigmina cuando se aplica el parche transdérmico en estas zonas del cuerpo.

No se debe aplicar el parche transdérmico sobre la piel enrojecida, irritada, o con cortes. Se debe evitar aplicar el parche transdérmico exactamente en la misma zona de piel durante al menos 14 días para minimizar el posible riesgo de irritación de la piel.

No se debe aplicar ninguna crema, loción, o polvo sobre el área de la piel en la que se aplicará el medicamento, para evitar interferencias con las propiedades adhesivas del parche transdérmico.

Se debe proporcionar a los pacientes y cuidadores las siguientes instrucciones importantes de administración:

- El envase contiene un parche transdérmico translúcido rectangular, y una cubierta adhesiva ovalada de color beige para una aplicación.
- Ambos parches se encuentran sellados individualmente en sobres. La cubierta adhesiva se utiliza exclusivamente para la fijación del parche transdérmico.
- Se debe retirar el parche anterior antes de aplicar uno nuevo.
- Máximo 4 días después de aplicarlo, se debe reemplazar el parche viejo por uno nuevo. Se debe utilizar sólo un parche a la vez.
- Se debe presionar el parche transdérmico firmemente con la palma de la mano durante aproximadamente 15 segundos, hasta que los bordes queden bien adheridos. Después se debe cubrir el parche con la cubierta adhesiva presionándola firmemente durante al menos 30 segundos con la palma de la mano hasta que esté bien adherida.
- Si el parche se desprende se debe aplicar uno nuevo, y éste último se debe reemplazar al siguiente día a la hora habitual.
- El parche se puede utilizar en situaciones cotidianas, incluso al momento de bañarse y en temporadas calurosas.
- No se debe exponer el parche a ninguna fuente de calor externa (por ejemplo, luz solar excesiva, saunas, solárium) durante períodos prolongados.
- No se debe cortar en trozos el parche transdérmico ni la cubierta adhesiva.

Condición de venta: Venta con fórmula médica, Uso Institucional

Norma Farmacológica: 19.15.0.0.N10

ATC	PRINCIPIO ACTIVO	FORMA FARMACÉUTICA	CONCENTRACIÓN
N06DA03	RIVASTIGMINA	PARCHE TRANSDERMICO	51,84 mg /parche (9,5 mg / 24 horas)

La Sala recomienda ajustar el inserto y la información para prescribir al presente concepto.

Asimismo, revisada la documentación allegada, y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento emitido mediante Acta No. 15 de 2023 SEM numeral 3.1.6.1, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el estudio de bioequivalencia in vivo para el producto Durivast 9.5 mg/24h (51.84 mg) fabricado por LUYE PHARMA A.G. Am Winfeld 35, 87314 Miesbach- Alemania frente al producto de referencia Exelon® 9.5 mg/24h parche transdérmico Novartis Europharm Limited

100

Acta No. 03 de 2025 SEMPB Segunda parte
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Adicionalmente, se recomienda aprobar los perfiles de disolución para la bioexención por proporcionalidad de dosis para el producto Durivast 4.6 mg/24h (25.92mg) frente al producto Durivast 9.5 mg/24h (51.84 mg), ambos fabricados por LUYE PHARMA A.G. Am Winfeld 35, 87314 Miesbach- Alemania.

3.1.6.6 DURIVAST® 4.6 MG/24H DOS VECES POR SEMANA

Expediente : 20242522
Radicado : 20221271898 / 20241235103
Fecha : 12/09/2024
Interesado : BIOTOSCANA FARMA S.A.

Composición: Cada parche transdérmico de 10,8 cm² contiene rivastigmina 25.92 mg, con tasa de liberación 4,6 mg / 24h

Forma farmacéutica: Parche transdérmico

Indicaciones:

Tratamiento de la demencia de Alzheimer leve a moderadamente grave.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2024012536 emitido mediante Acta No. 15 de 2023 SEM numeral 3.1.6.2, para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica de nueva concentración con fines de obtención de registro sanitario
- Inserto e Información para Prescribir Versión 01 basado en SmPC Versión 7.0 de Noviembre 2023, allegado mediante radicado No. 20241235103

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada en los Radicados 20221271898 / 20241235103 por el interesado en respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No. 15 de 2023, numeral 3.1.6.2., para el principio activo rivastigmina 4,6 mg / 24 h parche transdérmico (Durivast® 4.6 MG/24H), en la que se solicita evaluación farmacológica de nueva concentración, inserto e información para Prescribir Versión 01 basado en SmPC Versión 7.0 de Noviembre 2023, allegado mediante Radicado No. 20241235103, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta No. 15 de 2023 SEM numeral 3.1.6.2., en el sentido de que la información aprobada para el producto de la referencia, es la siguiente:

Composición: Cada parche transdérmico de 10,8 cm² contiene rivastigmina 25.92 mg, con tasa de liberación 4,6 mg / 24h

Forma farmacéutica: Parche transdérmico

Indicaciones:

Tratamiento de pacientes con:

- Demencia entre leve y moderadamente grave de tipo Alzheimer

- Demencia grave Tipo Alzheimer

- Demencia entre leve y moderadamente grave asociada a la enfermedad de Parkinson

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al ingrediente activo rivastigmina, a otros derivados del carbamato o a alguno de los excipientes.

Insuficiencia hepática grave.

Niños.

Embarazo y lactancia.

Antecedentes de reacciones en el lugar de aplicación sugestivas de dermatitis alérgica por contacto ocasionadas por el parche de rivastigmina.

Precauciones y Advertencias

Los parches transdérmicos DURIVAST® son parches para varios días. Se debe tener cuidado y evitar la aplicación de más de un parche al mismo tiempo.

La incidencia y la gravedad de las reacciones adversas generalmente aumentan con la dosis, particularmente con cambios de dosis. Si se interrumpe el tratamiento por más de tres días, se debe reiniciar con la dosis de 4,6 mg/24h.

Precaución en pacientes con úlcera gástrica o duodenal activa o con predisposición a estas enfermedades, ya que la rivastigmina puede provocar un aumento en las secreciones gástricas.

Uso inadecuado del medicamento y errores de dosificación que generan sobredosis

El uso inadecuado del medicamento y los errores de dosificación con el parche transdérmico de rivastigmina han ocasionado reacciones adversas graves; algunos casos han requerido hospitalización y rara vez llevaron a la muerte. La mayoría de los casos de uso inadecuado del medicamento y errores de dosificación consisten en no retirar el parche viejo al colocar uno nuevo y en el uso de varios parches al mismo tiempo. Se debe proporcionar a los pacientes y cuidadores instrucciones importantes para la administración del parche transdérmico de rivastigmina.

Trastornos gastrointestinales

Los trastornos gastrointestinales como náuseas, vómito y diarrea están relacionados con la dosis y podrían ocurrir al iniciar el tratamiento y/o al aumentar la dosis. Estas reacciones adversas ocurren con mayor frecuencia en mujeres. Los pacientes que muestran signos o síntomas de deshidratación debido a vómito o diarrea prolongados se pueden manejar con fluidos intravenosos y reduciendo o interrumpiendo la dosis si se identifican y tratan rápidamente. La deshidratación puede llevar a desenlaces graves.

Pérdida de peso

Los pacientes con enfermedad de Alzheimer podrían perder peso mientras toman inhibidores de la colinesterasa, incluida rivastigmina. Se debe controlar el peso del paciente durante el tratamiento con parches transdérmicos de rivastigmina.

Bradicardia

La prolongación del intervalo QT del electrocardiograma puede ocurrir en pacientes tratados con ciertos productos inhibidores de la colinesterasa, incluida la rivastigmina. Rivastigmina podría ocasionar bradicardia, que constituye un factor de riesgo en la aparición de torsade de pointes, predominantemente en pacientes con factores de riesgo. Se recomienda precaución en pacientes con prolongación del intervalo QTc preexistente o con antecedentes familiares de esta o con mayor riesgo de desarrollar torsade de pointes; por ejemplo, aquellos con insuficiencia cardíaca descompensada, infarto de miocardio reciente, bradiarritmias, predisposición a la hipopotasemia o hipomagnesemia, o uso concomitante con medicamentos que inducen la prolongación del intervalo QT y/o torsade de pointes. También puede ser necesaria una monitorización clínica (ECG).

Otras reacciones adversas

Se debe tener precaución al prescribir los parches transdérmicos DURIVAST® a:

- Pacientes con síndrome de disfunción sinusal o defectos de la conducción (bloqueo sinoauricular, bloqueo auriculoventricular).
- Pacientes con úlceras gástricas o duodenales activas o pacientes con predisposición a estas condiciones, ya que rivastigmina podría aumentar las secreciones gástricas.
- Pacientes con predisposición a la obstrucción urinaria y convulsiones, ya que los colinérgicos podrían inducir o exacerbar estas enfermedades.
- Pacientes con antecedentes de asma o enfermedad pulmonar obstructiva.

Reacciones cutáneas en el lugar de aplicación

El parche de rivastigmina podría producir reacciones cutáneas en el lugar de aplicación, por lo general, de intensidad leve o moderada. Se debe instruir a los pacientes y cuidadores al respecto.

Estas reacciones no son en sí mismas una indicación de sensibilización. Sin embargo, el uso del parche de rivastigmina podría ocasionar dermatitis alérgica por contacto.

Se debe sospechar una dermatitis alérgica por contacto si las reacciones en el lugar de aplicación se extienden más allá del área del parche, si se observa una reacción local más intensa (por ejemplo, aumento del eritema, edema, pápulas, vesículas) y si los síntomas no mejoran significativamente dentro de las 48 horas después de retirar el parche. En estos casos, se debe interrumpir el tratamiento.

Los pacientes que desarrollen reacciones en el lugar de aplicación sugestivas de dermatitis alérgica por contacto por el parche de rivastigmina y que aún requieran tratamiento con rivastigmina, se deben cambiar a rivastigmina oral sólo después de obtener un resultado negativo en las pruebas de alergia y bajo estrecha supervisión

médica. Es posible que algunos pacientes sensibilizados a rivastigmina por la exposición al parche de rivastigmina no puedan tomar rivastigmina en ninguna forma.

Se han recibido reportes raros poscomercialización de pacientes que experimentaron dermatitis alérgica (diseminada) cuando se les administró rivastigmina, independientemente de la vía de administración (oral, transdérmica). En estos casos, se debe interrumpir el tratamiento.

Otras advertencias y precauciones

Rivastigmina podría exacerbar o inducir síntomas extrapiramidales.

Se debe evitar el contacto con los ojos después de manipular los parches transdérmicos DURIVAST®. Lavar las manos con agua y jabón después de retirar el parche. En caso de contacto con los ojos o si los ojos se enrojecen después de manipular el parche, enjuagarlos inmediatamente con abundante agua y buscar atención médica si los síntomas no desaparecen.

Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones cutáneas en el lugar de la aplicación (generalmente eritemas leves a moderados en el lugar de la aplicación) son las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia con el uso del parche transdérmico de rivastigmina. Las siguientes reacciones adversas más frecuentes son gastrointestinales, incluidas náuseas y vómito.

Las reacciones adversas en la Tabla 1 se listan de acuerdo con el sistema de clasificación por órganos y sistemas de MedDRA y según la categoría de frecuencia. Las categorías de frecuencia son: muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Tabla de reacciones adversas

En la Tabla 1 se presentan las reacciones adversas reportadas en 1.670 pacientes con demencia de Alzheimer tratados con parches transdérmicos de rivastigmina durante 24 a 48 semanas en estudios clínicos aleatorizados, doble ciegos, controlados con placebo y comparador activo, y las obtenidas de los datos postcomercialización.

Tabla 1: Reacciones adversas

Infecciones e infestaciones	Frecuente	Infección urinaria
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuente	Anorexia, disminución del apetito
	Poco frecuente	Deshidratación
Trastornos psiquiátricos	Frecuente	Ansiedad, depresión, delirio, agitación
	Poco frecuente	Agresión
	Frecuencia desconocida	Alucinaciones, intranquilidad, pesadillas
Trastornos del Sistema nervioso	Frecuente	Cefalea, síncope, mareo
	Poco frecuente	Agitación psicomotora
	Muy rara	Síntomas extrapiramidales
	Frecuencia desconocida	Empeoramiento de la enfermedad de Parkinson, convulsiones, temblores, somnolencia
Trastornos cardiacos	Poco frecuente	Bradicardia
	Frecuencia desconocida	Bloqueo auriculoventricular, fibrilación auricular, taquicardia y síndrome de disfunción sinusal
Trastornos vasculares	Frecuencia desconocida	Hipertensión
Trastornos gastrointestinales	Frecuente	Náuseas, vómito, diarrea, dispepsia, dolor abdominal
	Poco frecuente	Úlcera gástrica
	Frecuencia desconocida	Pancreatitis
Trastornos hepatobiliares	Frecuencia desconocida	Hepatitis, niveles elevados en las pruebas de la función hepática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuente	Erupción cutánea
	Frecuencia desconocida	Prurito, eritema, urticaria, vesículas, dermatitis alérgica (diseminada)
Trastornos renales y urinarios	Frecuente	Incontinencia urinaria
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuente	Reacciones cutáneas en el lugar de la aplicación (por ejemplo, eritema, prurito, edema, dermatitis, e irritación en el lugar de la aplicación), estados de astenia (por ejemplo, fatiga, astenia), pirexia, disminución de peso.
	Rara	Caídas

Las siguientes reacciones adversas se han observado únicamente con rivastigmina cápsulas y solución oral, pero no en los estudios clínicos con parches transdérmicos de rivastigmina: malestar general, confusión, aumento de la sudoración (frecuentes); úlcera duodenal, angina de pecho (raras); hemorragia gastrointestinal (muy rara); y algunos casos de vómito grave asociados con rotura de esófago (frecuencia desconocida).

Irritación de la piel

En un estudio comparativo de biodisponibilidad en el que se aplicaron múltiples parches (durante un período de 11 días) a 58 participantes hombres sanos de entre 18 y 50 años de edad, la mayoría de las reacciones observadas en el lugar de la aplicación se calificaron con una puntuación de 1 (“eritema mínimo, apenas perceptible”) y de 2 (“eritema definido, fácilmente visible; edema mínimo o respuesta papular mínima”) de acuerdo con la clasificación sugerida por la guía de la EMA (EMA/CPMP/EWP/280/96 Corr1).

En muy pocos casos se asignó una puntuación de 3 (“eritema y pápulas”). En un solo caso, se observó erosión en el lugar de la aplicación poco después de retirar el último de los tres parches. Esta reacción en el lugar de la aplicación fue de intensidad leve y se resolvió espontáneamente en la noche del mismo día. Ninguna de las reacciones

105

Acta No. 03 de 2025 SEMPB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

observadas en el lugar de la aplicación llevó a la interrupción del medicamento ni requirió tratamiento. Todas las reacciones en el lugar de la aplicación mejoraron con el tiempo dentro del período de observación de 48 horas después de retirar el parche.

En otro ensayo clínico de adherencia e irritación de la piel en el que se aplicó un único parche en una población de participantes de edad avanzada (48 participantes con edades entre los 55 y los 90 años), la mayoría de las reacciones en el lugar de la aplicación fueron de intensidad leve. El eritema fue la respuesta dérmica observada con mayor frecuencia. En general, las reacciones observadas en el lugar de la aplicación mostraron mejoría dentro del intervalo de tiempo de observación de 72 horas después de retirar el parche.

En 6 participantes (12,50%) se observó una reacción vesicular (una puntuación de 6 según la clasificación sugerida por la guía de la EMA [EMA/CPMP/EWP/280/96 Corr1] y una puntuación de 5 según el documento de Preguntas y Respuestas [publicado en junio de 2018]) después de retirar el parche. En todos los casos, la reacción fue de intensidad leve y se resolvió espontáneamente en un período corto después de retirar el parche (entre pocas horas y pocos días).

Interacciones

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones específicos con los parches transdérmicos de rivastigmina.

Como inhibidor de la colinesterasa, rivastigmina podría exagerar los efectos de los relajantes musculares tipo succinilcolina durante la anestesia. Se recomienda precaución al seleccionar los agentes anestésicos. Si es necesario, se pueden considerar posibles ajustes de la dosis o la interrupción temporal del tratamiento.

Teniendo en cuenta sus efectos farmacodinámicos y los posibles efectos aditivos, no se debe administrar rivastigmina concomitantemente con otras sustancias colinérgicas. Rivastigmina podría interferir con la actividad de los medicamentos anticolinérgicos (por ejemplo, oxibutinina, tolterodina).

Se han reportado efectos aditivos que conllevan a bradicardia (que podría ocasionar síncope) con el uso combinado de varios betabloqueantes (incluido atenolol) y rivastigmina. Se espera que los betabloqueantes cardiovasculares estén asociados con el riesgo más alto, pero también se han recibido reportes en pacientes que utilizan otros tipos de betabloqueantes. Por lo tanto, se debe tener precaución cuando se combina rivastigmina con betabloqueantes y también con otros medicamentos que producen bradicardia (por ejemplo, medicamentos antiarrítmicos clase III, antagonistas de los canales de calcio, glucósidos cardíacos, pilocarpina).

Debido a que la bradicardia constituye un factor de riesgo en la aparición de torsade de pointes, se debe observar con precaución la combinación de rivastigmina con medicamentos que inducen torsade de pointes, como los antipsicóticos, es decir, algunas

106

Acta No. 03 de 2025 SEMPB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

fenotiazinas (clorpromazina, levomepromazina), benzamidas (sulpirida, sultoprida, amisulprida, tiaprida, veraliprida), pimizida, haloperidol, droperidol, cisaprida, citalopram, difemanilo, eritromicina IV, halofantrina, mizolastina, metadona, pentamidina y moxifloxacina, y también podría requerirse monitorización clínica (ECG).

No se observó ninguna interacción farmacocinética entre rivastigmina oral y digoxina, warfarina, diazepam o fluoxetina en estudios realizados en voluntarios sanos. El aumento en el tiempo de protrombina inducido por warfarina no se ve afectado por la administración de rivastigmina oral. No se observaron efectos indeseables sobre la conducción cardíaca después de la administración concomitante de digoxina y rivastigmina oral.

La administración concomitante de rivastigmina con medicamentos de prescripción habitual, como antiácidos, antieméticos, antidiabéticos, antihipertensivos de acción central, bloqueantes de los canales de calcio, cardiotónicos, antianginosos, medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, estrógenos, analgésicos, benzodiazepinas, y antihistamínicos, no se asoció con alteraciones en la cinética de la rivastigmina o con aumento en el riesgo de efectos indeseables clínicamente significativos.

Teniendo en cuenta su metabolismo, las interacciones metabólicas con otros medicamentos parecen poco probables, aunque rivastigmina podría inhibir el metabolismo de otras sustancias mediado por la butirilcolinesterasa.

Fertilidad, embarazo y lactancia Embarazo

En animales gestantes, rivastigmina y/o sus metabolitos atravesaron la placenta. Se desconoce si esto ocurre en seres humanos. No se encuentran disponibles datos clínicos sobre exposición en mujeres embarazadas. En estudios peri/postnatales en ratas, se observó aumento en el tiempo de gestación. No se debe utilizar rivastigmina durante el embarazo a menos que sea claramente necesario.

Lactancia

En animales, rivastigmina se distribuye en la leche materna. En seres humanos, se desconoce si rivastigmina se distribuye en la leche materna; por lo tanto, las pacientes bajo tratamiento con rivastigmina no deben amamantar.

Fertilidad

No se observaron efectos adversos de rivastigmina sobre la fertilidad o la función reproductora en ratas. Se desconocen los efectos de rivastigmina sobre la fertilidad en seres humanos.

Vía de administración: Transdérmica

Dosificación y grupo etario

Posología y administración

Los parches transdérmicos DURIVAST® se deben aplicar dos veces a la semana en días fijos (después de cuatro y tres días, respectivamente) (ver también Método de Administración). El tratamiento lo debe iniciar y supervisar un médico con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la demencia de Alzheimer. El diagnóstico se debe realizar de acuerdo con las directrices vigentes. Al igual que en cualquier otro tratamiento iniciado en pacientes con demencia, la terapia con rivastigmina se debe iniciar únicamente si se dispone de un cuidador que administre y controle el tratamiento de manera regular.

Posología

Dosis inicial

El tratamiento debe iniciar con 4,6 mg/24 h.

Dosis de mantenimiento

Después de mínimo cuatro semanas de tratamiento y si el médico tratante considera que el paciente lo tolerará bien, se debe aumentar la dosis de 4,6 mg/24 h a 9,5 mg/24 h, que es la dosis diaria efectiva recomendada y con la cual se debe continuar mientras el paciente siga demostrando beneficio terapéutico.

Aumento de la dosis

La dosis de 9,5 mg/24 h es la dosis diaria efectiva recomendada con la cual se debe continuar mientras el paciente siga demostrando beneficio terapéutico.

Se debe reevaluar periódicamente el beneficio clínico de rivastigmina. También se debe considerar la interrupción del tratamiento cuando ya no exista evidencia de un efecto terapéutico con la dosis óptima.

Si se observan reacciones adversas gastrointestinales, se debe interrumpir temporalmente el tratamiento hasta que dichas reacciones adversas se resuelvan. El tratamiento con el parche transdérmico se puede reanudar a la misma dosis si no se ha interrumpido por más de tres días. De lo contrario, se debe reiniciar el tratamiento con la dosis de 4,6 mg/24 h.

Cambio de cápsulas o solución oral a parches transdérmicos

Con base en la exposición comparable entre las formas farmacéuticas oral y transdérmica de rivastigmina, los pacientes bajo tratamiento con rivastigmina cápsulas o solución oral se pueden cambiar a los parches transdérmicos DURIVAST®, como se indica a continuación:

- Un paciente bajo tratamiento con una dosis oral de rivastigmina de 3 mg/día se puede cambiar a los parches transdérmicos de 4,6 mg/24 h.
- Un paciente bajo tratamiento con una dosis oral de rivastigmina de 6 mg/día se puede cambiar a los parches transdérmicos de 4,6 mg/24 h.
- Un paciente bajo tratamiento con una dosis oral estable y bien tolerada de rivastigmina de 9 mg/día se puede cambiar a los parches transdérmicos de 9,5 mg/24 h. Si la dosis oral de 9 mg/día no es estable y bien tolerada, se recomienda cambiar a los parches transdérmicos de 4,6 mg/24 h.
- Un paciente bajo tratamiento con una dosis oral de rivastigmina de 12 mg/día se puede cambiar a los parches transdérmicos de 9,5 mg/24 h.

108

Acta No. 03 de 2025 SEMPB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Después de cambiar a los parches transdérmicos de 4,6 mg/24 h, siempre y cuando se hayan tolerado bien durante mínimo cuatro semanas de tratamiento, se debe aumentar la dosis de 4,6 mg/24 h a 9,5 mg/24 h, que es la dosis efectiva recomendada.

Se recomienda aplicar el primer parche transdérmico el día después de la última dosis oral.

Poblaciones Especiales

- **Población pediátrica:** el uso de rivastigmina en la población pediátrica (menores de 18 años de edad) para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer no es relevante.
- **Pacientes con peso corporal inferior a 50 kg:** se debe tener especial precaución al ajustar la dosis efectiva recomendada de 9,5 mg/24 h en pacientes con un peso corporal inferior a 50 kg. Dichos pacientes podrían experimentar más reacciones adversas y existe mayor probabilidad de que deba interrumpirse el tratamiento debido a reacciones adversas.
- **Insuficiencia hepática:** debido a un aumento en la exposición en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada, como se ha observado con la formulación oral, se deben seguir de manera estricta las recomendaciones de ajuste de la dosis teniendo en cuenta la tolerabilidad individual. Los pacientes con insuficiencia hepática clínicamente significativa podrían experimentar más reacciones adversas dependientes de la dosis. No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia hepática grave. Se debe tener especial precaución al ajustar la dosis en estos pacientes.
- **Insuficiencia renal:** no se requiere ningún ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Método de Administración

DURIVAST® Parches es para uso transdérmico.

Los parches transdérmicos se deben aplicar dos veces a la semana en días fijos (después de cuatro y tres días, respectivamente) sobre la piel ilesa, sana, limpia, seca y sin pelo en la zona alta o baja de la espalda, la parte superior del brazo, o el pecho, en un lugar donde no se roce con la ropa ajustada. No se recomienda aplicar el parche transdérmico en el muslo o el abdomen, ya que se ha observado disminución de la biodisponibilidad de rivastigmina cuando se aplica el parche transdérmico en estas zonas del cuerpo.

No se debe aplicar el parche transdérmico sobre la piel enrojecida, irritada, o con cortes. Se debe evitar aplicar el parche transdérmico exactamente en la misma zona de piel durante al menos 14 días para minimizar el posible riesgo de irritación de la piel.

No se debe aplicar ninguna crema, loción, o polvo sobre el área de la piel en la que se aplicará el medicamento, para evitar interferencias con las propiedades adhesivas del parche transdérmico.

Se debe proporcionar a los pacientes y cuidadores las siguientes instrucciones importantes de administración:

- El envase contiene un parche transdérmico translúcido rectangular, y una cubierta adhesiva ovalada de color beige para una aplicación.
- Ambos parches se encuentran sellados individualmente en sobres. La cubierta adhesiva se utiliza exclusivamente para la fijación del parche transdérmico.
- Se debe retirar el parche anterior antes de aplicar uno nuevo.
- Máximo 4 días después de aplicarlo, se debe reemplazar el parche viejo por uno nuevo. Se debe utilizar sólo un parche a la vez.
- Se debe presionar el parche transdérmico firmemente con la palma de la mano durante aproximadamente 15 segundos, hasta que los bordes queden bien adheridos. Después se debe cubrir el parche con la cubierta adhesiva presionándola firmemente durante al menos 30 segundos con la palma de la mano hasta que esté bien adherida.
- Si el parche se desprende se debe aplicar uno nuevo, y éste último se debe reemplazar al siguiente día a la hora habitual.
- El parche se puede utilizar en situaciones cotidianas, incluso al momento de bañarse y en temporadas calurosas.
- No se debe exponer el parche a ninguna fuente de calor externa (por ejemplo, luz solar excesiva, saunas, solárium) durante períodos prolongados.
- No se debe cortar en trozos el parche transdérmico ni la cubierta adhesiva.

Condición de venta: Venta con fórmula médica, Uso Institucional

Norma Farmacológica: 19.15.0.0.N10

ATC	PRINCIPIO ACTIVO	FORMA FARMACÉUTICA	CONCENTRACIÓN
N06DA03	RIVASTIGMINA	PARCHE TRANSDERMICO	25,92 mg /parche (4,6 mg / 24 horas)

La Sala recomienda ajustar el inserto y la información para prescribir al presente concepto.

Asimismo, revisada la documentación allegada, y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento emitido mediante Acta No. 15 de 2023 SEM numeral 3.1.6.2, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el estudio de bioequivalencia in vivo para el producto Durivast 9.5 mg/24h (51.84 mg) fabricado por LUYE PHARMA A.G. Am Winfeld 35, 87314 Miesbach- Alemania frente al producto de referencia Exelon® 9.5 mg/24h parche transdérmico Novartis Europharm Limited

Adicionalmente, se recomienda aprobar los perfiles de disolución para la bioexención por proporcionalidad de dosis para el producto Durivast 4.6 mg/24h (25.92 mg) frente al

producto Durivast 9.5 mg/24h (51.84mg), ambos fabricados por LUYE PHARMA A.G. Am Winfeld 35, 87314 Miesbach- Alemania.

3.1.7 Estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia

3.1.7.1 GLIMEPIRIDA 4 MG

Expediente : 19915564
Radicado : 20211098673 / 20231285213 / 20241191371
Fecha : 30/07/2024
Interesado : TECNOQUIMICAS S.A.
Fabricante : TECNOQUÍMICAS S.A.

Composición: Cada tableta contiene 4mg de glimepirida

Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud: El Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química de Fabricación Nacional solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, revisar los argumentos allegados por el interesado mediante Recurso de Reposición a la Resolución No. 2024032690 del 16 de julio de 2024, con el fin de que se revoque el artículo primero y en su lugar se aprueben los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia del producto en referencia.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión acepta los argumentos del recurso de reposición, y considerando que en el Acta No. 02 de 2024 SEM Tercera parte numeral 3.1.7.2 se aprobó el estudio *in vivo* para el producto Glimepirina 2 mg tabletas expediente 19927153, la Sala recomienda aprobar la bioexención por proporcionalidad de dosis como prueba de equivalencia *in vitro* para el producto Glimepirida 4 mg tabletas frente al producto Glimepirida 2 mg tabletas fabricados por Tecnoquímicas S.A. con domicilio km 23 vía Cali-Jamundí, Valle del Cauca, Colombia.

3.1.7.2 LEVOSERT®2 20 µg/24 h SISTEMA DE LIBERACIÓN INTRAUTERINO

Expediente : 20209215
Radicado : 20211166913 / 20221133989 / 20241045376
Fecha : 27/02/2024
Interesado : GEDEON RICHTER COLOMBIA S.A.S
Fabricante : ODYSSEA PHARMA SPRL

Composición:

Cada dispositivo intrauterino contiene 52 mg de levonorgestrel micronizado y la tasa de liberación nominal es de 20 µg cada 24 horas

Forma farmacéutica: Dispositivo intrauterino

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, respuesta al Auto No. 2023012763 emitido mediante Acta No. 02 de 2023 SEM Segunda parte numeral 3.1.7.23, para continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para el producto de la referencia con fines de obtención de registro sanitario nuevo.

CONCEPTO: Revisada la información allegada y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos mediante el Acta No. 02 de 2023 SEM Segunda parte numeral 3.1.7.23, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los estudios de bioequivalencia *in vivo* del producto **Levosert®2 52 mg Sistema De Liberación Intrauterino** fabricado por **ODYSSEA PHARMA SPRL**, con domicilio Rue du travail, 16, B-4460 Grâce-Hollogne. Bélgica; frente al producto de referencia **MIRENA® Levonorgestrel (micronizado) 52 mg** fabricado por **Bayer Schering Pharma, Finland, Turku, Pansiontie 47.**

3.1.7.3 VENLAFAXINA 150 MG

Expediente : 20024115
Radicado : 20201163420 / 20211213460 / 20241061732
Fecha : 13/03/2024
Interesado : Tecnoquímicas S.A
Fabricante : Tecnoquímicas S.A

Composición: Cada tableta contiene venlafaxina clorhidrato equivalente venlafaxina 150 mg

Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, recurso de reposición a la Resolución No. 2024008018 del 26 de febrero de 2024, con el fin de que se revoque el artículo primero y en su lugar continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la solicitud allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión de la acepta los argumentos del recurso de reposición, y recomienda aprobar el estudio de bioequivalencia *in vivo* para el producto **Venlafaxina Clorhidrato Equivalente a Venlafaxina 150 mg Tableta de liberación prolongada** fabricado por **Tecnoquímicas S.A.**, Km 23 Vía Cali – Jamundí, frente al producto de referencia **Efexor XR Venlafaxina 150 mg** fabricado por **Wyeth Pharmaceuticals Company STATE ROAD 3, Km 142.1, GUAYAMA PUERTO RICO 00784.**

3.1.7.4 KLARICID® UD

Expediente : 20086452
Radicado : 20201258837 / 20221229322 / 20241303549
Fecha : 22/11/2024

Interesado : LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO - LAFRANCOL S.A.S.
Fabricante : ABBOTT LABORATORIES ARGENTINA S.A.

Composición: Cada tableta de liberación controlada contiene claritromicina 500 mg

Forma farmacéutica: Tableta de liberación controlada

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, recurso de reposición a la Resolución No. 2024050182 del 5 de noviembre de 2024 con el fin de que se revoque el artículo primero y en su lugar continuar con la aprobación de los estudios de Bioequivalencia y Biodisponibilidad.

CONCEPTO: Revisada la información allegada en el recurso de reposición con Radicado No. 20241303549 del 22 de noviembre de 2024, contra la Resolución 2024050182 del 5 de noviembre de 2024, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora acepta los argumentos del recurso de reposición frente al concepto de negación emitido en el Acta No. 02 de 2024 Quinta parte SEM numeral 3.1.7.2, y recomienda aprobar los estudios de bioequivalencia *in vivo* para el producto Klaricid® UD, fabricado por ABBOTT LABORATORIES ARGENTINA S.A.

La Sala recomienda incluir el producto Klaricid® UD tableta de liberación modificada (prolongada), en el anexo técnico 2 de la Resolución 1124 del 2016, como producto de referencia para el principio activo claritromicina en formas de tabletas liberación modificada.

3.1.7.5 METFORMINA CLORHIDRATO LP 500 MG, COMPRIMIDOS DE LIBERACION PROLONGADA

Expediente : 20197267
Radicado : 20211026241 / 20221258492 / 20231018438 / 20241127578
Fecha : 24/05/2024
Interesado : MEGALABS COLOMBIA S.A.S
Fabricante : MEGA LABS S.A

Composición: Cada comprimido de liberación prolongada contiene metformina clorhidrato 500 mg

Forma farmacéutica: Comprimido de liberación prolongada

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, recurso de reposición a la Resolución No. 2024019601 del 3 de mayo de 2024, con el fin de que se revoque el artículo primero y en su lugar continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada en el recurso de reposición, el interesado dio respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos para el estudio de

113

Acta No. 03 de 2025 SEMPB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

bioequivalencia, por lo tanto, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, recomienda aprobar el estudio de bioequivalencia *in vivo* para el producto Metformina Clorhidrato LP 500 mg Comprimidos de liberación prolongada, fabricado por MEGALAB, con domicilio en Ruta 101, Km 23500 Zona Franca Parque de las ciencias-canelones Uruguay, frente al producto de referencia Glifage®XR, fabricado por Merck S.A Ruta dos Banderaintes, 1099 Rio de Janeiro RJ.

3.1.7.6 SORAFENIB 200 MG TABLETAS

Expediente : 20206816
Radicado : 20211141594 / 20241189043
Fecha : 26/07/2024
Interesado : GENBIE S.A.S
Fabricante : PHARMACARE PREMIUM LTD

Composición: Cada tableta recubierta contiene sorafenib tosilato equivalente a 200 mg de sorafenib

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, respuesta al Auto No. 2024007269 emitido mediante Acta No. 02 de 2023 SEM Segunda parte numeral 3.1.7.13, para continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para el producto de la referencia con fines de obtención de registro sanitario nuevo

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos mediante el Acta No. 02 de 2023 SEM Segunda parte numeral 3.1.7.13, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los estudios de bioequivalencia *in vivo* del producto SOFEBIE® 200 mg tabletas fabricado por PHARMACARE PREMIUM LTD. - MALT, con domicilio HHF003 Hal Far Industrial State, Hal Far Birzebbugia BBG 3000, Malta ; frente al producto de referencia Nexavar ® 200 mg fabricado por Bayer AG, 51368 Leverkusen, Alemania.

3.1.7.7 LAMIDUS ER ® 50MG TABLETAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA

Expediente : 20214988
Radicado : 20211232651 / 20241151816
Fecha : 19/06/2024
Interesado : LABORATORIOS LA SANTÉ S.A.
Fabricante : CADILA HEALTHCARE LIMITED

Composición: Cada tableta de liberación prolongada contiene 50 mg de lamotrigina

Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2024005466 emitido mediante Acta No. 02 de 2024 SEM Primera parte numeral 3.1.7.28, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no dio respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos mediante Acta No. 02 de 2024 SEM Primera parte numeral 3.1.7.28, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar el estudio de bioequivalencia in vivo en condiciones de ayuno y comidas para el producto Lamotrigina 50 mg tabletas de liberación prolongada fabricado por Cadila Healthcare Limited, India frente al producto de referencia Lamictal XR (lamotrigina 50 mg tabletas de liberación prolongada) fabricado por GlaxoSmithKline. Lo anterior, por cuanto el centro Micro Therapeutic Research Labs Private Limited, India que realizó los estudios tiene cuestionamientos desde 2017 por una agencia de referencia para Colombia, y en la respuesta auto no se evidencia soporte que dichos cuestionamientos ya estén superados. Los certificados allegados en la respuesta auto son posteriores (2017 y 2023) a la realización del estudio de bioequivalencia (2014).

Adicionalmente, esta Sala recomienda no aprobar el producto Lamotrigina 100 mg tabletas de liberación prolongada, por cuanto:

1. No se allegaron los estudios in vivo, conforme lo solicitado en el concepto aclaratorio del acta 02 de 2024 Cuarta parte SEM numeral 3.4.2, considerando que, la concentración de 100 mg no puede optar por bioexención por proporcionalidad de dosis frente a la concentración de 50 mg.
2. La bioexención por proporcionalidad de dosis para Lamotrigina 100 mg tabletas de liberación prolongada se realizó frente Lamotrigina 50 mg tabletas de liberación prolongada y no frente al biolote de lamotrigina 200 mg tabletas de liberación prolongada que es lo recomendado en guías internacionales de referencia para Colombia. Aunque el interesado indica que existe un riesgo para la salud de los pacientes si el estudio se realiza con una concentración mayor, las guías internacionales recomiendan la realización del estudio de bioequivalencia en condiciones de ayuno y comida para la concentración de lamotrigina de 200 mg, y bioexención por proporcionalidad de dosis para la concentración de 100 mg frente al biolote de la concentración de 200mg.
3. El estudio de bioequivalencia in vivo para Lamotrigina 50 mg tabletas de liberación prolongada no fue aprobado.

3.1.7.8 **APIXABAN TABLETAS 5 MG**
APIXABAN TABLETAS 2,5 MG

Expediente : 20214737
Radicado : 20211230184 / 20241169712

115

Acta No. 03 de 2025 SEMPB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Fecha : 08/07/2024
Interesado : SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL S.A.S S.P.I S.A.S
Fabricante : INTAS PHARMACEUTICALS LIMITED

Composición:
Cada tableta contiene 5 mg de apixabán
Cada tableta contiene 2,5 mg de apixabán

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, respuesta al Auto No. 2024007447 emitido mediante Acta No. 02 de 2023 SEM Quinta parte numeral 3.1.7.13, para continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para el producto de la referencia con fines de obtención de registro sanitario nuevo.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria a los requerimientos del Acta No. 02 de 2023 SEM Quinta parte numeral 3.1.7.13, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda:

1. **Aprobar el estudio de bioequivalencia *in vivo* en condiciones de ayuno para el producto Apixaban 5 mg tabletas fabricado por Intas pharmaceuticals limited, con domicilio en Plot Numbers 457,458 & 191/218p, Sarkhej-Bavla Highway, Matoda, Sanand, Ahmedabad, Gujarat, India; frente al producto de referencia Eliquis® 5mg (Apixaban 5 mg) tabletas fabricado por Bristol Myers squibb manufacturing company, con domicilio en State Road No.3 Km 77.5 Humacao Puerto Rico 0079, Estados Unidos.**
2. **Aprobar el estudio de bioexención por proporcionalidad de dosis para el producto Apixaban 2.5 mg tableta frente al biolote, Apixaban 5 mg tabletas, ambos fabricados por Intas pharmaceuticals limited, con domicilio en Plot Numbers 457,458 & 191/218p, Sarkhej-Bavla Highway, Matoda, Sanand, Ahmedabad, Gujarat, India.**

3.1.7.9 APAMIDA® INDAPAMIDA 1.5 MG TABLETA DE LIBERACIÓN EXTENDIDA

Expediente : 20214899
Radicado : 20211231545 / 20241178704 / 20241241034
Fecha : 17/07/2024
Interesado : XINETIX PHARMA S.A.S
Fabricante : WORLD MEDICINE ILAC SAN. VE TIC A.S

Composición: Cada tableta recubierta de liberación extendida contiene 1,5 mg de indapamida

Forma farmacéutica: Tableta recubierta de liberación extendida

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, respuesta al Auto No. 2024007448 emitido mediante Acta No. 02 de 2023 SEM Quinta parte numeral 3.1.7.34, para continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para el producto de la referencia con fines de obtención de registro sanitario nuevo.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no dio respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos mediante Acta No. 02 de 2023 SEM Quinta parte numeral: 3.1.7.34, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar el estudio de bioequivalencia *in vivo* en condiciones de ayuno y alimentación para el producto APAMIDA® 1.5 mg tableta de liberación extendida fabricado por World Medicine Ilac San. Ve Tic A.S con domicilio en 15 Temmuz Mahallesi, Camiyolu Cad. No:50 34212G üneşli / Istanbul frente al producto de referencia Fludex retard 1.5 mg tableta de de liberación extendida fabricado por Les Laboratoires Servier Industrie con domicilio en 905 route de Saran, 45520 Gidy, France, por las siguientes razones:

1. No allega ningún soporte que demuestre que el centro en el cual se desarrolló el estudio se encontraba certificado o reconocido por una autoridad sanitaria de referencia en las etapas clínica, analítica y estadística durante las fechas de desarrollo del estudio, por lo tanto, no se da cumplimiento al artículo 5 de la Resolución 1124 de 2016, modificado por el artículo 2 de la Resolución 662 de 2022. Se le recuerda al interesado que la agencia turca de medicamentos y dispositivos médicos y la oficina estatal de seguridad en el trabajo, protección de la salud y técnica de Berlín (LAGetSi) no son agencias válidas de acuerdo con la Resolución antes mencionada.
2. No se evidenció la realización de la enmienda de validación para la estabilidad de las muestras a largo plazo en condiciones de almacenamiento, la cual debería haber superado los 5 meses, considerando el tiempo transcurrido desde el momento en que se tomaron las muestras de los sujetos hasta su posterior cuantificación de acuerdo a lo descrito en el numeral 7.5 del anexo técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016.

3.1.7.10 WILMETINA® 850 MG TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20234743
Radicado : 20221174211 / 20241202202
Fecha : 9/08/2024
Interesado : BRAINPHARMA S.A.S
Fabricante : ADCOCK INGRAM LIMITED

Composición: Cada tableta contiene 850 mg de metformina clorhidrato

Forma farmacéutica: Tableta cubierta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, respuesta al Auto No. 2024009859 emitido mediante Acta No. 02 de 2024 SEM Primera parte numeral 3.1.7.40, para continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para el producto de la referencia con fines de obtención de registro sanitario nuevo.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria a los requerimientos del Acta No. 02 de 2024 SEM Primera parte numeral 3.1.7.40, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el estudio de bioequivalencia *in vivo* en condiciones de alimentación para el producto Wilmetina® 850 mg tabletas recubiertas fabricado por Adcock Ingram Limited, con domicilio en No. 49 C & D, Bommasandra industrial area, Anekal Taluk, Bangalore-560099. Karnataka, India.; frente al producto de referencia Glucophage® 850 mg tabletas recubiertas fabricado por Merck Serono Ltd, con domicilio en Bedfont Cross, Stanwell Road, Feltham, Middlesex, TW 14 8NX, United Kingdom.

3.1.9 Modificación de dosificación y posología

3.1.9.1 DEMTRIS® CREMA

Expediente : 20106767
Radicado : 20221075888 / 20241315427
Fecha : 04/12/2024
Interesado : FAES FARMA S.A.

Composición: Cada 100 g de crema contiene triamcinolona acetónico 100 mg, nistatina 10.000.000 ui, neomicina sulfato 250 mg

Forma farmacéutica: Crema tópica

Indicaciones:

Procesos dermatológicos inflamatorios cuando exista o haya riesgo de una infección bacteriana o moniliásica secundaria

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

- Información para el prescriptor Versión diciembre 2024

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

- Nueva dosificación y grupo etario

118

Acta No. 03 de 2025 SEMPB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- **Nuevas contraindicaciones**
- **Nuevas precauciones y advertencias**
- **Nuevas interacciones**
- **Nuevas reacciones adversas**
- **Información de sobredosis**
- **Inserto Versión diciembre 2024**
- **Información para el prescriptor Versión diciembre 2024**

Nueva dosificación:

Uso cutáneo.

El tratamiento no debe prolongarse durante más de 7 días sin supervisión médica.

Posología

Adultos

Aplicar una pequeña cantidad sobre la región afectada en una fina película 2 o 3 veces al día hasta que aparezca mejoría. Esta mejoría podrá mantenerse, posteriormente con aplicaciones una vez al día o con menor frecuencia.

Población pediátrica

La utilización de este medicamento en niños y adolescentes se hará sólo cuando a criterio del médico esté demostrada la necesidad de su utilización y en este caso se aplicará una fina capa una vez al día no debiendo sobrepasar el tratamiento más de 7 días.

Si se utiliza en niños, el tratamiento debe ser cuidadosamente controlado por el médico, esto es particularmente importante si el medicamento se aplica en más del 5 al 10% de la superficie corporal o si se utilizan vendajes oclusivos o un pañal muy ajustado.

Personas de edad avanzada (edad mayor de 65 años)

El producto puede administrarse en pacientes de edad avanzada si bien, deberán adoptarse precauciones en los casos en los que exista disminución de la función renal y pueda producirse una absorción sistémica significativa de neomicina sulfato.

Insuficiencia renal

Deberá reducirse la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Nuevas contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los principios activos, a otros antibióticos aminoglucósidos o a alguno de los excipientes.

No utilizar en caso de rosácea, tuberculosis, acné vulgar, dermatitis perioral, enfermedades atróficas de la piel, reacciones vacunales cutáneas, prurito perianal y/o genital o infecciones virales cutáneas (p.ej. herpes simple, varicela).

No debe utilizarse en dermatosis en niños menores de 1 año, porque existe un mayor riesgo de aumento de la absorción.

Nuevas precauciones y advertencias:

Deberá evitarse siempre que sea posible la aplicación de un tratamiento tópico continuado y prolongado, especialmente en niños, ya que puede producirse supresión del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal, con o sin signos clínicos de síndrome de Cushing incluso sin utilizar vendajes oclusivos. Si se produjera esta situación, el medicamento deberá retirarse de forma gradual (corticoide tópico), bajo vigilancia médica, debido al riesgo de insuficiencia adrenal.

Deberá evitarse la administración de tratamientos combinados de esteroides y antibióticos durante más de 7 días en caso de que no aparezca mejoría clínica, ya que en esta situación se puede enmascarar la extensión de la infección por el efecto del corticoide.

No utilizar vendajes oclusivos o que no dejen transpirar, ya que podrían favorecer el desarrollo de infecciones y la correspondiente irritación cutánea. En caso de irritación en la zona de aplicación, deberá suspenderse el empleo de la crema y, si es necesario, se instaurará tratamiento adecuado.

Hay que tener cuidado para asegurar que DEMTRIS® CREMA no entre en contacto con los ojos ni con las membranas mucosas. Se aconseja lavarse bien las manos después de la aplicación. Cuando se usa la crema sobre la cara el tratamiento debe limitarse a 5 días.

Debido al potencial ototóxico y nefrotóxico de neomicina sulfato, no se recomienda el uso de DEMTRIS® CREMA en grandes cantidades o en áreas extensas durante periodos prolongados, por el posible riesgo de absorción sistémica.

La aplicación continuada o recurrente puede aumentar el riesgo de sensibilidad por contacto.

En casos de insuficiencia renal disminuye el aclaramiento plasmático de neomicina.

Alteraciones visuales

Se pueden producir alteraciones visuales con el uso sistémico y tópico de corticosteroides. Si un paciente presenta síntomas como visión borrosa u otras alteraciones visuales, se debe consultar con un oftalmólogo para que evalúe las posibles causas, que pueden ser cataratas, glaucoma o enfermedades raras como coriorretinopatía serosa central (CRSC), que se ha notificado tras el uso de corticosteroides sistémicos y tópicos.

Advertencia sobre los excipientes:

Este medicamento puede producir reacciones locales en la piel (como dermatitis de contacto) porque contiene alcohol ceto-estearílico y ácido sórbico (E 200).

Este medicamento puede producir irritación de la piel porque contiene propilenglicol.

Puede producir reacciones alérgicas (posiblemente retardadas) porque contiene parahidroxibenzoato de metilo (E 218) y parahidroxibenzoato de propilo (E 216).

Fertilidad, embarazo y lactancia

Existe una información muy limitada que demuestre el posible efecto de neomicina en embarazo y lactancia. Dado que neomicina puede atravesar la barrera placentaria y si está presente en la sangre materna puede producir toxicidad, no se recomienda el uso de DEMTRIS® CREMA durante el embarazo o la lactancia.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de DEMTRIS® CREMA sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

Nuevas interacciones:

Los tratamientos con corticosteroides en áreas extensas de piel o los de larga duración podrían dar lugar a interacciones similares a las que se producen con el tratamiento sistémico, como consecuencia de la absorción.

En caso de tratamiento conjunto con aminoglucósidos sistémicos se debe considerar la posibilidad de toxicidad acumulativa con la neomicina.

Nuevas reacciones adversas:

Las reacciones adversas se enumeran según la convención medDRA por frecuencias, utilizando la siguiente clasificación:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las reacciones adversas que se han comunicado incluyen

Trastornos del sistema inmunológico	
Muy frecuentes	Reacciones de hipersensibilidad (especialmente si se usa en períodos prolongados), que incluyen: dermatitis de contacto, ardor, eritema, rash y urticaria.
Raros	Reacciones anafilácticas

Trastornos endocrinos	
Raros	Hipercortisolismo, supresión corticosuprarrenal.

Trastornos oculares	
Frecuencia no conocida	Visión borrosa.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuentes	Sensación de quemazón de leve a moderada en el punto de aplicación, prurito, atrofia cutánea local, dolor, escozor, irritación, inflamación o eritema de la piel en el lugar de aplicación, que no suele conllevar la interrupción del tratamiento.
Poco frecuentes	Estrías, infección secundaria, dermatitis rosácea papulosa facial, equimosis, foliculitis, eritema, prurito, sensación de quemazón.
Raros	Hipertrichosis, sensibilización, hiper/hipopigmentación, telangiectasias, dermatitis perioral, actividad sistémica, dermatitis por contacto. En raras ocasiones el tratamiento de la psoriasis con corticosteroides puede haber provocado la evolución a la forma pustular de la enfermedad.
Otros efectos adversos incluyen: púrpura, acné (especialmente en tratamientos prolongados).	

Sobredosis:

Es muy improbable que pueda producirse una sobredosificación aguda; no obstante, el empleo excesivo o prolongado de los corticosteroides tópicos puede suprimir la función hipófisis-suprarrenal, produciendo una insuficiencia suprarrenal secundaria y manifestaciones de hipercortisolismo, incluido el síndrome de Cushing, y síntomas como hipertensión, edema, hiperglucemia, glucosuria, hipertiroidismo.

En esta situación, deberá interrumpirse de forma gradual y bajo supervisión médica, la aplicación de esteroides tópicos, debiéndose controlar la agudeza auditiva y las funciones renal y neuromuscular. Se deberá aplicar un tratamiento sintomático adecuado.

En pacientes en tratamiento con neomicina de úlceras cutáneas o en áreas extensas de piel desnuda o durante períodos prolongados, podrían producirse: ototoxicidad, nefrotoxicidad y bloqueo neuromuscular; raramente se ha notificado algún caso de dermatitis grave por tratamiento con neomicina tópica que ha progresado a dermatitis exfoliativa, que puede ser una reacción potencialmente fatal.

La absorción cutánea de la nistatina es prácticamente nula, por lo que, aplicada sobre la piel, en pacientes que no hayan mostrado reacciones de hipersensibilidad, no es previsible que aparezcan efectos sistémicos ni por sobredosis ni en tratamientos prolongados.

3.1.9.2 DEMTRIS® UNGÜENTO

Expediente : 20106761
 Radicado : 20221075967 / 20241316923
 Fecha : 06/12/2024
 Interesado : FAES FARMA S.A.

Composición: Cada 100 g de ungüento contiene triamcinolona acetinado 100 mg, nistatina 10.000.000 UI, neomicina sulfato 250 mg

Forma farmacéutica: Ungüento tópico

Indicaciones:

Procesos dermatológicos inflamatorios cuando exista o haya riesgo de una infección bacteriana o moniliasis secundaria

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

- Información para el prescriptor Versión diciembre 2024

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

- Nueva dosificación y grupo etario
- Nuevas contraindicaciones
- Nuevas precauciones y advertencias
- Nuevas interacciones
- Nuevas reacciones adversas
- Información de sobredosis
- Inseto Versión diciembre 2024
- Información para el prescriptor Versión diciembre 2024

Nueva dosificación:

Uso cutáneo.

El tratamiento no debe prolongarse durante más de 7 días sin supervisión médica.

Posología

Adultos

Aplicar una pequeña cantidad sobre la región afectada en una fina película 2 o 3 veces al día hasta que aparezca mejoría. Esta mejoría podrá mantenerse, posteriormente con aplicaciones una vez al día o con menor frecuencia.

Población pediátrica

La utilización de este medicamento en niños y adolescentes se hará sólo cuando a criterio del médico esté demostrada la necesidad de su utilización y en este caso se aplicará una fina capa una vez al día no debiendo sobrepasar el tratamiento más de 7 días.

Si se utiliza en niños, el tratamiento debe ser cuidadosamente controlado por el médico, esto es particularmente importante si el medicamento se aplica en más del 5 al 10% de la superficie corporal o si se utilizan vendajes oclusivos o un pañal muy ajustado.

Personas de edad avanzada (edad mayor de 65 años)

El producto puede administrarse en pacientes de edad avanzada si bien, deberán adoptarse precauciones en los casos en los que exista disminución de la función renal y pueda producirse una absorción sistémica significativa de neomicina sulfato.

Insuficiencia renal

Deberá reducirse la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Nuevas contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los principios activos, a otros antibióticos aminoglucósidos o a alguno de los excipientes.

No utilizar en caso de rosácea, tuberculosis, acné vulgar, dermatitis perioral, enfermedades atróficas de la piel, reacciones vacunales cutáneas, prurito perianal y/o genital o infecciones virales cutáneas (p.ej. herpes simple, varicela).

No debe utilizarse en dermatosis en niños menores de 1 año, porque existe un mayor riesgo de aumento de la absorción.

Nuevas precauciones y advertencias:

Deberá evitarse siempre que sea posible la aplicación de un tratamiento tópico continuado y prolongado, especialmente en niños, ya que puede producirse supresión del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal, con o sin signos clínicos de síndrome de Cushing incluso sin utilizar vendajes oclusivos. Si se produjera esta situación, el medicamento deberá retirarse de forma gradual (corticoide tópico), bajo vigilancia médica, debido al riesgo de insuficiencia adrenal.

Deberá evitarse la administración de tratamientos combinados de esteroides y antibióticos durante más de 7 días en caso de que no aparezca mejoría clínica, ya que en esta situación se puede enmascarar la extensión de la infección por el efecto del corticoide.

No utilizar vendajes oclusivos o que no dejen transpirar, ya que podrían favorecer el desarrollo de infecciones y la correspondiente irritación cutánea. En caso de irritación en la zona de aplicación, deberá suspenderse el empleo de la crema y, si es necesario, se instaurará tratamiento adecuado.

Hay que tener cuidado para asegurar que DEMTRIS® UNGÜENTO no entre en contacto con los ojos ni con las membranas mucosas. Se aconseja lavarse bien las manos después de la aplicación. Cuando se usa la crema sobre la cara el tratamiento debe limitarse a 5 días.

Debido al potencial ototóxico y nefrotóxico de neomicina sulfato, no se recomienda el uso de DEMTRIS® UNGÜENTO en grandes cantidades o en áreas extensas durante periodos prolongados, por el posible riesgo de absorción sistémica.

La aplicación continuada o recurrente puede aumentar el riesgo de sensibilidad por contacto.

En casos de insuficiencia renal disminuye el aclaramiento plasmático de neomicina.

Alteraciones visuales

Se pueden producir alteraciones visuales con el uso sistémico y tópico de corticosteroides. Si un paciente presenta síntomas como visión borrosa u otras alteraciones visuales, se debe consultar con un oftalmólogo para que evalúe las posibles causas, que pueden ser cataratas, glaucoma o enfermedades raras como coriorretinopatía serosa central (CRSC), que se ha notificado tras el uso de corticosteroides sistémicos y tópicos.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Existe una información muy limitada que demuestre el posible efecto de neomicina en embarazo y lactancia. Dado que neomicina puede atravesar la barrera placentaria y si está presente en la sangre materna puede producir toxicidad, no se recomienda el uso de DEMTRIS® UNGÜENTO durante el embarazo o la lactancia.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de DEMTRIS® UNGÜENTO sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

Nuevas interacciones:

Los tratamientos con corticosteroides en áreas extensas de piel o los de larga duración podrían dar lugar a interacciones similares a las que se producen con el tratamiento sistémico, como consecuencia de la absorción.

En caso de tratamiento conjunto con aminoglucósidos sistémicos se debe considerar la posibilidad de toxicidad acumulativa con la neomicina.

Nuevas reacciones adversas:

Las reacciones adversas se enumeran según la convención medDRA por frecuencias, utilizando la siguiente clasificación:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las reacciones adversas que se han comunicado incluyen

Trastornos del sistema inmunológico	
Muy frecuentes	Reacciones de hipersensibilidad (especialmente si se usa en períodos prolongados), que incluyen: dermatitis de contacto, ardor, eritema, rash y urticaria.
Raros	Reacciones anafilácticas

Trastornos endocrinos	
Raros	Hipercortisolismo, supresión corticosuprarrenal.

Trastornos oculares	
Frecuencia no conocida	Visión borrosa.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuentes	Sensación de quemazón de leve a moderada en el punto de aplicación, prurito, atrofia cutánea local, dolor, escozor, irritación, inflamación o eritema de la piel en el lugar de aplicación, que no suele conllevar la interrupción del tratamiento.
Poco frecuentes	Estrías, infección secundaria, dermatitis rosácea papulosa facial, equimosis, foliculitis, eritema, prurito, sensación de quemazón.
Raros	Hipertrichosis, sensibilización, hiper/hipopigmentación, telangiectasias, dermatitis perioral, actividad sistémica, dermatitis por contacto. En raras ocasiones el tratamiento de la psoriasis con corticosteroides puede haber provocado la evolución a la forma pustular de la enfermedad.
Otros efectos adversos incluyen: púrpura, acné (especialmente en tratamientos prolongados).	

Sobredosis:

Es muy improbable que pueda producirse una sobredosificación aguda; no obstante, el empleo excesivo o prolongado de los corticosteroides tópicos puede suprimir la función hipófisis-suprarrenal, produciendo una insuficiencia suprarrenal secundaria y manifestaciones de hipercortisolismo, incluido el síndrome de Cushing, y síntomas como hipertensión, edema, hiperglucemia, glucosuria, hipertiroidismo.

En esta situación, deberá interrumpirse de forma gradual y bajo supervisión médica, la aplicación de esteroides tópicos, debiéndose controlar la agudeza auditiva y las funciones renal y neuromuscular. Se deberá aplicar un tratamiento sintomático adecuado.

En pacientes en tratamiento con neomicina de úlceras cutáneas o en áreas extensas de piel desnuda o durante períodos prolongados, podrían producirse: ototoxicidad, nefrotoxicidad y bloqueo neuromuscular; raramente se ha notificado algún caso de

dermatitis grave por tratamiento con neomicina tópica que ha progresado a dermatitis exfoliativa, que puede ser una reacción potencialmente fatal.

La absorción cutánea de la nistatina es prácticamente nula, por lo que, aplicada sobre la piel, en pacientes que no hayan mostrado reacciones de hipersensibilidad, no es previsible que aparezcan efectos sistémicos ni por sobredosis ni en tratamientos prolongados.

**3.1.9.3 VISIPAQUE 270MG I /ML
VISIPAQUE 320 MG I /ML**

Expediente : 19906441
19906442
Radicado : 20221257832 / 20241187685
20221257839 / 20241190097
Fecha : 25/07/2024
29/07/2024
Interesado : GE HEALTHCARE A.S.

Composición:

Cada mL de solución inyectable contiene iodixanol 550 mg equivalente a yodo 270 mg

Cada mL de solución inyectable contiene iodixanol 652 mg equivalente a yodo 320 mg

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Solicitud: El interesado da respuesta al Auto No. 2024008662 y Auto No. 2024008663, solicitando a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de dosificación
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto CCDS June 2022, allegado mediante radicado No. 20241187685, 20241190097

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado mediante respuesta Auto radicado No. 20241190097 y 20241187685, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de contraindicaciones**
- **Modificación de precauciones y advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Inserto CCDS June 2022, allegado mediante radicado No. 20241187685, 20241190097**

127

Acta No. 03 de 2025 SEMPB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Nueva dosificación:

Posología y método de administración

La dosis puede variar según el tipo de examen, la edad, el peso, el gasto cardíaco, el estado general del paciente y la técnica utilizada. Por lo general se utiliza aproximadamente la misma concentración y volumen de yodo que con otros medios de contraste radiológicos yodados utilizados actualmente, pero también se ha obtenido información diagnóstica adecuada en algunos estudios con inyección de iodixanol con una concentración algo menor de yodo. Debe asegurarse la hidratación adecuada antes de la administración y después de ella, al igual que con otros medios de contraste. El producto se puede utilizar por vías intravenosa, intraarterial, intratecal y en cavidades corporales.

Las siguientes dosis pueden ser utilizadas como guía. Las presentadas para la vía intraarterial corresponden a una única inyección que puede ser repetida.

Indicación/Investigación	Concentración	Volumen
Uso intraarterial		
Arteriografías		
cerebral selectiva	270/320 ⁽¹⁾ mg l/mL	5-10 ml por iny.
aortografía	270/320 mg l/mL	40-60 ml por iny.
periférica	270/320 mg l/mL	30-60 ml por iny.
visceral selectiva i.a.DSA	270 mg l/mL	10-40 ml por iny.
Angiocardiografía		
Adultos		
Ventrículo izquierdo y cayado aórtico	320 mg l/mL	30-60 ml por iny.
Arteriografía coronaria selectiva.	320 mg l/mL	4-8 ml por iny.
Niños	270-320 mg l/mL	Según la edad, el peso y la patología (dosis máx. recomendada, 10 ml/kg).
Uso intravenoso		
Urografía		
Adultos	270/320 mg l/mL	40-80 ml ⁽²⁾
Niños < 7 kg	270/320 mg l/mL	2-4 ml/kg
Niños > 7 kg	270/320 mg l/mL	2-3 ml/kg
Todas las dosis dependen de la		

		edad, el peso y la patología (máx. 50 ml)
Venografía	270 mg l/mL	50-150 ml/pierna
Refuerzo TC		
TC de la cabeza, adultos	270/320 mg l/mL	50-150 ml
TC corporal, adultos	270/320 mg l/mL	75-150 ml
Niños, TC de la cabeza y corporal	270/320 mg l/mL	2-3 ml/kg hasta 50 ml (en unos pocos casos pueden suministrarse hasta 150 ml).
Uso intratecal		
Mielografía lumbar y torácica (inyección lumbar)	270 mg l/mL o 320 mg l/mL	10-12 ml ⁽¹⁾ 10 ml ⁽²⁾
Mielografía cervical (inyección cervical o lumbar)	270 mg l/mL o 320 mg l/mL	10-12 ml ⁽¹⁾ 10 ml ⁽²⁾
Uso en cavidades corporales		
		La dosificación debe ser ajustada individualmente para permitir una visualización óptima.
Artrografía	270 mg l/mL	1-15ml
Histerosalpígrafía (HSG)	270 mg l/mL	5-10ml La dosis recomendada puede sobrepasarse varias veces debido, por ejemplo, a un reflujo en la vagina (se ha estudiado hasta 40ml)
Estudios gastrointestinales		
Uso Oral		
Tránsito	320 mg l/mL	Se ha estudiado 80-200ml
Esófago	320 mg l/mL	10-200ml
Estómago	320 mg l/mL	Se ha Estudiado 20-200ml
Niños	270 mg l/mL o 320 mg l/mL	5 ml/kg p.c. 10-240 ml ha sido estudiado
Uso rectal		
Niños	270 mg l/mL o 320 mg l/mL	30-400 ml ha sido estudiado

(1) Ambas potencias están documentadas, pero en la mayoría de los casos se recomienda la de 270 mg l/mL.

(2) En casos seleccionados se pueden exceder los 80 ml.

(3) Para reducir al mínimo las posibles reacciones adversas no se debe exceder una dosis total de 3,2 g de yodo.

Pacientes de edad avanzada: Igual que para el resto de los adultos.

Nuevas contraindicaciones:

**Hipersensibilidad al principio activo, al yodo o a cualquiera de los excipientes.
Tirotoxicosis manifiesta.**

Nuevas precauciones y advertencias:

Precauciones especiales para el uso de medios de contraste no iónicos en general:

129

Acta No. 03 de 2025 SEMPB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Hipersensibilidad:

Un antecedente de alergia conocida (a medicamentos o alimentos), asma o reacciones adversas a medios de contraste yodados indica la necesidad de un cuidado especial. La premedicación con corticosteroides o con antagonistas de los receptores de histamina H1 y H2, no previene reacciones graves que amenazan la vida, pero puede reducir tanto su incidencia como su gravedad.

El riesgo de reacciones graves relacionadas con el uso de Iodixanol es considerado menor. No obstante, los medios de contraste yodados pueden provocar reacciones anafilactoides u otras manifestaciones de hipersensibilidad. Por lo tanto, deberá planearse un curso anticipadamente de acción disponiendo de los medicamentos y equipos necesarios para el tratamiento inmediato por si ocurriese una reacción seria. Se recomienda siempre utilizar una cánula de infusión permanente o un catéter para acceso intravenoso rápido durante el procedimiento radiográfico completo.

Se debe considerar la posibilidad de que ocurran reacciones de hipersensibilidad incluyendo reacciones anafilácticas/anafilactoides graves, que pongan en peligro la vida o mortales. La mayoría de las reacciones adversas graves ocurren en los 30 minutos posteriores a la administración. Pueden aparecer reacciones de hipersensibilidad de inicio tardío (ocurren transcurrida 1 hora o más tras la administración).

Deben estar disponibles las medidas de soporte vital avanzado.

Los pacientes deben permanecer en observación durante, al menos, 30 minutos tras la administración de Iodixanol.

Los pacientes que estén utilizando betabloqueadores pueden presentar síntomas atípicos de hipersensibilidad que pueden ser confundidos con una reacción vagal.

El uso de bloqueadores beta-adrenérgicos puede disminuir el umbral para el broncoespasmo en pacientes asmáticos después de la administración de medios de contraste y reducir la respuesta al tratamiento con adrenalina.

Coagulopatía:

Los medios de contraste no-iónicos poseen un menor efecto en el sistema de coagulación, "in vitro", en comparación con los medios de contraste iónicos. Se han descrito casos de coagulación cuando la sangre permanece en contacto con la jeringa que contiene el medio de contraste, incluyendo a los medios no iónicos. Se ha descrito que el uso de jeringas de plástico en lugar de jeringa de vidrio disminuye, pero no elimina, la probabilidad de coagulación in vitro.

Durante los procedimientos angio-cardiográficos con medios de contraste iónicos y no iónicos, se han reportado acontecimientos tromboembólicos graves, raramente fatales, que causaron infarto de miocardio e ictus.

Por lo tanto, es necesaria una técnica de administración intravascular meticulosa, particularmente durante los procedimientos angiográficos, para minimizar los eventos tromboembólicos.

Numerosos factores, incluida la duración de procedimiento, el tipo de catéter y el material de la jeringa, el estado de la enfermedad subyacente y las medicaciones concomitantes, pueden contribuir al desarrollo de acontecimientos tromboembólicos. Por estas razones, se recomienda meticulosidad en el empleo de técnicas angiográficas, incluyendo especial atención a la manipulación de la guía y del catéter, el uso de sistemas múltiples y/o llave de paso de tres vías, lavado frecuente con solución salina heparinizada del catéter, y la minimización de la duración del procedimiento.

Hidratación:

Se deberá asegurar la hidratación adecuada antes y después de la administración del medio de contraste.

Esto se aplica en especial a los pacientes con mieloma múltiple, diabetes mellitus, disfunción renal, así como también para bebés, niños pequeños y pacientes ancianos. Los bebés (edad < 1 año) y especialmente los neonatos son susceptibles de trastornos electrolíticos y alteraciones hemodinámicas.

Reacciones cardiovasculares:

Se deberá proceder con precaución en pacientes con enfermedades cardíacas serias, e hipertensión pulmonar, ya que pueden desarrollar cambios hemodinámicos o arritmias. Raramente han ocurrido reacciones potencialmente mortales y muertes de origen cardiovascular, tales como paro cardio-pulmonar e infarto de miocardio.

Se observaron con mayor frecuencia reacciones con alteraciones isquémicas en el electrocardiograma y arritmia en personas de edad avanzada y en pacientes con deficiencias cardíacas pre-existentes.

Alteraciones del sistema nervioso central:

Los pacientes con patología cerebral aguda, tumores o historial de epilepsia están predispuestos a experimentar convulsiones y deben recibir un especial cuidado. Los alcohólicos y los adictos a las drogas tienen también un mayor riesgo de convulsiones y reacciones neurológicas. En relación al uso intravascular se debe tener precaución en pacientes con accidente cerebrovascular agudo o hemorragia intracraneal aguda y en pacientes con alteraciones de la barrera hematoencefálica, edema cerebral o desmielinización aguda.

Se ha notificado encefalopatía con el uso de iodixanol (ver Efectos indeseables). La encefalopatía por contraste puede manifestarse con síntomas y signos de disfunción neurológica como dolor de cabeza, alteración visual, ceguera cortical, confusión, convulsiones, pérdida de coordinación, hemiparesia, afasia, inconsciencia, coma y edema

cerebral minutos a horas después de la administración de iodixanol y, en general, se resuelve en días.

El producto debe usarse con precaución en pacientes con afecciones que interrumpen la integridad de la barrera hematoencefálica (BHE), lo que puede conducir a una mayor permeabilidad de los medios de contraste a través de la BHE y aumentar el riesgo de encefalopatía.

Si se sospecha encefalopatía por contraste, se debe suspender la administración de iodixanol y se debe iniciar el tratamiento médico adecuado.

Reacciones renales:

La lesión renal aguda, incluida la insuficiencia renal, puede ocurrir después de la administración de iodixanol.

Los factores de riesgo incluyen: disfunción renal preexistente, deshidratación, diabetes mellitus, insuficiencia cardíaca congestiva, mala perfusión renal, enfermedad vascular avanzada, edad avanzada, uso concomitante de medicamentos nefrotóxicos o diuréticos, paraproteinemias (mielomatosis y macroglobulinemia de Waldenström), dosis repetitivas y / o grandes de medio de contraste yodado, cirugía mayor.

Las medidas preventivas incluyen:

- Identificación de los pacientes de alto riesgo.
- Asegurar una hidratación adecuada. Si es necesario, manteniendo una infusión I.V. desde antes del procedimiento hasta que el medio de contraste haya sido aclarado por los riñones.
- Evitar sobrecarga en los riñones debido a fármacos nefrotóxicos, agentes colecistográficos orales, compresión arterial, angioplastia arterial renal, o cirugía mayor, hasta que el medio de contraste haya sido aclarado.
- Reducción de la dosis al mínimo.
- Posponer una exploración repetida con medio de contraste hasta que la función renal vuelva a niveles previos a la exploración.

Pacientes diabéticos tratados con metformina:

Los estudios de contraste intravascular con medios de contraste yodados pueden provocar una alteración aguda de la función renal y se han asociado con acidosis láctica en pacientes con insuficiencia renal que reciben metformina.

Para prevenir acidosis láctica, deberá medirse el nivel de creatinina sérica en pacientes diabéticos tratados con metformina antes de la administración intravascular de un medio de contraste yodado.

(1) Los pacientes con eGFR igual o superior a 60 ml/min/1,73 m² (ERC 1 y 2) pueden seguir tomando metformina con normalidad.

(2) Pacientes con eGFR 30-59 mL/min/1,73 m² (ERC 3)

- Los pacientes que reciben medio de contraste intravenoso con eGFR igual o superior a 45 ml/min/1,73 m²) pueden seguir tomando metformina con normalidad.

- En pacientes que reciben medio de contraste intraarterial y aquellos que reciben medio de contraste intravenoso con una eGFR entre 30 y 44 ml/min/1,73 m², la metformina debe suspenderse 48 horas antes del medio de contraste y solo debe reiniciarse 48 horas después del medio de contraste si la función renal no se ha deteriorado.

(3) En pacientes con eGFR inferior a 30 ml/min/1,73 m² (ERC 4 y 5) o con una enfermedad intercurrente que cause reducción de la función hepática o hipoxia, la metformina está contraindicada, se deben evitar los medios de contraste yodados.

(4) En pacientes de emergencia en los que la función renal esté deteriorada o sea desconocida, el médico sopesará el riesgo y el beneficio de un examen con un medio de contraste. La metformina debe interrumpirse desde el momento de la administración del medio de contraste. Después del procedimiento, se debe controlar al paciente para detectar signos de acidosis láctica. La metformina debe reiniciarse 48 horas después del medio de contraste si la creatinina sérica/eGFR no cambia con respecto al nivel previo a la imagen.

Insuficiencia renal y función hepática:

Se requiere un cuidado especial en pacientes con alteraciones severas de la función renal y hepática, porque la eliminación del medio de contraste puede estar significativamente retrasada. Los que se encuentran en hemodiálisis pueden recibir medios de contraste para procedimientos radiológicos, ya que este se elimina en el proceso de diálisis. La correlación del momento de la inyección de los medios de contraste con la sesión de hemodiálisis es innecesaria.

Miastenia gravis:

La administración de medios de contraste yodados puede agravar los síntomas de miastenia gravis.

Feocromocitoma:

En pacientes con feocromocitoma sometidos a procedimientos invasivos, deberán suministrarse alfa bloqueantes como profilaxis para evitar una crisis hipertensiva.

Alteraciones de la función tiroidea:

Se han notificado pruebas de función tiroidea indicativas de hipotiroidismo o supresión transitoria de la tiroides después de la administración de medios de contraste yodados a pacientes adultos y pediátricos, incluidos los lactantes. Algunos pacientes fueron tratados por hipotiroidismo.

Se debe prestar especial atención a los pacientes pediátricos menores de 3 años porque una tiroides hipoactiva incidente durante los primeros años de vida puede ser perjudicial para el desarrollo motor, auditivo y cognitivo y puede requerir una terapia de reemplazo transitoria de T4. La incidencia de hipotiroidismo en pacientes menores de 3 años expuestos a medios de contraste yodados ha sido reportada entre 1.3% y 15% dependiendo de la edad de los pacientes y la dosis del medio de contraste yodado y se observa con mayor frecuencia en neonatos e infantes prematuros. Los recién nacidos también pueden estar expuestos a través de la madre durante el embarazo. La función tiroidea debe evaluarse en todos los pacientes pediátricos menores de 3 años después de la exposición a medios de contraste yodados. Si se detecta hipotiroidismo, se debe considerar la necesidad de tratamiento y se debe monitorear la función tiroidea hasta que se normalice.

Se deberá actuar con especial cuidado en pacientes con hipertiroidismo. Los pacientes con bocio multinodular pueden correr el riesgo de desarrollar hipertiroidismo tras la inyección de medios de contraste yodados. Los pacientes con hipertiroidismo manifiesto, pero aún no diagnosticado, los pacientes con hipertiroidismo latente (por ejemplo, bocio nodular) y los pacientes con autonomía funcional (a menudo, por ejemplo, pacientes de edad avanzada, especialmente en regiones con deficiencia de yodo) tienen un mayor riesgo de tirotoxicosis aguda después del uso de medios de contraste yodados. El riesgo adicional debe evaluarse en dichos pacientes antes del uso de un medio de contraste yodado. Se puede considerar la prueba de la función tiroidea antes de la administración del medio de contraste y/o la medicación tireostática preventiva en pacientes con sospecha de hipertiroidismo. Los pacientes en riesgo deben ser monitoreados por el desarrollo de tirotoxicosis en las semanas posteriores a la inyección.

Reacciones cutáneas severas:

Se pueden desarrollar reacciones adversas cutáneas severas, una hora a varias semanas después de la administración del medio de contraste intravascular. Estas reacciones incluyen el síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica (SSJ / NET), la pustulosis exantemática aguda generalizada (PEAG) y la reacción farmacológica con eosinofilia y los síntomas sistémicos (DRESS). La gravedad de la reacción puede aumentar, y el tiempo hasta el inicio de la misma puede disminuir con la administración repetida de medios de contraste; los medicamentos profilácticos pueden no prevenir o mitigar las reacciones adversas cutáneas graves. Evite administrar Iodixanol a pacientes con antecedentes de reacción adversa cutánea grave a Iodixanol.

Extravasación:

La Extravasación de Iodixanol no ha sido informada, pero es probable que debido a su isotonicidad, produzca menos dolor local y edema extravascular que los medios de contraste hiperosmolares. En caso de extravasación, se recomienda elevar y enfriar el sitio afectado como medida de rutina. En caso de síndrome compartimental podría requerirse la descompresión quirúrgica.

Tiempo de observación:

Después de la administración del medio de contraste, el paciente deberá ser observado durante mínimo 30 minutos, porque la mayoría de los efectos secundarios serios se producen este lapso. No obstante, la experiencia demuestra que pueden desarrollarse reacciones de hipersensibilidad hasta varias horas o días después de la inyección.

Uso intratecal:

Después de la mielografía, el paciente deberá descansar con la cabeza y el tórax elevado 20° durante una hora. Con posterioridad, podrá caminar con cuidado, pero deberá evitar la inclinación. La cabeza y el tórax se mantendrán elevados durante las primeras 6 horas si permanece en cama. En quienes se sospeche un bajo umbral convulsivo se deberá mantener la observación durante ese periodo. Los pacientes ambulatorios no deberán quedarse solos durante las primeras 24 horas.

Histerosalpingografía:

No se deben realizar histerosalpingografías durante el embarazo o en presencia de enfermedad inflamatoria pélvica aguda (EPI).

Se debe tener cuidado en pacientes con homocistinuria (riesgo de tromboembolismo).

Embarazo y Lactancia

Embarazo:

No se ha establecido la seguridad del empleo de Iodixanol durante la gestación en humanos. Una evaluación de estudios con animales de experimentación no indicó efectos perjudiciales directos o indirectos con respecto a la reproducción, el desarrollo embrionario o fetal, la evolución de la gestación y el desarrollo perinatal o postnatal.

En lo posible, deberá evitarse exposición a la radiación durante el embarazo; los beneficios de cualquier examen radiológico, con o sin contraste, deberán ser considerados cuidadosamente frente a los posibles riesgos. El producto no deberá ser utilizado durante la gestación a menos que los beneficios excedan los riesgos y sea considerado esencial por el médico.

La función tiroidea debe ser revisada en los recién nacidos durante la primera semana de vida, después de la administración de medios de contraste yodados a la madre durante el embarazo.

Lactancia:

Los medios de contraste se excretan pobremente en la leche humana y el intestino absorbe cantidades mínimas. La lactancia puede continuarse con normalidad cuando se administran medios de contraste yodados a la madre.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, no se recomienda conducir automóviles u operar máquinas durante las primeras 24 horas consecutivas al examen intratecal.

Nuevas reacciones adversas:

Efectos indeseables

Las frecuencias de los efectos indeseables se definen como sigue:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$), muy raras ($< 1/10.000$) y desconocido (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las frecuencias enumeradas se basan en documentación clínica interna y estudios publicados, que comprenden más de 57.705 pacientes.

A continuación, se presentan los posibles efectos secundarios en relación con procedimientos radiográficos que incluyen el empleo de VISIPAQUE.

Vía intravascular (intravenosa e intraarterial):

Trastornos del sistema inmunológico

Poco frecuentes: Hipersensibilidad

Frecuencia no conocida: shock anafiláctico/anafilactoide, reacción anafiláctica/anafilactoide que incluye anafilaxia fatal o potencialmente mortal

Desórdenes endocrinos:

Frecuencia no conocida: hipertiroidismo, hipotiroidismo transitorio.

Desórdenes psiquiátricos:

Muy raros: Ansiedad, agitación

Frecuencia no conocida: estado confusional

Trastornos del sistema nervioso

Poco frecuentes: dolor de cabeza

Raros: mareos, anomalías sensoriales que incluyen alteración del gusto, parestesia, parosmia

Muy raros: Síncope, temblor (transitorio), hipoestesia

Frecuencia no conocida: Coma, alteración de la conciencia, convulsiones, encefalopatía transitoria inducida por el contraste causada por la extravasación de medios de contraste, que puede manifestarse como disfunción sensorial, motora o neurológica global (incluyendo amnesia, alucinaciones, parálisis, paresia, desorientación, trastorno transitorio del habla, afasia, disartria)

Trastornos oculares

Muy raros: ceguera cortical (transitoria), discapacidad visual transitoria (incluyendo diplopía, visión borrosa), edema palpebral

Trastornos cardiacos

Raros: Arritmia (incluyendo bradicardia, taquicardia, infarto de miocardio)

Muy raros: paro cardíaco, palpitaciones

Frecuencia no conocida: paro cardiorrespiratorio, espasmos de las arterias coronarias

Trastornos vasculares

Poco común: enrojecimiento

Raros: Hipotensión

Muy raras: Hipertensión

Frecuencia no conocida: Shock, espasmo arterial

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Raros: tos, estornudos

Muy raros: Disnea, irritación de garganta, edema laríngeo, edema faríngeo

Frecuencia no conocida: edema pulmonar no cardiogénico, broncoespasmo, opresión en la garganta

Desórdenes gastrointestinales

Poco frecuentes: Náuseas, vómitos,

Muy raros: dolor abdominal, diarrea

Frecuencia no conocida: pancreatitis, aumento de tamaño de las glándulas salivales

Trastornos de la piel y del sistema subcutáneo

Poco frecuentes: exantema o erupción medicamentosa, prurito, urticaria

Raro: Eritema

Muy raros: angioedema, hiperhidrosis

Frecuencia no conocida: dermatitis ampollosa o exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, necrólisis epidérmica tóxica, pustulosis exantemática generalizada aguda, erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Muy raro: dolor de espalda

Trastornos renales y urinarios

Poco frecuentes: lesión renal aguda o nefropatía tóxica

Frecuencia no conocida: aumento de la creatinina en sangre

Desordenes generales y condiciones administrativas del sitio

Poco frecuentes: Sensación de calor, dolor en el pecho

Raros: Temblores (escalofríos), pirexia, dolor y reacciones molestas en el lugar de administración incluyendo extravasación, sensación de frío

Muy raros: condiciones asténicas (p. ej., malestar general, fatiga), edema facial, edema localizado

Frecuencia no conocida: Hinchazón

Uso intratecal y uso en cavidades corporales:

Trastornos del sistema inmunológico

Frecuencia no conocida: Hipersensibilidad, incluidas reacciones anafilácticas/anafilactoides

Trastornos del sistema nervioso

Poco frecuentes: dolor de cabeza (puede ser intenso y duradero después del uso intratecal),

Frecuencia no conocida: mareos (después del uso intratecal), encefalopatía transitoria inducida por contraste causada por extravasación de medios de contraste, que puede manifestarse como disfunción sensorial, motora o neurológica global (incluyendo amnesia, alucinaciones, estado de confusión, parálisis, paresia, desorientación, afasia, trastorno del habla (después del uso intratecal).

Desórdenes gastrointestinales

Poco frecuentes: vómitos

Frecuencia no conocida: Náuseas, dolor abdominal (después de histerosalpingografía)

Desordenes generales y condiciones administrativas del sitio

Frecuencia no conocida: escalofríos, reacción en el lugar de la inyección

Histerosalpingografía (HSG):

Trastornos del sistema inmunológico:

Frecuencia no conocida: Hipersensibilidad

Trastornos del sistema nervioso:

Frecuentes: Cefalea

Trastornos gastrointestinales:

Muy frecuentes: Dolor abdominal

Frecuentes: Náuseas

Poco Frecuentes: Vómitos

Trastornos del aparato reproductor y de la mama:

Muy frecuentes: Hemorragia vaginal

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Frecuentes: Pirexia

Frecuencia no conocida: Temblores, reacción en el lugar de administración

Artrografía:

Trastornos del sistema inmunológico:

Frecuencia no conocida: Hipersensibilidad, incluyendo reacciones anafilácticas/anafilactoides

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Frecuentes: Dolor en el lugar de aplicación de la inyección

Frecuencia no conocida: Temblor

Estudios del tracto gastrointestinal:

Trastornos del sistema inmunológico:

Frecuencia no conocida: Hipersensibilidad, incluyendo reacciones anafilácticas/anafilactoides

Trastornos gastrointestinales:

Frecuentes: Diarrea, dolor abdominal, náuseas

Poco frecuentes: Vómitos

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Frecuencia no conocida: Temblor

3.1.9.4 BENNE® 50 mg/15 mL SUSPENSIÓN

Expediente : 20037611

Radicado : 20231059393

Fecha : 09/03/2023

Interesado : LABORATORIO INTERNACIONAL DE COLOMBIA S.A.S - LABINCO S.A.S.

Composición: Cada 100 mL de suspensión contiene furazolidona 333,30 mg

Forma farmacéutica: Suspensión oral

Indicaciones:

Tratamiento de giardiasis e infecciones gastrointestinales leves producidas por gérmenes sensibles a la furazolidona.

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

- Modificación de dosificación / posología
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de advertencias y precauciones
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Información para prescribir Versión 3, 15/02/2023, allegado mediante radicado No. 20231059393

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20231059393 se solicita evaluación y aprobación de modificación de

139

Acta No. 03 de 2025 SEMPB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

dosificación / posología, contraindicaciones, precauciones y advertencias, reacciones adversas e interacciones, asimismo, información para prescribir Versión 3, 15/02/2023, para el principio activo furazolidona 333,30 mg suspensión oral.

La recomienda aprobar las modificaciones solicitadas para el producto de la referencia, con la siguiente información:

Nueva dosificación:

Adultos

Dosis habitual: 100 mg cada 6 horas

Duración del tratamiento:

Diarrea bacteriana, cólera: 5 a 7 días. En ocasiones se pueden administrar tratamientos más cortos (2 a 5 días).

Giardiasis: 7-10 días. Los tratamientos de menos de 7 días están asociados con una reducción en la eficacia (20% después de 5 días contra 92% después de 7 días).

Pediatría

Niños mayores a 1 mes y niños: 1,25 mg/kg/dosis cada 6 horas.

Duración del tratamiento:

Diarrea bacteriana, cólera: 5 a 7 días.

Giardiasis: 7-10 días.

Dosis máxima: 8.8 mg/kg/día.

Población especial:

Embarazo: Está contraindicado durante el primer trimestre de embarazo. Los estudios realizados en animales han revelado efectos adversos en el feto, pero no hay estudios controlados en mujeres o no se dispone de estudios en mujeres y animales. Sólo se deben administrarse en el segundo y tercer trimestre si el beneficio justifica el riesgo potencial para el feto.

Lactancia: No existe evidencia de seguridad durante la lactancia. No se recomienda su uso. Debe evaluarse riesgo beneficio de suspender la lactancia.

Población pediátrica: No se recomienda su uso en niños menores de 1 mes.

Insuficiencia hepática: Es un medicamento hepatotóxico, se debe usar con precaución en esta población.

Enfermedad renal: Administrar con precaución en pacientes con daño renal.

Adulto mayor: No se encuentra información acerca del uso de este medicamento en esta población.

Nuevas contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la Furazolidona, pacientes con daño de la función renal, deficiencia de la enzima glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, por el riesgo de que desencadene anemia hemolítica. Niños menores de un mes y primer trimestre del embarazo. No ingerir bebidas alcohólicas.

Nuevas precauciones y advertencias:

Antes de su administración se debe evaluar riesgo beneficio.

La aparición de poli neuropatía axonal sensorial o sensoriomotora es una complicación común de este medicamento. Esta neuropatía puede aparecer en cualquier momento durante la terapia y permanecer por meses, años o volverse permanente. Los pacientes con mayor riesgo de sufrirla son los diabéticos, anémicos, en falla renal, los pacientes que tengan desbalances hidroelectrolíticos y aquellos con deficiencia de vitamina B12 o que sufran enfermedades debilitantes. Se recomienda suspender su uso al primer signo de neuropatía.

Durante el tratamiento no deberán ingerirse bebidas alcohólicas.

Los pacientes hipersensibles a otros nitrofuranos, pueden también ser hipersensibles a este medicamento.

La Furazolidona es hepatotóxica: la reacción puede comenzar como hepatitis y llegar a convertirse en falla fulminante. Descontinuar si se observan signos de hepatitis.

Las reacciones adversas a nivel pulmonar se desarrollan en pacientes con tratamientos prolongados (6 meses o más); en pacientes que requieran esas terapias prolongadas, se debe medir la función pulmonar con frecuencia.

El uso prolongado puede resultar en superinfecciones, incluida la colitis pseudomembranosa y diarrea asociada a Clostridium difficile.

En ocasiones poco frecuentes, el consumo concomitante de bebidas alcohólicas o preparaciones que contiene alcohol con la administración de Furazolidona puede ocasionar efectos secundarios como enrojecimiento de la cara, dificultad para respirar, desmayos, sensación de opresión en el pecho. Efectos que desaparecen luego de 24 horas sin tratamiento. También puede presentarse si toma bebidas alcohólicas hasta 4 días después de terminar el tratamiento con Furazolidona.

Con la administración de Furazolidona con determinados alimentos, bebidas u otros medicamentos puede causar reacciones adversas como hipertensión arterial grave. Los alimentos y bebidas añejadas o fermentados generalmente contienen tiramina u otras sustancias que aumenten la presión arterial.

No se debe ingerir los alimentos mencionados por al menos 2 semanas después de tomar la Furazolidona. Es posible que continúe la reacción durante este periodo.

La administración de Furazolidona puede tomar el color de la orina a anaranjado o rojizo oscuro. Se recomienda cumplir con el tratamiento completo. Se recomienda administrar con los alimentos para reducir la irritación gastrointestinal.

Nuevas reacciones adversas:

Serios:

Cardiovasculares: Hipertensión.

Endocrinos: Hipoglicemia

Gastrointestinales: hemorragia gastrointestinal

Hematológicos: agranulocitosis, anemia, eosinofilia, hemolisis, anemia hemolítica, leucopenia, púrpura.

Hepáticos: hepatotoxicidad, ictericia.

Inmunológicos: reacción de hipersensibilidad.

Neurológicos: neuropatía, neurotoxicidad, somnolencia.

Psiquiátricos: mareo, manía, agitación psicomotora, desórdenes psicóticos.

Renales: uroanálisis anormal, orina coloreada, nefritis, oliguria.

Efectos respiratorios: disnea, eosinofilia pulmonar

Otros: reacción disulfirámica con alcohol.

Comunes:

Dermatológicos: rash.

Gastrointestinales: dolor abdominal, diarrea, náusea, vómito.

Neurológicos: mareos, dolor de cabeza, insomnio, vértigo.

Nuevas interacciones:

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS:

No se recomienda el uso de Furazolidona con cualquiera de los siguientes medicamentos:

Amitriptilina: Neurotoxicidad, síndrome serotoninérgico (hipertensión, hipertermia, mioclonia, cambios en el estado mental).

Apraclonidina: Potenciación de los efectos de inhibición de la monoamino oxidasa

Atomoxetina: Riesgo de aumento de síndrome serotoninérgico (hipertermia, rigidez, mioclonia, inestabilidad autónoma con posibles fluctuaciones rápidas de signos vitales y cambios en el estado mental que incluye agitación extrema progresiva al delirio y coma.

Azul de metileno: Incremento del riesgo de síndrome serotoninérgico.

Benzfetamina: Crisis hipertensiva (dolor de cabeza, hiperpirexia, hipertensión)

Brimonidina: Urgencia hipertensiva o emergencias.

Citalopram: Debilitamiento, hiperreflexia, incoordinación.

Clovoxamina: Debilitamiento, hiperreflexia, incoordinación.

Ciclobenzaprina: Crisis hipertensivas (dolor de cabeza, hiperpirexia, hipertensión) o severo ataques convulsivos.

Ciproheptadina: Prolongados e intensificados efectos anticolinérgicos

Dexmetilenedato: Crisis hipertensa

Dextroanfetamina: Prolongados e intensificados efectos anticolinérgicos

Dietilpropion: Crisis hipertensa (dolor de cabeza, hiperpirexia, hipertensión)

Doxilamina: Prolonga e intensifica efectos anticolinérgicos (ejemplo. Boca seca, constipación, disminución de orina y sudoración)

Escitalopram: Debilitamiento, hiperreflexia e incoordinación.

Femoxetina: Incremento del riesgo de síndrome serotoninérgico (hipertensión, taquicardia, hipertermia, mioclonia, cambios en el estado mental)

Fenilefrina: Crisis hipertensiva (cefalea, palpitations, rigidez de cuello).

Fluoxetina: Incremento del riesgo de síndrome serotoninérgico (hipertensión, taquicardia, hipertermia, mioclonia, cambios en el estado mental)

Fluvoxamina: Incremento del riesgo de síndrome serotoninérgico (hipertensión, taquicardia, hipertermia, mioclonia, cambios en el estado mental)

Guanadrel: Disminución de la respuesta antihipertensiva del guanadrel o una crisis hipertensiva cuando el paciente ya ha iniciado inhibidores de la MAO.

Guaraná: Cefalea aguda e incremento de la presión sanguínea.

Ginkgo Biloba: Incrementa el riesgo de efectos adversos por inhibición de la MAO.

Ginseng: Insomnio, temblores, cefalea, agitación, incremento de la depresión.

Glimepirida: Incremento del riesgo de hipoglicemia.

Hidrocodona: Depresión del SNC (sedación, letargia, disartria)

Hidromorfona: Toxicidad del SNC o cambios en la presión sanguínea.

Hidroxitriptofano: Aumento de riesgo de síndrome serotoninérgico (hipertensión, hipertermia, mioclonia, cambios en el estado mental).

Hierba de San Juan: Incremento del riesgo de síndrome serotoninérgico (hipertensión, hipertermia, mioclonia, cambios en el estado mental) y riesgo de crisis hipertensiva.

Imipramina: Incremento del riesgo de síndrome serotoninérgico (hipertensión, hipertermia, mioclonia, cambios en el estado mental).

Insulina: Incremento del riesgo de hipoglicemia.

Isocarboxazida: Riesgo aumentado de crisis hipertensiva o convulsiva.

Levometadilo: Aumento de los niveles de Levometadilo o metabolitos activos.

Levodopa: Crisis hipertensiva.

Maprotilina: Neurotoxicidad, convulsiones.

Mate: Cefalea aguda, incremento de la presión sanguínea.

Mazindol: Crisis hipertensiva.

Meperidina: Incremento del riesgo de síndrome serotoninérgico o toxicidad por opioides.

Metadona: Aumento de riesgo de síndrome serotoninérgico

Metanfetaminas: Crisis hipertensiva.

Metaxalona: Incrementa el riesgo de síndrome serotoninérgico.

Metformina: Incrementa el riesgo de hipoglicemia.

Metildopa: Crisis hipertensiva (cefalea, palpitations, rigidez de cuello).

Metilfenidatos: Crisis hipertensivas (cefalea, palpitations, rigidez de cuello).

Metoclopramida: Incrementa el riesgo de crisis hipertensiva.

Milnacipran: Toxicidad del sistema nervioso central o síndrome serotoninérgico

Mirtazapina: Incremento del riesgo serotoninérgico (hipertensión, hipertermia, mioclonia, cambios del estado mental).

Morfina: Potenciación de la depresión respiratoria y del SNC.

Nefazodona: Incremento del riesgo serotoninérgico (hipertensión, hipertermia, mioclonia, cambios del estado mental).

Nefopam: Aumento de excitación del SNC

Norepinefrina: Crisis hipertensiva (cefalea, hiperpirexia, hipertensión).

Opipramol: Neurotoxicidad, síndrome serotoninérgico, convulsiones.

Oxicodona: Depresión del SNC (sedación, letargia, disartria).
Oximetazolina: Incremento de presión sanguínea.
Paroxetina: Incremento del riesgo serotoninérgico (hipertensión, hipertermia, mioclonia, cambios del estado mental).
Fendimetrazina: Crisis hipertensiva.
Pseudoefedrina: Crisis hipertensiva (cefalea, hiperpirexia, hipertensión)
Propranolol: Hipotensión postural.
Remifentanil: Riesgo de síndrome serotoninérgico.
Reserpina: Aumenta niveles de catecolamina
Sertralina: Incremento del riesgo serotoninérgico (hipertensión, hipertermia, mioclonia, cambios del estado mental).
Sibutramina: Neurotoxicidad o síndrome serotoninérgico.
Sumatriptan: Incremento del riesgo de síndrome serotoninérgico (hipertensión, hipertermia, mioclonia, cambios en el estado mental).
Tapentadol: Neurotoxicidad, síndrome serotoninérgico, crisis hipertensiva.
Terbenazina: Aumento de niveles de catecolaminas.
Tramadol: Incremento del riesgo de síndrome serotoninérgico.
Tranilcipromina: Riesgo aumentado de crisis hipertensiva.
Trazodona: Incremento del riesgo de síndrome serotoninérgico (hipertensión, hipertermia, mioclonia, cambios en el estado mental).
Triptofano: Incremento del riesgo de síndrome serotoninérgico (hipertensión, hipertermia, mioclonia, cambios en el estado mental).
Venlafaxina: Incremento del riesgo de síndrome serotoninérgico (hipertensión, hipertermia, mioclonia, cambios en el estado mental).
Zimedina: Incremento del riesgo de síndrome serotoninérgico (hipertensión, hipertermia, mioclonia, cambios en el estado mental).
Albuterol: Aumento de agitación, taquicardia, hipomanía
Altreamina: Riesgo aumentado de hipotensión ortostática severa
Anfetamina: Crisis hipertensiva
Adfomoterol: Riesgo aumentado de hipotensión ortostática severa.

No se recomienda la combinación de Furazolidona con los siguientes alimentos o bebidas:
Aguacate: Crisis hipertensiva (cefalea, palpitaciones, rigidez de cuello).
Jugo de naranja: Crisis hipertensiva (cefalea, hiperpirexia, hipertensión).

INTERACCIONES DIAGNOSTICAS:

No descritas.

Finalmente, la Sala recomienda aprobar la información para prescribir Versión 3, 15/02/2023, allegado mediante Radicado No. 20231059393.

3.1.9.5 PROCTO-GLYVENOL CREMA

Expediente : 22916
Radicado : 20231064055

Fecha : 14/03/2023
Interesado : HALEON COLOMBIA S.A.S.

Composición: 100 g de crema contienen tribenósido 5% - clorhidrato de lidocaína 2,12% (equivalente a 2 g de lidocaína anhidra)

Forma farmacéutica: Crema

Indicaciones:

Coadyuvante en el tratamiento sintomático de hemorroides.

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

- Modificación de dosificación / posología
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de advertencias y precauciones
- Actualización en la información de farmacocinética
- Información para prescribir Versión 3 (Octubre 2022) GDS V3.0. PROCTO-GLYVENOL CREMA. REGISTRO SANITARIO: INVIMA 2018M-010541-R2. PROCTO-GLYVENOL SUPOSITARIOS. INVIMA 2018M-011163-R2, allegado mediante radicado No. 20231064055
- Información para el consumidor Versión 3 (Octubre 2022) GDS V3.0. PROCTO-GLYVENOL CREMA. REGISTRO SANITARIO: INVIMA2018M-010541-R2. PROCTO-GLYVENOL SUPOSITARIOS. INVIMA 2018M-011163-R2, allegado mediante radicado No. 20231064055

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20231344063 se solicita evaluación y aprobación de modificación de dosificación / posología, contraindicaciones, precauciones y advertencias, inserto para el consumidor Versión 3 (Octubre 2022) GDS V3.0., e información para prescribir Versión 3 (Octubre 2022) GDS V3.0., para el producto PROCTO-GLYVENOL principios activos tribenósido 5% y clorhidrato de lidocaína 2,12% crema.

La recomienda aprobar las modificaciones solicitadas para el producto de la referencia, con la siguiente información:

Nueva dosificación:

Adultos

El producto debe ser aplicado en la mañana y noche hasta que los síntomas agudos disminuyan, después la dosis puede ser reducida a una vez al día.

Niños

145

Acta No. 03 de 2025 SEMPB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Consultar al médico antes de utilizar el producto en esta población.

Falla Hepática

Pacientes que han sido diagnosticados con falla hepática deben consultar al médico antes de utilizar el producto.

INSTRUCCIONES DE USO

- 1. Retire el supositorio del empaque separando un supositorio de la tira.**
- 2. Lave sus manos completamente antes y después de usar.**
- 3. Limpie la zona afectada y seque suavemente con un pañuelo de papel o un paño suave antes de aplicar el supositorio.**
- 4. Para la aplicación, inserte suavemente un supositorio dentro del ano para que no se sobresalga y quede adentro.**
- 5. No use vaselina o aceite como lubricante.**

Pregúntele a su farmacéutico cómo desechar el medicamento que ya no utiliza.

Nuevas contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la Lidocaína, Tribenósido, otros anestésicos locales amídicos u otro ingrediente del producto.

Nuevas advertencias y precauciones:

El contacto con los ojos debe ser evitado.

El producto no debe ser ingerido.

Farmacocinética:

Absorción

La biodisponibilidad sistémica del Tribenósido en los supositorios alcanza sólo el 30% de lo que se obtiene cuando la sustancia es administrada por vía oral o intravenosa. Por su parte, entre el 2-20% del Tribenósido contenido en la crema se absorbe a través de la piel. Picos plasmáticos de concentraciones de 1 microgramo/mL (Tribenósido y metabolitos) fueron registradas 2 horas después de la administración rectal de 1 supositorio que contiene 400 mg de Tribenósido.

La Lidocaína se absorbe fácilmente en las membranas mucosas y escasamente en la piel intacta. Su biodisponibilidad es cerca de 50% después de administración rectal. Picos plasmáticos de concentraciones de 0,70 microgramos/mL fueron registradas 122 minutos después de la administración de 1 supositorio de 300 mg de Lidocaína.

Distribución

La Lidocaína se une a la glicoproteína ácida α -1.

Metabolismo

El Tribenósido es ampliamente metabolizado en el cuerpo.

La Lidocaína es rápidamente metabolizada en el hígado.

Eliminación

Tribenósido: 20-70% de la dosis administrada de un supositorio es excretada en la orina en forma de metabolitos.

Los metabolitos de Lidocaína son excretados en la orina con menos del 10% de la Lidocaína inalterada.

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto Versión 3 (Octubre 2022) GDS V3.0 y la información para prescribir Versión 3 (Octubre 2022) GDS V3.0 allegados mediante Radicado No. 20231064055.

3.1.9.6 PROCTO - GLYVENOL® SUPOSITORIOS

Expediente : 227028
Radicado : 20231064524
Fecha : 15/03/2023
Interesado : HALEON COLOMBIA S.A.S.

Composición: Cada supositorio contiene tribenósido 400 mg, lidocaína 40 mg

Forma farmacéutica: Supositorio

Indicaciones:

Tratamiento local de hemorroides internas y externas.

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

- Modificación de dosificación / posología
- Modificación de contraindicaciones
- Actualización en la información de farmacocinética
- Información para prescribir Versión 3 (Octubre 2022) GDS V3.0. PROCTO-GLYVENOL CREMA. REGISTRO SANITARIO: INVIMA 2018M-010541-R2. PROCTO-GLYVENOL SUPOSITORIOS. INVIMA 2018M-011163-R2, allegado mediante radicado No. 20231064524
- Información para el consumidor Versión 3 (Octubre 2022) GDS V3.0. PROCTO-GLYVENOL CREMA. REGISTRO SANITARIO: INVIMA2018M-010541-R2. PROCTO-GLYVENOL SUPOSITORIOS. INVIMA 2018M-011163-R2, allegado mediante radicado No. 20231064524

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20231064524 se solicita evaluación y aprobación de modificación de

147

Acta No. 03 de 2025 SEMPB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

dosificación / posología, contraindicaciones, precauciones y advertencias, inserto para el consumidor Versión 3 (Octubre 2022) GDS V3.0., e información para prescribir Versión 3 (Octubre 2022) GDS V3.0., para el producto PROCTO-GLYVENOL principios activos tribenosido 400 mg, lidocaína 40 mg supositorio.

La recomienda aprobar las modificaciones solicitadas para el producto de la referencia, con la siguiente información:

Nueva dosificación:

Adultos

El producto debe ser aplicado en la mañana y noche hasta que los síntomas agudos disminuyan, después la dosis puede ser reducida a una vez al día.

Niños

Consultar al médico antes de utilizar el producto en esta población.

Falla Hepática

Pacientes que han sido diagnosticados con falla hepática deben consultar al médico antes de utilizar el producto.

INSTRUCCIONES DE USO

1. Retire el supositorio del empaque separando un supositorio de la tira.
2. Lave sus manos completamente antes y después de usar.
3. Limpie la zona afectada y seque suavemente con un pañuelo de papel o un paño suave antes de aplicar el supositorio.
4. Para la aplicación, inserte suavemente un supositorio dentro del ano para que no se sobresalga y quede adentro.
5. No use vaselina o aceite como lubricante.

Pregúntele a su farmacéutico cómo desechar el medicamento queya no utiliza.

Nuevas contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la Lidocaína, Tribenosido, otros anestésicos locales amídicos u otro ingrediente del producto.

Farmacocinética:

Absorción

La biodisponibilidad sistémica del Tribenosido en los supositorios alcanza sólo el 30% de lo que se obtiene cuando la sustancia es administrada por vía oral o intravenosa. Por su parte, entre el 2-20% del Tribenosido contenido en la crema se absorbe a través de la piel. Picos plasmáticos de concentraciones de 1 microgramo/mL (Tribenosido y metabolitos) fueron registradas 2 horas después de la administración rectal de 1 supositorio que contiene 400 mg de Tribenosido.

La Lidocaína se absorbe fácilmente en las membranas mucosas y escasamente en la piel intacta. Su biodisponibilidad es cerca de 50% después de administración rectal. Picos plasmáticos de concentraciones de 0,70 microgramos/mL fueron registradas 122 minutos después de la administración de 1 supositorio de 300 mg de Lidocaína.

Distribución

La Lidocaína se une a la glicoproteína ácida α -1.

Metabolismo

El Tribenósido es ampliamente metabolizado en el cuerpo.

La Lidocaína es rápidamente metabolizada en el hígado.

Eliminación

Tribenósido: 20-70% de la dosis administrada de un supositorio es excretada en la orina en forma de metabolitos.

Los metabolitos de Lidocaína son excretados en la orina con menos del 10% de la Lidocaína inalterada

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto Versión 3 (Octubre 2022) GDS V3.0 y la información para prescribir Versión 3 (Octubre 2022) GDS V3.0 allegados mediante Radicado No. 20231064524.

3.1.9.7 VOCINTI® 10 MG VOCINTI® 20 MG

Expediente : 20139595 / 20153540
Radicado : 20231238151 / 20231238156
Fecha : 06/09/2023
Interesado : BAXALTA COLOMBIA S.A.S.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene vonoprazan 10 mg
Cada tableta recubierta contiene vonoprazan 20 mg

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Como agente alternativo para:

- Tratamiento de úlcera gástrica (GU)
- Tratamiento de úlcera duodenal (DU)
- Tratamiento de esofagitis erosiva por reflujo
- Tratamiento de mantenimiento de esofagitis por reflujo (esofagitis erosiva) en pacientes con reaparición y recaída repetida de la condición.

- Prevención de la reaparición de úlcera gástrica o duodenal durante la administración de AINES.
- Adyuvante para la erradicación de *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) en pacientes con úlcera péptica o gastritis crónica.

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

- Modificación de dosificación / posología
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de interacciones
- Inseto Versión CCDS v6.0, allegado mediante radicado No. 20231238151, 20231238156
- Información para prescribir Versión CCDS v6.0, allegado mediante radicado No. 20231238151, 20231238156

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicados 20231238151 / 20231238156 se solicita evaluación y aprobación de modificación de dosificación / posología, precauciones y advertencias e interacciones, inserto e información para prescribir Versión CCDS v6.0, para el Vocinti® producto principio activo vonoprazan 10 mg y 20 mg tableta recubierta.

La recomienda aprobar las modificaciones solicitadas para el producto de la referencia, con la siguiente información:

Nueva dosificación:

Dosis adultos

Úlcera gástrica

La dosis recomendada es de 20 mg de vonoprazan una vez por día. Su administración debe estar limitada a 8 semanas.

Úlcera de duodeno

La dosis usual recomendada es de 20 mg de vonoprazan una vez por día. Su administración debe estar limitada a 6 semanas.

Esofagitis erosiva por reflujo

La dosis recomendada es de 20 mg de vonoprazan una vez por día. Su administración debe estar limitada a 4 semanas. Sin embargo, cuando el efecto es insuficiente, el tratamiento debe ser continuado por un máximo de 8 semanas. Además, para mantener la curación de la esofagitis por reflujo en pacientes con recurrencia y recaída de la condición, se administra una dosis de 10 mg una vez por día, sin embargo, cuando la eficacia es inadecuada, se debería administrar una dosis de 20 mg una vez por día.

Prevención de la reaparición de úlcera gástrica o duodenal durante la administración de AINES.

La dosis recomendada es de 10 mg de vonoprazan una vez por día.

Adyuvante para la erradicación de Helicobacter pylori en pacientes con úlcera péptica o gastritis crónica

Vonoprazan debe administrarse de acuerdo con uno de los regímenes enumerados a continuación para erradicar las infecciones por H pylori. Los profesionales de la salud deben consultar la guía local para uso de antibióticos para determinar el régimen y la duración más adecuada del tratamiento.

Posología para tratamiento de triple terapia de 7 días

Se recomienda que los 3 siguientes medicamentos se administren vía oral al mismo tiempo dos veces al día por 7 días: 20 mg de vonoprazan, 750 mg de amoxicilina y 200 mg de claritromicina. La dosis de claritromicina puede ser incrementada de forma apropiada como sea requerido, sin embargo, el límite máximo es de 400 mg dos veces al día. Cuando el tratamiento de erradicación de Helicobacter pylori con 3 medicamentos consistente en inhibidor de la bomba de protones, amoxicilina y claritromicina falla, se recomienda el tratamiento alternativo con los siguientes 3 medicamentos: 20 mg de vonoprazan, 750 mg de amoxicilina y 250 mg de metronidazol, administrados vía oral al mismo tiempo dos veces al día por 7 días. Las dosis de antibiótico deben seguir las respectivas recomendaciones para la erradicación de Helicobacter pylori.

Posología para tratamiento de 14 días

Terapia dual:

La dosis recomendada es de 20 mg de vonoprazan dos veces al día, además de 1 g de amoxicilina tres veces al día durante 14 días. Las dosis de antibiótico deben seguir las recomendaciones de la etiqueta respectiva para la erradicación de H. pylori.

Triple terapia:

La dosis recomendada es de 20 mg de vonoprazan dos veces al día, además de 1 g de amoxicilina dos veces al día y 500 mg de claritromicina dos veces al día durante 14 días. Las dosis de antibiótico deben seguir las recomendaciones de la etiqueta respectiva para la erradicación de H. pylori.

Terapia cuádruple:

La dosis recomendada es de 20 mg de vonoprazan dos veces al día, además de 1 g de amoxicilina dos veces al día, 500 mg de claritromicina dos veces al día y 600 mg de citrato de bismuto y potasio dos veces al día durante 14 días. Las dosis de antibiótico y bismuto deben seguir las recomendaciones de la etiqueta respectiva para la erradicación de H. pylori.

Población especial de pacientes

Pacientes de edad avanzada

Ya que las funciones fisiológicas como la función hepática y renal disminuyen en pacientes de edad avanzada en general, se les debe administrar vonoprazan con precaución. (Ver abajo las secciones de función renal y hepática disminuida.)

Pacientes pediátricos

El Vonoprazan no ha sido estudiado en pacientes menores de 18 años de edad.

Función renal disminuida

El Vonoprazan deberá ser administrado con precaución en pacientes con enfermedades renales, ya que puede ocurrir una demora en la excreción del vonoprazan, lo cual puede resultar en un incremento en la concentración de vonoprazan en la sangre.

Función hepática disminuida

El Vonoprazan deberá ser administrado con precaución en pacientes con enfermedades hepáticas, ya que puede ocurrir una demora en el metabolismo y la excreción del vonoprazan, lo cual puede resultar en un incremento en la concentración de vonoprazan en la sangre.

Método de administración

Vonoprazan puede ser tomado sin necesidad de comida o fuera de horas de comida.

Nuevas precauciones y advertencias:

Hepatotoxicidad

Anomalías en la función hepática incluyendo daño hepático han sido reportadas en estudios clínicos. También se han recibido reportes de pacientes tratados con vonoprazan luego de la comercialización, muchos de los cuales ocurrieron poco después de comenzar el tratamiento, se recomienda discontinuar el uso de vonoprazan en pacientes que presentan anomalías en la función hepática o si ellos desarrollan signos o síntomas que sugieren insuficiencia hepática.

Incremento del pH intragástrico

La administración de vonoprazan genera un incremento en el pH intragástrico y es por esto que no se recomienda tomarlo con medicamentos que su absorción dependa de un pH intragástrico ácido.

Una reacción sintomática al vonoprazan no descarta la presencia de una enfermedad gástrica.

Enmascaramiento de los síntomas asociados con la neoplasia maligna gástrica

La malignidad gástrica puede presentarse con síntomas asociados a trastornos relacionados con el ácido que inicialmente responden a fármacos que elevan el pH intragástrico. Una respuesta sintomática a vonoprazan no excluye la presencia de malignidad gástrica.

Diarrea asociada a Clostridium difficile, incluida la colitis pseudomembranosa
Los fármacos que elevan el pH intragástrico pueden estar asociados con un mayor riesgo de infección gastrointestinal por Clostridium difficile. La colitis pseudomembranosa puede deberse a los antibióticos utilizados para la erradicación de Helicobacter pylori en combinación con vonoprazan. Si se produce dolor abdominal y diarrea frecuente, se deben tomar las medidas adecuadas, incluida la interrupción del tratamiento.

Fractura de hueso

Se ha informado un aumento del riesgo de fracturas de cadera, muñeca o columna relacionadas con la osteoporosis, predominantemente en ancianos o en presencia de otros factores de riesgo reconocidos, con el uso de inhibidores de la bomba de protones, especialmente con el uso de dosis altas durante un período prolongado (>1 año). El mecanismo no está claro y es probable que sea multifactorial.

Interferencia con pruebas de laboratorio

El aumento del nivel de cromogranina A (CgA) puede interferir con las investigaciones de tumores neuroendocrinos -. Para evitar esta interferencia, el tratamiento con vonoprazan debe interrumpirse 14 días antes de la medida de Cromogranina (CgA).

Nuevas interacciones:

La administración de vonoprazan genera un incremento en el pH intragástrico, lo que sugiere que puede interferir con la absorción de medicamento donde el pH gástrico es un determinante importante de la biodisponibilidad oral. Es por esto que no se recomienda el uso de vonoprazan con algunos de estos medicamentos, para los cuales la absorción depende de un pH intragástrico ácido, como atazanavir y nelfinavir, debido a una reducción significativa en su biodisponibilidad.

El Vonoprazan es metabolizado principalmente por la enzima hepática metabolizadora de medicamentos CYP3A4 y de forma parcial por CYP2B6, CYP2C19 y CYP2D6.

Con fuertes inhibidores CYP3A4, ej. claritromicina, la concentración de vonoprazan en la sangre puede aumentar. Se ha reportado que la concentración de vonoprazan en la sangre incrementa con el uso simultáneo de claritromicina en 1,5 veces, pero no se considera necesario un ajuste en la dosis de vonoprazan.

La coadministración de vonoprazan con el régimen de antibióticos claritromicina y amoxicilina incrementó las concentraciones de vonoprazan a más de 1,9 veces. No se observó un incremento con el régimen de antibióticos metronidazol y amoxicilina. No se considera necesario un ajuste en la dosis de vonoprazan.

La coadministración de midazolam (un sustrato sensible de CYP3A4) con dosis múltiples de vonoprazan aumentó la concentración de midazolam en 1,9 veces en sujetos sanos. Se recomienda precaución cuando se coadministre vonoprazan con otros sustratos sensibles de CYP3A4, especialmente aquellos que tienen un índice terapéutico estrecho.

Efecto informado por el modelo de los inductores de CYP3A en Vonoprazan: Vonoprazan es un sustrato de CYP3A. Los efectos de un inductor fuerte o moderado del CYP3A4 sobre la exposición de la administración oral vonoprazan se evaluaron mediante simulaciones con un modelo fisiológicamente basado en farmacocinética (PBPK). Se prevee que las exposiciones a vonoprazan sean un 80% más bajas cuando se administran conjuntamente con un inductor potente del CYP3A4 como la rifampicina y un 50% menor cuando se coadministra con un inductor moderado del CYP3A4 como efavirenz. Evite el uso concomitante de inductores fuertes o moderados del CYP3A con vonoprazan

No hubo efectos clínicos significativos en la farmacocinética del vonoprazan con aspirina en baja dosis o AINEs, ni efectos clínicos significativos del vonoprazan en la farmacocinética de la aspirina en baja dosis o AINEs. El efecto en la actividad inhibidora en la agregación de plaquetas de la aspirina en baja dosis no fue considerado clínicamente significativo.

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto Versión CCDS v6.0 y la información para prescribir Versión CCDS v6.0, allegados mediante Radicados No. 20231238151, 20231238156.

**3.1.9.8 ALUNBRIG® 30 mg
ALUNBRIG® 90 mg
ALUNBRIG® 180 mg**

Expediente : 20193910 / 20193913 / 20193918
Radicado : 20231239332 / 20231239334 / 20231239338
Fecha : 08/09/2023
Interesado : BAXALTA COLOMBIA S.A.S

Composición:

Cada tableta recubierta contiene brigatinib 30 mg
Cada tableta recubierta contiene brigatinib 90 mg
Cada tableta recubierta contiene brigatinib 180 mg

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

CPCNP avanzado positivo para ALK - sin tratamiento anterior dirigido a ALK: Brigatinib está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) avanzado positivo para cinasa del linfoma anaplásico (ALK).

CPCNP ALK positivo avanzado o metastásico previamente tratado con crizotinib: Brigatinib está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) avanzado positivo para cinasa del linfoma anaplásico (ALK) previamente tratados con crizotinib.

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

- Modificación de dosificación / posología
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto basado en la CCDS versión 6.0, allegado mediante radicado No. 20231239332, 20231239334, 20231239338
- Información para prescribir basado en la CCDS versión 6.0, allegado mediante radicado No. 20231239332, 20231239334, 20231239338

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicados 20231239332 / 20231239334 / 20231239338 se solicita evaluación y aprobación de modificación de dosificación / posología, precauciones y advertencias, reacciones adversas e interacciones, inserto basado en la CCDS versión 6.0 e información para prescribir basado en la CCDS versión 6.0, para el producto Alunbrig® principio activo brigatinib 30 mg, 90 mg y 180 mg tableta recubierta.

La recomienda aprobar las modificaciones solicitadas para el producto de la referencia, con la siguiente información:

Nueva dosificación:

Pruebas para ALK

Es necesario un ensayo de ALK validado para la selección de pacientes con CPCNP ALK positivo. El estado CPCNP ALK positivo se debe establecer antes del inicio del tratamiento con brigatinib.

Dosificación

La dosis inicial recomendada de brigatinib es de 90 mg una vez al día durante los primeros 7 días, luego de 180 mg una vez al día.

El tratamiento debe continuar mientras se observe beneficio clínico.

Si se olvida una dosis de brigatinib o si ocurren vómitos después de administrar una dosis, no debe administrarse una dosis adicional y la siguiente dosis de brigatinib debe administrarse a la hora programada.

Ajustes de la dosis

Se puede requerir la interrupción de la dosificación y/o la reducción de la dosis en función de la seguridad y la tolerabilidad individual.

Los niveles de reducción de la dosis de brigatinib se resumen en la Tabla 1.

Tabla 1: Niveles recomendados de reducción de dosis de brigatinib

Dosis	Niveles de Reducción de la dosis		
	Primera	Segunda	Tercera
90 mg una vez al día (primeros 7 días)	Reducir a 60 mg una vez al día.	Suspender permanentemente	NA*
180 mg una vez al día	Reducir a 120 mg una vez al día.	Reducir a 90 mg una vez al día.	Reducir a 60 mg una vez al día.

*No aplica

Suspender de forma permanente brigatinib si el paciente no puede tolerar la dosis de 60 mg una vez al día. Si se interrumpe brigatinib durante 14 días o más por razones distintas a las reacciones adversas, el tratamiento debe reanudarse a 90 mg una vez al día durante 7 días antes de aumentar la dosis previamente tolerada.

Las recomendaciones para la modificación de la dosis de brigatinib para el tratamiento de reacciones adversas se resumen en la Tabla 2.

Tabla 2: Modificaciones de dosis recomendadas de brigatinib para reacciones adversas

Reacción adversa	Severidad*	Modificación de la dosis
Enfermedad Pulmonar Intersticial (EPI)/Neumonitis	Grado 1	<ul style="list-style-type: none"> • Si se presentan nuevos síntomas pulmonares durante los primeros 7 días de tratamiento, brigatinib se debe retener hasta que se recupere el valor basal y luego reanudarse a la misma dosis y no aumentar a 180 mg si se sospecha una EPI/neumonitis. • Si aparecen nuevos síntomas pulmonares después de los primeros 7 días de tratamiento, se debe suspender brigatinib hasta que se recupere el valor basal y luego se reanudará a la misma dosis. • Si la EPI/neumonitis reaparece, brigatinib debe suspenderse permanentemente.
	Grado 2	<ul style="list-style-type: none"> • Si se presentan nuevos síntomas pulmonares durante los primeros 7 días de tratamiento, brigatinib se debe retener hasta la recuperación al inicio del estudio. El brigatinib debe reanudarse en la siguiente dosis más baja (Tabla 1) y no aumentar la dosis si se sospecha una EPI/neumonitis. • Si se presentan nuevos síntomas pulmonares después de los primeros 7 días de tratamiento, se debe suspender brigatinib hasta la recuperación al inicio del estudio. Si se sospecha una EPI/neumonitis, se debe reanudar brigatinib con la siguiente dosis más baja (Tabla 1); de lo contrario, se debe reanudar en la misma dosis.

		<ul style="list-style-type: none"> • Si la EPI/neumonitis reaparece, brigatinib debe suspenderse permanentemente.
	Grado 3 o 4	<ul style="list-style-type: none"> • Brigatinib debe interrumpirse permanentemente.
Hipertensión	Hipertensión de grado 3 (PAS \geq 160 mmHg o PAD \geq 100 mmHg, intervención médica indicada, más de un medicamento antihipertensivo o terapia más intensiva que la indicada anteriormente)	<ul style="list-style-type: none"> • Brigatinib debe ser retenido hasta que la hipertensión se haya recuperado a un grado \leq 1 (PAS $<$140 mmHg y PAD $<$90 mmHg) y luego reanudarse a la misma dosis. • Si la hipertensión de grado 3 se repite, brigatinib debe retenerse hasta que la hipertensión se haya recuperado a grado \leq 1 y luego reanudarse al siguiente nivel de dosis más bajo según la Tabla 1 o suspenderse permanentemente.
	Grado 4 hipertensión (Consecuencias que amenazan la vida, intervención indicada urgente)	<ul style="list-style-type: none"> • Brigatinib debe retenerse hasta que la hipertensión se haya recuperado a un Grado \leq 1 (PAS $<$140 mmHg y PAD $<$90 mmHg), luego reanudarse al siguiente nivel de dosis más bajo por Tabla 1 o se discontinuará de forma permanente. • Si la hipertensión de grado 4 se repite, brigatinib debe suspenderse permanentemente.
Bradicardia (frecuencia cardíaca inferior a 60 lpm)	Bradicardia sintomática	<ul style="list-style-type: none"> • Brigatinib se debe retener hasta que se recupere a una bradicardia asintomática o a una frecuencia cardíaca en reposo de 60 lpm o más.
		<ul style="list-style-type: none"> • Si se identifica y suspende un medicamento concomitante que se sabe que causa bradicardia, o si se ajusta su dosis, se debe reanudar brigatinib en la misma dosis después de la recuperación a bradicardia asintomática o a una frecuencia cardíaca en reposo de 60 lpm o más. • Si se identifican medicamentos no concomitantes conocidos que causen la bradicardia, o si los medicamentos concomitantes no se suspenden o modifican la dosis, se debe reanudar brigatinib al siguiente nivel de dosis más bajo según la Tabla 1 al recuperarse la bradicardia asintomática o a una frecuencia cardíaca en reposo de 60 lpm o más.
	Bradicardia con consecuencias potencialmente mortales, intervención urgente indicada	<ul style="list-style-type: none"> • Si se identifica y se suspende un medicamento concomitante contribuyente, o se ajusta su dosis, se debe reanudar brigatinib al siguiente nivel de dosis más bajo según la Tabla 1 al recuperarse la bradicardia asintomática o a una frecuencia cardíaca en reposo de 60 lpm o más, con monitoreo frecuente según lo indicado clínicamente.

		<ul style="list-style-type: none"> • Brigatinib debe suspenderse permanentemente si no se identifica un medicamento concomitante contribuyente. • Brigatinib debe suspenderse permanentemente en caso de recurrencia.
Elevación de la creatina fosfoquinasa (CPK)	Elevación de CPK de Grado 3 o 4 ($>5,0 \times \text{LSN}$) con dolor o debilidad muscular de grado ≥ 2	<ul style="list-style-type: none"> • Brigatinib debe retenerse hasta recuperación a Grado ≤ 1 ($\leq 2,5 \times \text{LSN}$) o al valor basal, y luego reanudarse a la misma dosis. • Si la elevación de CPK de Grado 3 o 4 reaparece con dolor o debilidad muscular de Grado ≥ 2, se debe interrumpir el brigatinib hasta la recuperación a una elevación de CPK de Grado ≤ 1 ($\leq 2,5 \times \text{LSN}$) o al valor inicial, y luego reanudarse con el siguiente nivel de dosis más bajo por Tabla 1. •
Elevación de lipasa o amilasa	Elevación de lipasa o amilasa de Grado 3 ($> 2,0 \times \text{LSN}$)	<ul style="list-style-type: none"> • Brigatinib debe retenerse hasta recuperación a Grado ≤ 1 ($\leq 1,5 \times \text{LSN}$) o al valor basal, y luego reanudarse a la misma dosis. • Si la elevación de lipasa y amilasa de grado 3 ocurre, brigatinib debe retenerse hasta que se recupere a Grado ≤ 1 ($\leq 1,5 \times \text{LSN}$) o al valor basal, luego reanudarse al siguiente nivel de dosis más bajo según la Tabla 1.
	Elevación de lipasa o amilasa de Grado 4 ($> 5,0 \times \text{LSN}$)	<ul style="list-style-type: none"> • Brigatinib debe retenerse hasta recuperación a Grado ≤ 1 ($\leq 1,5 \times \text{LSN}$), luego reanudarse al siguiente nivel de dosis más bajo según la Tabla 1.
Hiperglucemia	Para Grado 3 (mayor que 250 mg/dL o 13,9 mmol/L) o mayor	<ul style="list-style-type: none"> • Si no puede controlarse adecuadamente la hiperglucemia con un manejo médico óptimo, brigatinib debe retenerse hasta que se logre un control hiperglucémico adecuado. Tras la recuperación, brigatinib puede reanudarse con la siguiente dosis más baja según la Tabla 1 o suspenderse de forma permanente.
Elevación de alanina aminotransferasa (ALT) o aspartato aminotransferasa (AST)	Elevación de grado ≥ 3 ($> 5,0 \times \text{ULN}$) de ALT o AST con bilirrubina $\leq 2 \times \text{ULN}$	<ul style="list-style-type: none"> • Brigatinib debe suspenderse hasta la recuperación al valor inicial o menos o igual a $3 \times \text{LSN}$, luego reanudarse a la siguiente dosis más baja según la Tabla 1.
	Elevación de grado ≥ 2 ($> 3 \times \text{LSN}$) de ALT o AST con elevación simultánea de bilirrubina total $> 2 \times \text{LSN}$ en ausencia de	<ul style="list-style-type: none"> • Brigatinib debe suspenderse permanentemente.

	colestasis o hemólisis	
Alteración visual	Grado 2 o 3	<ul style="list-style-type: none"> • Brigatinib debe retenerse hasta la recuperación al Grado 1 o al valor basal, y luego reanudarse en el siguiente nivel de dosis más bajo según la Tabla 1.
	Grado 4	<ul style="list-style-type: none"> • Brigatinib debe suspenderse permanentemente.
Otras reacciones adversas	Grado 3	<ul style="list-style-type: none"> • Brigatinib debe retenerse hasta que se recupere al valor basal y luego reanudarse al mismo nivel de dosis. • Si el evento de Grado 3 se repite, brigatinib debe retenerse hasta que se recupere al valor basal, luego reanudarse en el nivel de dosis más bajo según la Tabla 1 o suspenderse permanentemente.
	Grado 4	<ul style="list-style-type: none"> • Brigatinib debe retenerse hasta la recuperación al valor basal, y luego reanudarse en el siguiente nivel de dosis más bajo según la Tabla 1. • Si el evento de Grado 4 se repite, brigatinib debe retenerse hasta que se recupere al valor basal, luego reanudarse en el siguiente nivel de dosis más bajo según la Tabla 1 o suspenderse de forma permanente.

* Calificación según los criterios de terminología común del Instituto Nacional del Cáncer para eventos adversos. Versión 4.0 (NCI CTCAE v4).

PAS = presión arterial sistólica; PAD = presión arterial diastólica; lpm = latidos por minuto; CPK = creatina fosfocinasa; LSN = límite superior de la normalidad

Poblaciones de Pacientes Especiales

Pacientes de edad avanzada

Los datos limitados sobre la seguridad y la eficacia de brigatinib en pacientes de 65 años o más sugieren que no se requiere un ajuste de la dosis para pacientes ancianos. Hay datos limitados en pacientes mayores de 85 años de edad

Pacientes pediátricos

La seguridad y eficacia de brigatinib en pacientes menores de 18 años no han sido establecidas. No hay datos disponibles.

Insuficiencia Renal

No se requiere un ajuste de la dosis de brigatinib en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (tasa de filtración glomerular estimada (eGFR) ≥ 30 ml/min/1,73 m²). La dosis de brigatinib debe reducirse en aproximadamente un 50 % (p. ej., de 180 mg a 90 mg o de 90 mg a 60 mg) en pacientes con insuficiencia renal grave (eGFR < 30 ml/min /1,73 m²).

Deterioro de la Función Hepática

No se requiere un ajuste de la dosis de brigatinib para pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh clase A) o insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh clase B). La dosis de brigatinib debe reducirse en aproximadamente un 40 % (p. ej., de 180 mg a 120 mg, de

159

Acta No. 03 de 2025 SEMPB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

120 mg a 90 mg o de 90 mg a 60 mg) para pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh clase C).

Método de administración

El brigatinib es para uso oral. Las tabletas deben tragarse enteras y con agua. No triture ni mastique las tabletas.

Brigatinib puede administrarse con o sin comida.

Nuevas precauciones y advertencias:

Reacciones adversas pulmonares

En pacientes tratados con brigatinib pueden ocurrir reacciones adversas pulmonares graves, potencialmente mortales y fatales, incluidas aquellas con características compatibles con la EPI/neumonitis.

La mayoría de las reacciones adversas pulmonares se observaron dentro de los primeros 7 días de tratamiento. Las reacciones adversas pulmonares de grado 1-2 se resolvieron con la interrupción del tratamiento o la modificación de la dosis. El aumento de la edad y el intervalo más corto (menos de 7 días) entre la última dosis de crizotinib y la primera dosis de brigatinib se asociaron de modo independiente con una mayor tasa de estas reacciones adversas pulmonares. Estos factores deben considerarse al iniciar el tratamiento con brigatinib.

Algunos pacientes presentaron neumonitis más tarde en el tratamiento con brigatinib.

Se debe vigilar a los pacientes en relación con síntomas respiratorios nuevos o que empeoran (por ejemplo, disnea, tos, etc.), especialmente en la primera semana de tratamiento. La evidencia de neumonitis en cualquier paciente con empeoramiento de los síntomas respiratorios debe investigarse con prontitud. Si se sospecha neumonitis, se debe suspender brigatinib y se debe evaluar el paciente por otras causas de síntomas (por ejemplo, embolia pulmonar, progresión tumoral y neumonía infecciosa) y se debe modificar la dosis en consecuencia.

Hipertensión

La hipertensión ha ocurrido en pacientes tratados con brigatinib. La presión arterial debe controlarse regularmente durante el tratamiento con brigatinib. La hipertensión debe tratarse de acuerdo con las directrices estándar para controlar la presión arterial. La frecuencia cardíaca debe controlarse con más frecuencia en los pacientes si no se puede evitar el uso concomitante de un medicamento que se sabe que causa bradicardia. Para la hipertensión grave (\geq Grado 3), brigatinib se debe retener hasta que la hipertensión se haya recuperado al Grado 1 o al valor basal. La dosis debe modificarse en consecuencia.

Bradicardia

La bradicardia ha ocurrido en pacientes tratados con brigatinib. Se debe tener precaución al administrar brigatinib en combinación con otros agentes que causan bradicardia. La frecuencia cardíaca y la presión arterial deben controlarse regularmente.

Si ocurre bradicardia sintomática, se debe suspender el tratamiento con brigatinib y se deben evaluar los medicamentos concomitantes que causan bradicardia. Tras la recuperación, la dosis debe modificarse en consecuencia. En caso de bradicardia potencialmente mortal, si no se identifica una medicación concomitante contribuyente o en caso de recurrencia, se debe suspender el tratamiento con brigatinib.

Alteración visual

Se han presentado reacciones adversas por alteraciones visuales en pacientes tratados con brigatinib. Se debe aconsejar a los pacientes que informen cualquier síntoma visual. Para los síntomas visuales nuevos o que empeoran, se debe considerar una evaluación oftalmológica y una reducción de la dosis.

Elevación de Creatina Fosfoquinasa

Se han presentado aumentos de CPK en pacientes tratados con brigatinib. Se debe recomendar a los pacientes que informen sobre cualquier dolor muscular, sensibilidad o debilidad inexplicables.

Los niveles de CPK deben controlarse regularmente durante el tratamiento con brigatinib. Basado en la gravedad de la elevación de CPK, y si se asocia con dolor o debilidad muscular, se debe suspender el tratamiento con brigatinib y modificarse la dosis en consecuencia.

Elevación de la enzima pancreática

Se han presentado elevaciones de amilasa y lipasa en pacientes tratados con brigatinib. La lipasa y amilasa deben controlarse regularmente durante el tratamiento con brigatinib. Basado en la gravedad de las anomalías de laboratorio, se debe suspender el tratamiento con brigatinib y modificarse la dosis en consecuencia.

Elevación de enzimas hepáticas

Se han producido elevaciones de las enzimas hepáticas (aspartato aminotransferasa, alanina aminotransferasa) en pacientes tratados con brigatinib. La función hepática, incluidas la AST, la ALT y la bilirrubina total, debe controlarse regularmente durante el tratamiento con brigatinib, especialmente durante los primeros 3 meses. En función de la gravedad de las anomalías de laboratorio, se debe suspender el tratamiento y modificar la dosis en consecuencia.

Hiperglucemia

Se han presentado elevaciones de glucosa sérica en pacientes tratados con brigatinib. La glucosa sérica en ayunas debe evaluarse antes del inicio de brigatinib y controlarse periódicamente a partir de entonces. Los medicamentos antihiperglucémicos deben iniciarse u optimizarse según sea necesario. Si no se puede lograr un control adecuado de la hiperglucemia con un manejo médico óptimo, se debe suspender brigatinib hasta que se logre un control adecuado de la hiperglucemia; tras la recuperación, se puede considerar la reducción de la dosis de brigatinib o puede suspenderse de modo permanente.

Fotosensibilidad

Ha ocurrido fotosensibilidad a la luz solar en pacientes tratados con brigatinib. Se debe advertir a los pacientes que eviten la exposición solar prolongada mientras toman brigatinib y durante al menos 5 días después de la interrupción del tratamiento. Cuando estén al aire libre, se debe recomendar a los pacientes que usen un sombrero y ropa protectora, y que usen protector solar y protector labial de amplio espectro ultravioleta A (UVA)/ultravioleta B (UVB) (SPF = 30) para ayudar a protegerse contra posibles quemaduras solares.

Para reacciones de fotosensibilidad severas (\geq Grado 3), brigatinib debe suspenderse hasta la recuperación al valor inicial. La dosis debe modificarse en consecuencia.

Toxicidad embriofetal

Basándose en su mecanismo de acción y los hallazgos en animales, brigatinib puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. No hay datos clínicos sobre el uso de brigatinib en mujeres embarazadas.

Avise a las mujeres embarazadas sobre el riesgo potencial al feto. Aconseje a las mujeres con potencial reproductivo usar un anticonceptivo no hormonal efectivo durante el tratamiento con brigatinib y durante al menos 4 meses después de la dosis final. Aconseje a los hombres con parejas femeninas con potencial reproductivo para que utilicen anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante al menos 3 meses después de la última dosis de brigatinib.

Hepatotoxicidad

Se ha producido elevación de los niveles de enzimas hepáticas (aspartato-aminotransferasa, alanina-aminotransferasa) y bilirrubina en pacientes tratados con Brigatinib. Se debe controlar la función hepática, incluyendo AST, ALT y bilirrubina total antes de iniciar el tratamiento con Brigatinib y cada 2 semanas durante los primeros 3 meses de tratamiento. A partir de entonces, el seguimiento se debe realizar periódicamente. En función de la gravedad de las anomalías observadas en el laboratorio, se debe interrumpir el tratamiento y modificar la dosis de forma conveniente.

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa LAPP o mala absorción de glucosa galactosa no deben tomar este medicamento.

Nuevas reacciones adversas:

Ensayos clínicos

Las reacciones adversas descritas en esta sección se identificaron a partir de tres ensayos clínicos:

- **Estudio 301 (ALTA 1L):** un ensayo aleatorizado, multicéntrico, abierto en pacientes con CPCNP avanzado ALK positivo que no habían recibido previamente una terapia dirigida a ALK. Los pacientes se aleatorizaron en una proporción de 1:1 para recibir brigatinib 180 mg una vez al día con una fase inicial de 7 días a 90 mg una vez al día (n=137) o crizotinib

250 mg por vía oral dos veces al día (n=138). La mediana de la intensidad relativa de la dosis fue del 97 % para brigatinib y del 99 % para crizotinib.

- Estudio 201 (ALTA): un ensayo aleatorizado, multicéntrico, abierto en pacientes tratados con brigatinib con ALK + CPCNP que previamente progresó con crizotinib. Los pacientes se aleatorizaron en una proporción de 1:1 para recibir brigatinib, ya sea 90 mg una vez al día de forma continua (régimen de 90 mg, n = 112) o 180 mg una vez al día con una fase inicial de 7 días a 90 mg una vez al día (régimen de 180 mg, n = 110)
- Estudio 101: un ensayo abierto, multicéntrico de aumento/expansión de dosis de fase 1/2 en pacientes con tumores malignos avanzados.

Las reacciones adversas más frecuentes informadas en pacientes ($\geq 25\%$) tratados con brigatinib en el régimen de 180 mg fueron aumento de AST (68%), aumento de CPK (64%), hiperglucemia (61%), hiperinsulinemia (53%), aumento de lipasa (54%), diarrea (49%), aumento de ALT (49%), aumento de amilasa (47%), anemia (47%), náuseas (40%), fatiga (40%), aumento de fosfatasa alcalina (37%), aumento de APTT (36%), disminución del recuento de linfocitos (39%), hipofosfatemia (39%), tos (38%), erupción cutánea (37%), cefalea (33%), hipertensión (30%), recuento de glóbulos blancos disminuido (28%) mialgia (34%), disnea (27%) y vómitos (26%).

Las reacciones adversas serias más frecuentes informadas en el 2% o más de los pacientes en el régimen de 180 mg, además de los eventos relacionados con la progresión de la neoplasia, incluyeron neumonía (6,9%), neumonitis (5,5%), disnea (2,9%) y pirexia (2,2%).

Los eventos adversos emergentes del tratamiento (EAET) que llevaron a la interrupción de brigatinib ocurrieron en el 12% de los pacientes que recibieron el régimen de 180 mg. Los EAET más frecuentes (que ocurrieron en ≥ 2 pacientes que recibieron el régimen de 180 mg), aparte de los eventos relacionados con la progresión de la neoplasia que llevaron a la interrupción de brigatinib, fueron neumonitis 3,3%, neumonía 1,8% y bradicardia 0,7%.

Los EAETs que llevaron a la reducción de la dosis ocurrieron en el 32,8% de los pacientes que recibieron el régimen de 180 mg. Los EAETs que llevaron a una reducción de la dosis los que ocurrieron en $\geq 2\%$ de los pacientes que recibieron el régimen de 180 mg fueron aumento de CPK en sangre 10,2%, aumento de lipasa 4,7%, erupción cutánea 3,3% y amilasa incrementada 2,9%.

Las reacciones adversas notificadas en la Tabla 3 se enumeran por clasificación por órganos y sistemas, término preferente y frecuencia. La siguiente convención se utiliza para clasificar la frecuencia de una reacción adversa a un medicamento (RAM) y se basa en las directrices del Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS): muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $<1/10$); poco frecuente ($\geq 1/1,000$ a $<1/100$); raro ($\geq 1/10,000$ a $<1/1,000$); muy raro ($<1/10,000$); desconocido (no puede estimarse desde los datos disponibles).

Tabla 3: Reacciones adversas notificadas en pacientes tratados con Brigatinib (según los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos (CTCAE) versión 4.0) en el régimen de 180 mg (N = 274)

163

Acta No. 03 de 2025 SEMPB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Clasificación por órganos y sistemas	Categoría de frecuencia	Reacciones adversas* todos los grados	Reacciones adversas grado 3-4
Infecciones e infestaciones	Muy Frecuente	Neumonía †, †† (15%) Infección del tracto respiratorio superior (12%)	
	Frecuente		Neumonía † (5,5%)
Trastornos linfáticos y de la sangre	Muy Frecuente	Anemia (47%) Recuento de linfocitos disminuido (39%) Aumento de APTT (36%) Recuento de leucocitos disminuido (28%) Recuento de neutrófilos disminuido (11%).	Recuento de linfocitos disminuido (14%)
	Frecuente	Recuento de plaquetas disminuido (9,9%).	Aumento de APTT (2,2%) Anemia (1,8%)
	Poco Frecuente		Recuento de neutrófilos disminuido (0.7%)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy Frecuente	Hiperglucemia (61%) Hiperinsulinemia *(53%) Hipofosfatemia (39%) Hipomagnesemia (22%) Hiponatremia (20%) Hipercalcemia (21%) Hipopotasemia (19%) Disminución del apetito (17%)	
	Frecuente		Hipofosfatemia (6,6%) Hiperglucemia (6,6%) Hiponatremia (3,6%) Disminución del apetito (1,1%) Hipopotasemia (1,1%)
Trastornos psiquiátricos	Frecuente	Insomnio (9,5%)	
Trastornos del sistema nervioso	Muy Frecuente	Dolor de cabeza [§] (33%), Neuropatía periférica [#] (20%) Mareos (15%)	
	Frecuente	Disgeusia (3,6%) Deterioro de la memoria (3,6%)	Dolor de cabeza [§] (1,8%) Neuropatía periférica [#] (1,5%)
	Poco Frecuente		Mareos (0,4%)
Trastornos oculares	Muy Frecuente	A visual *(14%)	
	Frecuente		Alteración visual' (1,1%)
Trastornos cardiacos	Frecuente	Bradicardia ** (8,4%) Electrocardiograma QT prolongado (5,5%) Taquicardia ** (4,7%) Palpitaciones (2,2%)	Electrocardiograma QT prolongado (1,1%)
	Poco Frecuente		Bradicardia ** (0,4%)
Trastornos vasculares	Muy Frecuente	Hipertensión (30%)	Hipertensión (11%)

	Frecuente		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy Frecuente	Tos (38%) Disnea ^{SS} (27%)	
	Frecuente	Neumonitis [#] (6,9%)	Neumonitis [#] (3,3%) Disnea ^{SS} (2,9%)
Trastornos gastrointestinales	Muy Frecuente	Aumento de lipasa (54%) Diarrea (49%) Aumento de amilasa (47%) Náuseas (40%) Vómitos (26%) Dolor abdominal † (22%) Estreñimiento (21%) Estomatitis ‡ (12%)	Aumento de lipasa (13%)
	Frecuente	Boca seca (7,7%) Dispepsia (6,9%) Flatulencia (1,5%)	Amilasa aumentada (7,7%) Dolor abdominal† (1,1%) Náuseas (1,5%) Diarrea (1,1%)
	Poco frecuente		Vómitos (0,4%) Estomatitis ‡ (0,4%) Dispepsia (0,4%)
Desórdenes Hepatobiliares	Muy Frecuente	AST aumentado (8%) ALT aumentado (49%) Fosfatasa alcalina aumentada (37%)	
	Frecuente	Lactato deshidrogenasa aumentado (6,2%)	ALT aumentado (4,7%) Fosfatasa alcalina aumentado (2,6%) AST aumentado (3,6%)
Trastornos de la Piel y Del tejido subcutáneo	Muy Frecuente	Erupción ^S (37%) Prurito ^{OE} (17%)	
	Frecuente	Piel seca (4,7%) Reacción de fotosensibilidad (3,6%)	Erupción ^S (3,6%) Reacción de fotosensibilidad (1,1%)
	Poco Frecuente		Piel seca (0,4%) Prurito ^{OE} (0,4%)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy Frecuente	Aumento de CPK en sangre (64%) Mialgia ^{oe} (34%) Artralgia (18%)	Aumento de CPK en sangre (18%)
	Frecuente	Dolor en el pecho musculoesquelético (9,1%) Dolor en la extremidad (7,3%) Rigidez musculoesquelética (1,1%)	
	Poco Frecuente		Dolor en la extremidad (0,7%) Dolor de pecho musculoesquelético (0,4%) Mialgia ^{oe} (0,4%)
Trastornos renales y urinarios,	Muy Frecuente	Aumento de la creatinina en sangre (21%)	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy Frecuente	Fatiga ^D (40%) Edema ^{††} (18%) Pirexia (14%)	
	Frecuente	Dolor torácico no cardíaco (5,8%) Malestar en el pecho (3,6%) Dolor (3,3%)	Fatiga ^D (1,8%)

	Poco Frecuente		Pirexia (0,7%) Edema ^{††} (0,7) Dolor torácico no cardíaco (0,4 %)
Investigaciones	Frecuente	Aumento del colesterol en sangre (8 %) Disminución de peso (4%)	
	Poco Frecuente		Disminución de peso (0,4%)

Las ADR incluidas como términos preferentes se basan en la versión 22.0 de MedDRA.

Fecha de corte de la base de datos: Estudio 101: 31 de mayo de 2016, Estudio 201: 29 de septiembre de 2017, Estudio 301: 28 de junio de 2019
Aumento de la frecuencia de APTT según los estudios 101 y 201 Aumento de la frecuencia de CPK según los estudios 201 y 301

* Las frecuencias de los términos ADR asociados con los cambios de laboratorio de química y hematología se determinaron en función de la frecuencia de los cambios anormales de laboratorio desde el inicio.

† Incluye neumonía atípica, neumonía, neumonía por aspiración, infección del tracto respiratorio inferior, infección viral del tracto respiratorio inferior, infección pulmonar, neumonía criptocócica

‡ Grado no aplicable

§ Incluye cefalea, cefalea sinusal, molestias en la cabeza, migraña, cefalea tensional

¶ Incluye parestesia, neuropatía sensorial periférica, disestesia, hiperestesia, hipoestesia, neuralgia, neuropatía periférica, neurotoxicidad, neuropatía motora periférica, polineuropatía, sensación de ardor, neuralgia postherpética

Incluye alteración de la percepción de la profundidad visual, cataratas, daltonismo adquirido, diplopia, glaucoma, aumento de la presión intraocular, edema macular, fotofobia, fotopsia, edema retiniano, visión borrosa, reducción de la agudeza visual, defecto del campo visual, discapacidad visual, desprendimiento del vítreo, moscas volantes, amaurosis fugaz

β Incluye bradicardia, bradicardia sinusal

Ⓟ Incluye taquicardia sinusal, taquicardia, taquicardia auricular, aumento de la frecuencia cardíaca

à Incluye aumento de la presión arterial, hipertensión diastólica, hipertensión, hipertensión sistólica

è Incluye disnea, disnea de esfuerzo

ø Incluye enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis

ý Incluye malestar abdominal, distensión abdominal, dolor abdominal, dolor abdominal inferior, dolor abdominal superior, malestar epigástrico

£ Incluye estomatitis aftosa, estomatitis, úlcera aftosa, ulceración bucal, ampollas en la mucosa oral

¥ Incluye dermatitis acneiforme, eritema, erupción exfoliativa, erupción, erupción eritematosa, erupción macular, erupción maculopapular, erupción papular, erupción pruriginosa, erupción pustular, dermatitis, dermatitis alérgica, dermatitis de contacto, eritema generalizado, erupción folicular, urticaria, erupción medicamentosa, erupción cutánea tóxica

EO Incluye prurito, prurito alérgico, prurito generalizado, prurito genital, prurito vulvovaginal

oe Incluye dolor musculoesquelético, mialgia, espasmos musculares, tensión muscular, contracciones musculares, molestias musculoesqueléticas

Ð Incluye astenia, fatiga

†† Incluye edema palpebral, edema facial, edema periférico, edema periorbitario, hinchazón de la cara, edema generalizado, hinchazón periférica, angioedema, hinchazón de los labios, hinchazón periorbitaria, hinchazón de la piel, hinchazón del párpado

Incluye aumento del colesterol en sangre, hipercolesterolemia

‡‡ Incluye eventos fatales

Reacciones adversas pulmonares

En ALTA 1L, el 2,9% de los pacientes presentaron EPI/neumonitis de cualquier grado al inicio del tratamiento (en 8 días), con EPI/neumonitis de grado 3-4 en el 2,2% de los pacientes. No hubo EPI/neumonitis fatales. Además, el 3,7% de los pacientes presentaron neumonitis más tarde en el tratamiento.

En ALTA, se presentaron reacciones adversas pulmonares de cualquier grado, incluidas la EPI/neumonitis, neumonía y disnea, al inicio del tratamiento (dentro de los 9 días, mediana de inicio: 2 días) en el 6,4% de los pacientes; 2,7% de los pacientes presentaron reacciones adversas pulmonares de Grado 3-4 y 1 paciente (0,5%) tuvo neumonía mortal. Tras las reacciones adversas pulmonares de grado 1-2, se interrumpió el tratamiento con brigatinib y luego se reinició o se redujo la dosis. Además, el 2,3% de los pacientes presentaron neumonitis más adelante en el tratamiento, con 2 pacientes con neumonitis de grado 3.

Hipertensión

Se reportó hipertensión en el 30% de los pacientes tratados con brigatinib en el régimen de 180 mg y el 11% tenía hipertensión de Grado 3. La reducción de la dosis para la hipertensión ocurrió en el 1,5% de los pacientes en el régimen de 180 mg.

Bradicardia

Se reportó bradicardia en el 8,4% de los pacientes tratados con brigatinib en el régimen de 180 mg. Se reportaron frecuencias cardíacas de menos de 50 latidos por minuto (lpm) en el 8,4% de los pacientes con el régimen de 180 mg.

Alteración visual

Se reportaron reacciones adversas de alteración visual en el 14% de los pacientes tratados con brigatinib en el régimen de 180 mg. De estos, se informaron tres reacciones adversas de grado 3 (1,1%), incluidos edema macular (1) y catarata (2).

La reducción de la dosis para el alteración visual ocurrió en dos pacientes (0,7%) en el régimen de 180 mg.

Elevación de fosfoquinasa de creatina (CPK)

En ALTA 1L y ALTA, se informaron aumentos de la creatina fosfocinasa (CPK) en el 4% de los pacientes tratados con brigatinib en el régimen de 180 mg. La incidencia de las elevaciones de CPK de grado 3-4 fue del 18%. La mediana de tiempo hasta el inicio para las elevaciones de CPK fue de 28 días.

La reducción de la dosis para la elevación de CPK ocurrió en el 10% de los pacientes en el régimen de 180 mg.

Elevaciones de las enzimas pancreáticas

Se informaron elevaciones de amilasa y lipasa en el 47% y el 54% de los pacientes tratados con brigatinib, respectivamente, en el régimen de 180 mg. Para las elevaciones a los grados 3 - 4, las incidencias de amilasa y lipasa fueron del 7,7% y 15%, respectivamente. La mediana de tiempo hasta el inicio para las elevaciones de amilasa y lipasa fue de 15 días y 28 días, respectivamente.

La reducción de la dosis para la elevación de lipasa y amilasa ocurrió en el 4,7% y en el 2,9% de los pacientes, respectivamente, en el régimen de 180 mg.

Elevación de Enzimas Hepáticas

Se produjeron elevaciones de ALT y AST en el 49 % y el 68 % de los pacientes tratados con brigatinib, respectivamente, en el régimen de 180 mg. Para elevaciones a Grados 3 - 4, las incidencias de ALT y AST fueron 4,7% y 3,6%, respectivamente. La mediana del tiempo hasta el inicio de las elevaciones de ALT y AST elevaciones fue de 42 días y 28 días, respectivamente.

Se produjo una reducción de la dosis por aumento de ALT y AST en el 0,7 % y el 1,1 % de los pacientes, respectivamente, con el régimen de 180 mg.

Hiper glucemia

El sesenta y uno por ciento de los pacientes presentaron hiper glucemia. Hiper glucemia de grado 3 ocurrió en 6,6% de los pacientes. Ningún paciente tuvo reducciones de dosis debido a la hiper glucemia.

Fotosensibilidad

Se notificó fotosensibilidad en el 3,6 % de los pacientes tratados con brigatinib en el régimen de 180 mg.

Se produjo fotosensibilidad de grado 3-4 en el 1,1 % de los pacientes.

Se produjo una reducción de la dosis por fotosensibilidad en dos pacientes (0,7 %) con el régimen de 180 mg.

Nuevas interacciones:

Agentes que pueden aumentar las concentraciones de brigatinib en plasma

Inhibidores de CYP3A

El uso concomitante de inhibidores potentes de CYP3A con brigatinib, incluidos, entre otros, ciertos antivirales (por ejemplo, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir), antibióticos macrólidos (por ejemplo, claritromicina, telitromicina, tricina de dominicina), antifúngicos (por ejemplo, cetoconazol, voriconazol) y nefazodona deben evitarse. Si no se puede evitar el uso concomitante de inhibidores fuertes de CYP3A, la dosis de brigatinib se debe reducir en aproximadamente un 50% (es decir, de 180 mg a 90 mg, o de 90 mg a 60 mg). Después de suspender un inhibidor fuerte de CYP3A, se debe reanudar el brigatinib a la dosis que se toleró antes del inicio del inhibidor fuerte de CYP3A.

Si no se puede evitar el uso concomitante de inductores moderados de CYP3A, la dosis de brigatinib se puede aumentar en incrementos de 30 mg después de 7 días de tratamiento con la dosis actual de brigatinib según se tolere, hasta un máximo del doble de la dosis de brigatinib que se toleró antes del tratamiento. inicio del inductor moderado de CYP3A. Después de suspender un inductor moderado de CYP3A, se debe reanudar brigatinib a la dosis que se toleró antes de iniciar el inductor moderado de CYP3A.

La toronja o el jugo de toronja también pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de brigatinib y deben evitarse.

Inhibidores de CYP2C8

No se requiere ajuste de dosis para brigatinib durante la administración conjunta con inhibidores potentes de CYP2C8.

Inhibidores de P-gp y BCRP

No se requiere ajuste de dosis para brigatinib durante la administración conjunta con inhibidores de P-gp y de BCRP.

Agentes que pueden disminuir las concentraciones de brigatinib en plasma

Inductores de CYP3A

Se debe evitar el uso concomitante de inductores potentes del CYP3A con brigatinib, incluidos, entre otros, rifampicina, carbamazepina, fenitoína, rifabutina, fenobarbital y hierba de San Juan.

Se debe evitar el uso concomitante de inductores moderados de CYP3A con brigatinib, incluidos, entre otros, efavirenz, modafinil, bosentan, etravirina y nafcillina. Si no se puede

evitar el uso concomitante de inductores moderados de CYP3A, la dosis de brigatinib se puede aumentar en incrementos de 30 mg después de 7 días de tratamiento con la dosis actual de brigatinib según se tolere, hasta un máximo del doble de la dosis de brigatinib que se toleró antes del tratamiento. inicio del inductor moderado de CYP3A. Después de suspender un inductor moderado de CYP3A, se debe reanudar brigatinib a la dosis que se toleró antes de iniciar el inductor moderado de CYP3A.

Agentes que pueden tener sus concentraciones de plasma alteradas por brigatinib

Sustratos de CYP3A

Brigatinib reduce las concentraciones plasmáticas de medicamentos coadministrados que son predominantemente metabolizados por CYP3A.

Brigatinib también puede inducir otras enzimas y transportadores (por ejemplo, CYP2C, P-gp) a través de los mismos mecanismos responsables de la inducción de CYP3A (por ejemplo, activación del receptor X de pregnano).

Sustratos transportadores

Brigatinib es un inhibidor de P-gp, BCRP, OCT1, MATE1 y MATE2K in vitro.

La administración conjunta de brigatinib con sustratos de P-gp (por ejemplo, digoxina, dabigatrán, colchicina, pravastatina), BCRP (por ejemplo, metotrexato, rosuvastatina, sulfasalazina), OCT1, MATE1K y MATE2K puede aumentar sus concentraciones plasmáticas

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto basado en la CCDS versión 6.0 y Información para prescribir basado en la CCDS versión 6.0, allegado mediante radicado No. 20231239332, 20231239334, 20231239338.

3.1.9.9 OFEV® 100 mg OFEV® 150 mg

Expediente : 20126426 / 20103084
Radicado : 20231242171 / 20231242175
Fecha : 12/09/2023
Interesado : Boehringer Ingelheim International GmbH

Composición:

Cada cápsula blanda contiene nintedanib 100 mg

Cada cápsula blanda contiene nintedanib 150 mg

Forma farmacéutica: Cápsula blanda

Indicaciones:

OFEV® está indicado para el tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática (FPI) y para reducir la velocidad de progresión de la enfermedad.

OFEV® también está indicado para el tratamiento de “otras enfermedades pulmonares intersticiales (ILD) crónicas fibrosantes con fenotipo progresivo”

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

- Modificación de dosificación / posología
- Modificación de precauciones y advertencias
- Información para prescribir V_23 del 19 de agosto de 2022, allegado mediante radicado No. 20231242171, 20231242175
- Inserto 2022AGO19V_23, allegado mediante radicado No. 20231242171, 20231242175

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicados 20231239332 / 20231239334 / 20231239338 se solicita evaluación y aprobación de modificación de dosificación / posología, precauciones y advertencias, inserto 2022AGO19V_23 e información para prescribir V_23 del 19 de agosto de 2022, para el producto Ofev® principio activo nintedanib 100 mg, 150 mg cápsula blanda.

La recomienda aprobar las modificaciones solicitadas para el producto de la referencia, con la siguiente información así:

Nueva dosificación:

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

Adultos:

El tratamiento debe ser iniciado por médicos con experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de las afecciones para las cuales OFEV está indicado.

La dosis recomendada de OFEV es 150 mg dos veces al día administrada con un intervalo de aproximadamente 12 horas entre sí.

No debe excederse la dosis diaria máxima recomendada de 300 mg.

Ajustes de la dosis

Además de la instauración de tratamiento sintomático, en el caso de corresponder, el manejo de las reacciones adversas de OFEV podría incluir la reducción de la dosis y la interrupción temporaria de la administración del fármaco hasta que la reacción adversa en cuestión se haya resuelto a un nivel que permita la continuación del tratamiento. El tratamiento con OFEV podrá reanudarse con la dosis (150 mg dos veces al día) o con una dosis reducida (100 mg dos veces al día). Si el paciente no tolera el régimen de 100 mg dos veces al día, se debe interrumpir el tratamiento con Ofev®.

En el caso de interrupciones a raíz de elevaciones de las transaminasas (AST o ALT) > 3 veces el límite normal superior (ULN), una vez que las transaminasas hayan retornado a los valores iniciales, el tratamiento con OFEV podrá reiniciarse en una dosis reducida (100 mg dos veces al día), que luego podrá incrementarse hasta llegar a la dosis completa (150 mg dos veces al día).

Poblaciones especiales

Población pediátrica

Nintedanib no se debe usar en niños.

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

No se observaron diferencias en general en lo que respecta a la seguridad y la eficacia en los pacientes de edad avanzada en comparación con los pacientes menores de 65 años. No se requiere ajuste de la dosis inicial en función de la edad del paciente.

Raza

Sobre la base de los análisis de farmacocinética poblacional, no se requiere a priori ningún ajuste de la dosis de OFEV. Son limitados los datos de seguridad disponibles en relación con los pacientes de raza negra.

Peso corporal

Sobre la base de los análisis de farmacocinética poblacional, no se requiere a priori ningún ajuste de la dosis de OFEV.

Insuficiencia renal

Menos del 1% de una dosis única de nintedanib se elimina a través de los riñones (véase la sección Farmacocinética). No se requiere un ajuste de la dosis inicial en los pacientes con insuficiencia renal leve a moderada. La seguridad, la eficacia y la farmacocinética de nintedanib no han sido estudiadas en pacientes con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina: CrCL < 30 mL/min).

Insuficiencia hepática

Nintedanib se elimina primordialmente a través de la excreción por vía biliar/fecal (> 90%). La exposición aumentó en pacientes con insuficiencia hepática (Child Pugh A, Child Pugh B).

En pacientes con insuficiencia hepática leve (Child Pugh A), la dosis recomendada de OFEV es 100 mg dos veces al día con un intervalo de aproximadamente 12 horas entre sí. Debe considerarse la interrupción o suspensión del tratamiento para el manejo de las reacciones adversas en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child Pugh A). La seguridad y la eficacia de nintedanib no han sido investigadas en pacientes con insuficiencia hepática clasificada como Child Pugh B o C. No se recomienda el tratamiento

con OFEV en los pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B) o grave (Child Pugh C).

Modo de administración

Las cápsulas de OFEV deben tomarse por vía oral, preferentemente con alimentos; deben tragarse enteras con agua y no deben masticarse. En el caso de omitirse una dosis, la administración debe reanudarse en el siguiente momento programado según la dosis recomendada. En el caso de omitirse una dosis, no debe administrarse una dosis adicional.

Las cápsulas de OFEV se pueden tomar con una cantidad pequeña (una cucharadita de té) de algún alimento blando, como puré de manzana o budín de chocolate, frío o a temperatura ambiente, y se deben tragar sin masticar inmediatamente para asegurar que la cápsula quede intacta.

La cápsula no debe abrirse ni triturarse. En el caso de producirse contacto con el contenido de la cápsula, debe procederse de inmediato a efectuar un lavado de manos minucioso.

MODO DE EMPLEO / MANIPULACIÓN

La cápsula no debe abrirse ni triturarse. En el caso de producirse contacto con el contenido de la cápsula, debe procederse de inmediato a efectuar un lavado de manos minucioso.

Nuevas precauciones y advertencias:

Riesgo de hipertensión, alteración del intervalo QT y reacciones de hipersensibilidad.

Trastornos gastrointestinales

- **Diarrea**

En los estudios clínicos, la diarrea fue el evento gastrointestinal informado con mayor frecuencia. En la mayoría de los pacientes, el evento fue de intensidad leve a moderada y se produjo dentro de los primeros 3 meses de tratamiento. En los estudios INPULSIS realizados en pacientes con FPI, se informó diarrea en el 62,4% versus el 18,4% de los pacientes tratados con OFEV y placebo, respectivamente. La diarrea condujo a una reducción de la dosis de OFEV en el 10,7% de los pacientes y a la interrupción de OFEV en el 4,4% de los pacientes. En el estudio INBUILD realizado en pacientes con otras ILD crónicas fibrosantes con fenotipo progresivo, se informó diarrea en el 66,9% versus el 23,9% de los pacientes tratados con OFEV y placebo, respectivamente. La diarrea condujo a una reducción de la dosis de OFEV en el 16,0% de los pacientes y a la interrupción del tratamiento con OFEV en el 5,7% de los pacientes. En el estudio SENSCIS realizado en pacientes con SSc-ILD, se informó diarrea en el 75,7% versus el 31,6% de los pacientes tratados con OFEV y placebo, respectivamente. La diarrea condujo a una reducción de la dosis de OFEV en el 22,2% de los pacientes y a la interrupción de OFEV en el 6,9% de los pacientes.

La diarrea debe tratarse ante la aparición de los primeros síntomas con hidratación adecuada y con medicamentos antidiarreicos, p. ej., loperamida, y puede requerir la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento. El tratamiento con OFEV podrá reanudarse en una dosis reducida (100 mg dos veces al día) o en la dosis completa (150 mg dos veces al día). En el caso de que persista un cuadro de diarrea grave a pesar del tratamiento sintomático, deberá interrumpirse el tratamiento con OFEV.

- **Náuseas y vómitos**

Las náuseas y los vómitos fueron eventos adversos informados con frecuencia. En la mayoría de los pacientes con náuseas y vómitos, el evento fue de intensidad leve a moderada. En los estudios INPULSIS, las náuseas condujeron a la interrupción del tratamiento con OFEV en el 2,0% de los pacientes y los vómitos condujeron a la interrupción de este fármaco en el 0,8% de los pacientes. En el estudio INBUILD, la frecuencia de náuseas y vómitos que causaron la interrupción de tratamiento con OFEV fue de 0,3% y 0,9% respectivamente. En el estudio SENCIS, la frecuencia de náuseas y vómitos que causaron la interrupción del tratamiento con OFEV fue del 2,1% y 1,4%, respectivamente.

Si los síntomas persisten a pesar de haberse instaurado un tratamiento de soporte adecuado (lo que incluye tratamiento antiemético), puede ser necesario implementar una reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento. El tratamiento podrá reanudarse en una dosis reducida (100 mg dos veces al día) o en la dosis completa (150 mg dos veces al día). Ante la presencia de síntomas graves que persistan, deberá interrumpirse el tratamiento con OFEV.

La diarrea y los vómitos pueden producir deshidratación con o sin desequilibrio electrolítico, lo que podría conducir a un deterioro de la función renal.

Función hepática

La seguridad y la eficacia de OFEV no han sido estudiadas en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B) o grave (Child Pugh C). Por lo tanto, no se recomienda el tratamiento con OFEV en dichos pacientes.

Sobre la base de que existe una mayor exposición, es posible que los pacientes con insuficiencia hepática leve (Child Pugh A) corran más riesgos de sufrir eventos adversos. Los pacientes con insuficiencia hepática leve (Child Pugh A) deben tratarse con una dosis reducida de OFEV.

Se han observado casos de lesión hepática producida por medicamentos con el tratamiento con nintedanib. En el período posterior a la comercialización, se han informado casos serios y casos no serios de lesión hepática producida por el medicamento, incluso lesión hepática grave con desenlace mortal. La mayoría de los eventos hepáticos ocurren dentro de los primeros tres meses de tratamiento. Por lo tanto, deben determinarse los niveles de bilirrubina y transaminasas hepáticas al iniciarse el tratamiento con OFEV, a

intervalos periódicos durante los primeros tres meses de tratamiento y luego a intervalos periódicos (p. ej., en cada visita del paciente) o según esté clínicamente indicado.

El aumento de las enzimas hepáticas (ALT, AST, ALKP, gamma glutamiltransferasa (GGT)) y de los valores de bilirrubina fueron reversibles con la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento, en la mayoría de los casos.

En el caso de detectarse aumento de las transaminasas (AST o ALT) > 3 veces el límite normal superior (ULN), se recomienda la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento con OFEV y el monitoreo estrecho del paciente. Una vez que las transaminasas hayan retornado a los valores iniciales, el tratamiento con OFEV podrá incrementarse nuevamente a la dosis completa (150 mg dos veces al día) o bien reiniciarse en una dosis reducida (100 mg dos veces al día), que luego podrá incrementarse hasta llegar a la dosis completa (véase la sección Posología y administración). Si alguno de estos aumentos en los parámetros de la función hepática estuviera asociado con signos o síntomas clínicos de lesión hepática, p. ej., ictericia, deberá interrumpirse en forma definitiva el tratamiento con OFEV. Deben investigarse las causas alternativas de los aumentos de las enzimas hepáticas.

Los pacientes con bajo peso corporal (< 65 kg), los de raza asiática y las mujeres tienen un mayor riesgo de aumento de las enzimas hepáticas.

La exposición a nintedanib se incrementó de manera lineal en función de la edad de los pacientes, lo que también puede dar lugar a un mayor riesgo de desarrollar aumento de las enzimas hepáticas (véase la sección Farmacocinética).

Se recomienda un monitoreo estrecho en los pacientes que presenten estos factores de riesgo.

Hemorragia

La inhibición del VEGFR podría estar asociada con un mayor riesgo de sangrado.

En los estudios clínicos con OFEV, la frecuencia de pacientes que tuvieron eventos adversos de sangrado fue ligeramente más alta en los pacientes tratados con OFEV o fue similar entre los grupos de tratamiento (OFEV 10,3% versus placebo 7,8% para INPULSIS; OFEV 11,1% versus placebo 12,7% para INBUILD; OFEV 11,1% versus placebo 8,3% para SENSCIS) La epistaxis no seria fue el evento hemorrágico informado con mayor frecuencia. Los eventos hemorrágicos serios se produjeron con frecuencias bajas en los 2 grupos de tratamiento (OFEV 1,3% versus placebo 1,4% para INPULSIS; OFEV 0,9% versus placebo 1,5% para INBUILD; OFEV 1,4% versus placebo 0,7% para SENSCIS).

Los pacientes que tenían un riesgo conocido de sangrado, lo que incluye a los pacientes con una predisposición hereditaria al sangrado o los pacientes que estaban recibiendo una dosis completa de tratamiento anticoagulante, no fueron incluidos en los estudios clínicos. Por lo tanto, el tratamiento con OFEV en estos pacientes podrá implementarse

únicamente en el caso de que el beneficio previsto supere el potencial riesgo implicado. En el período posterior a la comercialización, se han observado eventos hemorrágicos serios y no serios, algunos de los cuales resultaron mortales.

Eventos tromboembólicos arteriales

Los pacientes con antecedentes recientes de infarto de miocardio o accidente cerebrovascular fueron excluidos de los estudios clínicos.

En los estudios clínicos, los eventos tromboembólicos arteriales fueron eventos infrecuentes (OFEV 2,5% versus placebo 0,7% para INPULSIS; OFEV 0,9% versus placebo 0,9% para INBUILD; OFEV 0,7% versus placebo 0,7% para SENSCIS). En los estudios INPULSIS, un porcentaje mayor de pacientes experimentó infartos de miocardio en el grupo de tratamiento con OFEV (1,6%) en comparación con el grupo placebo (0,5%), mientras que los eventos adversos que reflejan una cardiopatía isquémica estuvieron equilibrados entre el grupo tratado con OFEV y el grupo tratado con placebo. En los estudios INBUILD y SENSCIS, el infarto de miocardio se observó con frecuencia baja: OFEV 0,9% versus placebo 0,9% para INBUILD; OFEV 0% versus placebo 0,7% para SENSCIS.

Debe tenerse precaución al tratar pacientes con riesgo cardiovascular incrementado, lo que incluye arteriopatía coronaria conocida. Debe considerarse la interrupción del tratamiento en los pacientes que desarrollen signos o síntomas de isquemia aguda de miocardio.

Tromboembolia venosa

En los estudios clínicos, no se observó ningún riesgo mayor de tromboembolia venosa en los pacientes tratados con OFEV. Debido al mecanismo de acción de nintedanib, los pacientes podrían tener un mayor riesgo de padecer eventos tromboembólicos.

Perforaciones gastrointestinales

En los estudios clínicos, no se observó ningún riesgo mayor de perforación gastrointestinal en los pacientes tratados con OFEV. Debido al mecanismo de acción de nintedanib, los pacientes podrían tener un mayor riesgo de padecer eventos de perforación gastrointestinal. Se han informado casos de perforaciones gastrointestinales (algunos mortales) en el período posterior a la comercialización. Debe tenerse especial cuidado al tratar a pacientes con una cirugía abdominal previa, antecedentes recientes de perforación de un órgano hueco, antecedentes de úlcera péptica, enfermedad diverticular o que estén recibiendo tratamiento concomitante con corticosteroides o AINE. Por lo tanto, debe dejarse transcurrir un mínimo de 4 semanas luego de una cirugía mayor, lo que incluye una cirugía abdominal, antes de iniciar la administración de OFEV. El tratamiento con OFEV debe suspenderse definitivamente en los pacientes que desarrollen una perforación gastrointestinal.

Proteinuria de rango nefrótico

Después de la comercialización se consignaron muy pocos casos de proteinuria de rango nefrótico. Los hallazgos histológicos de los casos individuales fueron coherentes con microangiopatía glomerular con o sin trombos renales. Se observó reversión de los síntomas tras discontinuar la OFEV. Se debe considerar la interrupción del tratamiento en pacientes que desarrollen signos o síntomas de síndrome nefrótico.

Complicaciones de la cicatrización de las heridas

Sobre la base de su mecanismo de acción, nintedanib podría dificultar la cicatrización normal de las heridas. No se observó un aumento de la frecuencia de problemas de cicatrización de las heridas en los estudios clínicos. No se llevó a cabo ningún estudio específico en el que se investigara el efecto de nintedanib sobre la cicatrización de las heridas. Por lo tanto, el tratamiento con OFEV debe ser iniciado, o reanudado en el caso de haber sido suspendido por una intervención quirúrgica, tras la confirmación de una correcta cicatrización de las heridas sobre la base del criterio clínico.

Poblaciones especiales

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo, lactancia y fertilidad

Anticoncepción

Nintedanib puede causar daño fetal (véase la sección Toxicología). Debe advertirse a las mujeres con potencial reproductivo que eviten quedar embarazadas mientras reciben tratamiento con OFEV y que deben usar métodos anticonceptivos altamente eficaces al inicio, durante el tratamiento con OFEV y hasta cumplidos al menos 3 meses desde la última dosis de este fármaco. El nintedanib no afecta en gran medida la exposición plasmática del etinilestradiol ni del levonorgestrel (véase la sección Farmacocinética). La eficacia de los anticonceptivos hormonales orales puede verse comprometida por los vómitos y/o la diarrea u otros trastornos que afecten la absorción. Debe recomendarse a las mujeres que usan anticonceptivos hormonales orales y que experimenten estos trastornos que usen una alternativa anticonceptiva altamente eficaz.

Embarazo

No existe información sobre el uso de OFEV en las mujeres embarazadas; sin embargo, los estudios preclínicos en animales han confirmado la toxicidad para la reproducción con este fármaco (véase la sección Toxicología). Dado que nintedanib puede causar daño fetal también en los seres humanos, este fármaco no debe ser utilizado durante el embarazo (véase la sección Contraindicaciones), y deben realizarse pruebas de embarazo antes del inicio del tratamiento con OFEV y durante el tratamiento, según corresponda.

Se debe indicar a las pacientes que deben notificar a su médico o farmacéutico si quedaran embarazadas durante el tratamiento con OFEV.

Si la paciente quedara embarazada mientras está recibiendo OFEV, debe interrumpirse el tratamiento y la paciente deberá ser asesorada sobre el potencial riesgo para el feto.

Lactancia

No existe información sobre la eliminación de nintedanib y sus metabolitos en la leche humana.

Los estudios preclínicos indicaron que se segregaron pequeñas cantidades de nintedanib y sus metabolitos ($\leq 0,5\%$ de la dosis administrada) en la leche de las ratas en período de lactancia.

No se puede excluir la posibilidad de un riesgo para los neonatos/lactantes. Debe suspenderse la lactancia durante el tratamiento con OFEV.

Fertilidad

Sobre la base de las investigaciones preclínicas, no existe evidencia de que este fármaco afecte la fertilidad masculina. A partir de los estudios de toxicidad de administración crónica y subcrónica, no existe evidencia de que la fertilidad en las ratas hembras se vea afectada en un nivel de exposición sistémica comparable al observado con la dosis recomendada máxima en los seres humanos (MRHD), de 150 mg dos veces al día.

Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y operar maquinaria

No se han llevado a cabo estudios de los efectos de este fármaco sobre la capacidad para conducir vehículos y operar maquinaria.

Debe indicarse a los pacientes que deben tener precaución al conducir vehículos u operar maquinaria durante el tratamiento con OFEV.

Excipientes

Lecitina de soja (E322). OFEV® contiene lecitina de soja. Si usted es alérgico al maní o a la soja, no utilice este medicamento.

Finalmente, la Sala recomienda ajustar el inserto y la información para prescribir al presente concepto.

3.1.9.10 **GLYXAMBI® 10 mg/5 mg**
GLYXAMBI® 25mg / 5mg

Expediente : 20126285 / 20108712
Radicado : 20231245168 / 20231204858
Fecha : 15/09/2023 / 02/08/2023
Interesado : Boehringer Ingelheim International GmbH

Composición: Cada tableta contiene empagliflozina 10 mg y linagliptina 5 mg
Cada tableta contiene empagliflozina 25 mg y linagliptina 5 mg

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones:

GLYXAMBI® está indicado como tratamiento complementario de un régimen de dieta y ejercicio físico para mejorar el control glucémico en los adultos con diabetes mellitus tipo 2 que requieren empagliflozina y linagliptina y que no han respondido a Metformina.

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

- Modificación de dosificación / posología
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Información para prescribir V_18 del 29 de julio de 2022, allegado mediante radicado No. 20231245168
- Inserto No. 2022JUL29_ V18, allegado mediante radicado No. 20231245168

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20231245168 se solicita evaluación y aprobación de modificación de dosificación / posología, precauciones y advertencias, reacciones adversas e interacciones, inserto 2022JUL29_ V18 e información para prescribir V_18 del 29 de julio de 2022, para la asociación empagliflozina más linagliptina tabletas de 10 mg más 5 mg y 25 mg más 5 mg (Glyxambi®).

La Sala considera que las modificaciones solicitadas corresponden a actualizaciones de la información farmacológica y recomienda aprobarlas, con la siguiente información:

Nueva dosificación:

La dosis inicial recomendada es GLYXAMBI® 10 mg/5 mg (empagliflozina 10 mg/linagliptina 5 mg) una vez al día. En los pacientes que toleran un régimen de GLYXAMBI® 10 mg/5 mg una vez al día y requieren un control glucémico adicional, la dosis puede incrementarse a GLYXAMBI® 25 mg/5 mg (empagliflozina 25 mg/linagliptina 5 mg) una vez al día. GLYXAMBI® puede tomarse con las comidas o alejado de ellas, en cualquier momento del día.

Pacientes con insuficiencia renal

El uso de GLYXAMBI® no está recomendado en pacientes con valores de TFG_e (Tasa de Filtración Glomerular estimada) <60 ml/min/1,73 m². (Ver Advertencias y precauciones especiales).

Pacientes con insuficiencia hepática

No se recomienda ningún ajuste de dosis para los pacientes con insuficiencia hepática.

Pacientes de edad avanzada

No se recomienda ningún ajuste de la posología en función de la edad.

Población pediátrica

La seguridad y eficacia de GLYXAMBI® en niños menores de 18 años no han sido establecidas. No se recomienda el uso de GLYXAMBI® en pacientes menores de 18 años.

Tratamiento combinado

Cuando GLYXAMBI® se usa en combinación con una sulfonilurea o con insulina, puede considerarse el uso de una dosis menor de la sulfonilurea o de la insulina para reducir el riesgo de que se produzca un cuadro de hipoglucemia.

Dosis omitidas

Si el paciente omite una dosis, deberá tomarla tan pronto como lo recuerde. No se debe duplicar la dosis el mismo día.

Nuevas precauciones y advertencias:

GLYXAMBI® no debe ser utilizado en pacientes con diabetes tipo 1.

Posibilidad de riesgo de amputación no traumática de miembros inferiores.

Se ha observado un incremento en los casos de amputación de miembros inferiores principalmente de los dedos de los pies en ensayos clínicos a largo plazo con otro inhibidor de SGLT2. Se desconoce si esto constituye un efecto de clase. Al igual que para todos los pacientes diabéticos, es importante aconsejar a los pacientes acerca del cuidado rutinario preventivo de los pies.

Cetoacidosis diabética

Se han informado casos de cetoacidosis diabética (CAD), una afección seria potencialmente mortal que requiere hospitalización urgente, en pacientes tratados con empagliflozina, incluidos casos mortales.

El riesgo de cetoacidosis diabética en pacientes tratados con inhibidores de SGLT2 debe considerarse ante la presencia de sintomatología inespecífica, como náuseas, vómitos, dolor abdominal, anorexia, sed excesiva, disnea, confusión, o cansancio o somnolencia inusual, incluso con niveles de glucemia menores de 250 mg/dl.

Los factores que deben tenerse en cuenta al inicio y durante el tratamiento con un inhibidor de SGLT2, comprenden situaciones que pueden predisponer a la presentación de cetoacidosis diabética, como deshidratación severa, dieta muy baja en carbohidratos, reducción de peso, infecciones, cirugía, vómitos, desordenes pancreáticos que sugieran deficiencia de insulina, mal control de diabetes, abuso de alcohol y pacientes con antecedentes de cetoacidosis; por lo cual estas situaciones deben tenerse en cuenta al prescribir un tratamiento con un inhibidor de SGLT2.

Si se sospecha el diagnóstico de cetoacidosis se debe suspender el tratamiento y realizar la determinación de cuerpos cetónicos.

Los pacientes que hayan tenido cetoacidosis durante el tratamiento con inhibidores de SGLT2 no deben reiniciar el tratamiento, a no ser que otros factores hayan sido claramente los precipitantes de la cetoacidosis y éstos se hayan resuelto.

En caso de pacientes hospitalizados por cirugía mayor o enfermedad médica grave, el tratamiento con inhibidores de SGLT2 debe interrumpirse hasta que se resuelva la situación. Estos medicamentos se encuentran exclusivamente indicados para el tratamiento de la Diabetes mellitus tipo 2.

**Fascitis necrotizante del perineo (gangrena de Fournier)
Riesgo de urosepsis, pielonefritis y gangrena de Fournier (fascitis necrotizante genital, perineal y perianal).**

Se han informado casos posteriores a la comercialización de fascitis necrotizante del perineo (también denominada “gangrena de Fournier”), en hombres y mujeres con diabetes melitus tratados con inhibidores del SGLT2, como por ejemplo empagliflozina. Es una infección necrotizante rara pero seria y puede ser letal. Los casos serios han evolucionado con internación, intervenciones quirúrgicas múltiples y muerte.

Se debe descartar el diagnóstico de fascitis necrotizante en pacientes tratados con GLYXAMBI que refieran dolor o molestias, eritema e inflamación en la zona genital o del perineo, fiebre, malestar general. En caso de que se sospeche dicho diagnóstico, la administración de GLYXAMBI se debe discontinuar y se debe instituir un tratamiento de inmediato (incluso antibióticos de amplio espectro e intervención quirúrgica).

Hipoglucemia

En estudios clínicos de linagliptina o empagliflozina administrada como parte de un tratamiento combinado junto con agentes que no tienen como efecto conocido la hipoglucemia (por ej. metformina, tiazolidinedionas), las tasas de hipoglucemia informadas con linagliptina o empagliflozina fueron similares a las observadas en los pacientes que recibieron placebo.

Se recomienda precaución cuando GLYXAMBI® se utiliza en combinación con una sulfonilurea o con insulina. Puede considerarse una reducción de la dosis de la sulfonilurea o de la insulina.

Pancreatitis

Se han observado cuadros de pancreatitis aguda en pacientes que tomaban linagliptina. Ante la sospecha de una posible pancreatitis, debe interrumpirse la administración de GLYXAMBI®.

Uso en pacientes con insuficiencia renal

El uso de GLYXAMBI® no está recomendado en pacientes con TFGe <60 ml/min/1,73 m².

Monitoreo de la función renal

Debido a su mecanismo de acción, la eficacia de la empagliflozina es dependiente de la función renal. Por lo tanto, se recomienda evaluar la función renal antes de iniciar el tratamiento con GLYXAMBI® y también a intervalos periódicos durante el tratamiento, es decir, como mínimo una vez al año.

Uso en pacientes con riesgo de depleción de volumen

Con base en el mecanismo de acción de los inhibidores de la SGLT-2, la diuresis osmótica que acompaña a la glucosuria terapéutica puede conducir a un ligero descenso de la presión arterial. Por lo tanto, debe tenerse precaución en los pacientes en los cuales un descenso en la presión arterial inducido por la empagliflozina podría suponer un riesgo, como pacientes con enfermedad cardiovascular conocida, pacientes en tratamiento con antihipertensivos con antecedentes de hipotensión o pacientes de 75 años o más.

En el caso de patologías que pueden conducir a una pérdida de líquidos (p. ej., enfermedad gastrointestinal), se recomienda un monitoreo cuidadoso del estado del volumen (p. ej., examen físico, mediciones de presión arterial, pruebas de laboratorio, incluyendo nivel de hematocrito) y de los electrolitos en los pacientes que reciben empagliflozina. Debe considerarse la interrupción temporal del tratamiento con GLYXAMBI® hasta que se corrija la pérdida de líquidos.

Infecciones de las vías urinarias

En los ensayos agrupados, doble ciego, comparativos con placebo, de 18 y 24 semanas de duración, la frecuencia general de infección de las vías urinarias informada como evento adverso fue similar en los pacientes tratados con empagliflozina 25 mg y placebo, y más alta en los pacientes tratados con empagliflozina 10 mg. Se han informado casos durante la poscomercialización de complicaciones en infecciones de las vías urinarias, incluidas la pielonefritis y la urosepsis, en los pacientes tratados con empagliflozina. Debe considerarse la interrupción temporal del tratamiento con GLYXAMBI® en los pacientes con complicaciones en infecciones de las vías urinarias.

Penfigoide ampolloso

Se ha observado penfigoide ampolloso en pacientes que toman linagliptina. Si se sospecha de penfigoide ampolloso, el tratamiento con GLYXAMBI® debe interrumpirse.

Pacientes de edad avanzada

Los pacientes de 75 años o más pueden tener un riesgo incrementado de depleción de volumen; por lo tanto, GLYXAMBI® debe prescribirse con precaución en estos pacientes.

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo, lactancia y fertilidad

Embarazo

Los datos sobre el uso de empagliflozina y linagliptina en mujeres embarazadas son limitados. Los estudios preclínicos no indican efectos nocivos directos ni indirectos en lo que se refiere a la toxicidad para la reproducción. Como medida de precaución, se recomienda evitar el uso de GLYXAMBI® durante el embarazo a menos que sea claramente necesario.

Lactancia

No existen datos sobre la excreción de la empagliflozina y de la linagliptina en la leche materna en los seres humanos.

Los datos preclínicos disponibles obtenidos en animales han mostrado la excreción de la empagliflozina y la linagliptina en la leche. No se puede excluir un riesgo para los neonatos/lactantes humanos. Se recomienda interrumpir la lactancia durante el tratamiento con GLYXAMBI®.

Fertilidad

No se han llevado a cabo estudios acerca del efecto de GLYXAMBI® o sus componentes individuales sobre la fertilidad en los seres humanos.

Los estudios preclínicos realizados con empagliflozina sola y con linagliptina sola no indicaron efectos nocivos directos ni indirectos sobre la fertilidad.

Capacidad para conducir vehículos y operar maquinaria

No se han llevado a cabo estudios en torno a los efectos de este producto sobre la capacidad para conducir vehículos y operar maquinaria.

Nuevas reacciones adversas:

Un total de 2173 pacientes con diabetes tipo 2 fueron tratados en el marco de estudios clínicos para evaluar la seguridad de GLYXAMBI®, de los cuales 1005 fueron tratados con GLYXAMBI®. En los estudios clínicos, los pacientes recibieron tratamiento durante un período máximo de 24 o 52 semanas.

La reacción adversa al fármaco producida con mayor frecuencia fue la infección de las vías urinarias (ver la descripción de las reacciones adversas seleccionadas).

En general, el perfil de seguridad de GLYXAMBI® fue similar a los perfiles de seguridad de los componentes individuales (empagliflozina y linagliptina).

Las reacciones adversas que se presentan en la Tabla 1 listadas por clasificación por sistema y órgano están basadas en los perfiles de seguridad de la monoterapia de empagliflozina y linagliptina, y también se informaron en estudios clínicos realizados con GLYXAMBI® y en la vigilancia posterior a su comercialización, o se identificaron reacciones adversas adicionales con GLYXAMBI® en comparación con los componentes individuales.

Tabla 1 Reacciones adversas informadas en pacientes que tomaban empagliflozina o linagliptina como monoterapia

	<u>Empagliflozina y linagliptina</u>
<u>Clasificación por sistema y órgano</u>	<u>Reacciones adversas</u>
Infecciones e infestaciones	Moniliasis vaginal, vulvovaginitis, balanitis y otras infecciones genitales^{1,2} Infección de las vías urinarias^{1,2} (incluidas la pielonefritis y la urosepsis)⁵ [14] Fascitis necrotizante del periné (gangrena de Fournier) [13] Nasofaringitis³
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad³ Angioedema^{4,5} Urticaria^{4,5}
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipoglucemia (cuando se usa con una sulfonilurea o con insulina)² Cetoacidosis⁵
Trastornos renales y urinarios	Aumento de la micción^{1,2} Disuria¹
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos³
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Exantema^{4,5} Prurito¹ Penfigoide ampolloso^{4,a}
Trastornos gastrointestinales	Estreñimiento [41] Pancreatitis³ Ulceración bucal⁴
Trastornos vasculares	Depleción de volumen^{1,2}
Trastornos generales y en la zona de administración	Sed¹
Parámetros de laboratorio	Disminución de la tasa de filtración glomerular^{1,2} Aumento de la creatinina en sangre^{1,2} Aumento de la lipasa^{3,6} Aumento de la amilasa^{3,b}[42] Aumento del hematocrito^{1,7} Aumento de los lípidos en suero^{1,7}
¹ Derivado de la experiencia en relación con la empagliflozina. ² Ver las subsecciones siguientes para obtener información adicional. ³ Derivado de la experiencia en relación con la linagliptina. ⁴ Derivado de la experiencia posterior a la comercialización correspondiente a la linagliptina. ⁵ Derivado de la experiencia posterior a la comercialización correspondiente a la empagliflozina. ⁶ Sobre la base de las elevaciones de lipasa >3 veces el límite normal superior observado en los ensayos clínicos. ⁷ Ver la sección Estudios clínicos para obtener información adicional. ^a En el estudio CARMELINA (ver la sección Estudios Clínicos), se informó penfigoide ampolloso en el 0,2% de los pacientes tratados con linagliptina y en ningún paciente tratado con placebo ^b En el estudio CAROLINA (ver la sección Estudios Clínicos), se informó aumento de la amilasa >3 veces el límite normal superior en el 0,99 % de los pacientes tratados con linagliptina y en el 0,54 % de los pacientes tratados con glimepirida.	

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

183

Acta No. 03 de 2025 SEMPB Segunda parte
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Las frecuencias que se indican a continuación se calcularon para las reacciones adversas independientemente de la causalidad.

Hipoglucemia

En estudios clínicos combinados de GLYXAMBI® en pacientes con diabetes tipo 2 y control glucémico inadecuado con tratamiento de base con metformina, la incidencia de eventos confirmados de hipoglucemia fue baja (<1,5%; para conocer los eventos clínicos confirmados por estudio ver la Tabla 2).

Un paciente al que se le administraba GLYXAMBI® experimentó un evento de hipoglucemia grave confirmado (definido por el investigador) en los estudios con control activo o con placebo, y ninguno requirió asistencia.

Tabla 2 Eventos de hipoglucemia confirmados - Glyxambi 10 mg/5 mg y Glyxambi 25 mg/5 mg

	Estudio 1275.1 (Agregado a metformina)				
	Glyxambi® 10 mg/5 mg	Glyxambi® 25 mg/5 mg	Empagliflozina 10 mg	Empagliflozina 25 mg	Linagliptina 5 mg
Cantidad de pacientes analizados, N	136 (100,0)	137 (100,0)	141 (100,0)	141 (100,0)	132 (100,0)
Pacientes con criterio de valoración, N (%)	3 (2,2)	5 (3,6)	2 (1,4)	5 (3,5)	3 (2,3)
	Estudio 1275.1 (sin tratamiento previo)				
	Glyxambi® 10 mg/5 mg	Glyxambi® 25 mg/5 mg	Empagliflozina 10 mg	Empagliflozina 25 mg	Linagliptina 5 mg
Cantidad de pacientes analizados, N	136 (100,0)	136 (100,0)	135 (100,0)	135 (100,0)	135 (100,0)
Pacientes con criterio de valoración, N (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (3,0)	1 (0,7)	1 (0,7)
	Estudio 1275.9 (Agregado a metformina + linagliptina 5 mg)				
	Empagliflozina 10 mg	Empagliflozina 25 mg	Placebo		
Cantidad de pacientes analizados, N	112 (100,0)	110 (100,0)	110 (100,0)		
Pacientes con criterio de valoración, N (%)	0 (0,0)	3 (2,7)	1 (0,9)		
	Estudio 1275.10 (Agregado a metformina + empagliflozina)				
	Metformina + empagliflozina 10 mg		Metformina + empagliflozina 25 mg		
	Linagliptina 5 mg	Placebo	Linagliptina 5	Placebo	
Cantidad de pacientes analizados, N	126 (100,0)	128 (100,0)	112 (100,0)	112 (100,0)	

Pacientes con criterio de valoración, N (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (2,7)
---	---------	---------	---------	---------

Hipoglucemia con empagliflozina

La frecuencia de hipoglucemia dependió del tratamiento de base utilizado en los respectivos estudios y fue similar para empagliflozina y para el placebo como monoterapia, como tratamiento agregado a un régimen de metformina [10] y como tratamiento agregado a un régimen de pioglitazona +/- metformina [44]. La frecuencia de pacientes con hipoglucemia fue mayor en los pacientes tratados con empagliflozina en comparación con aquellos tratados con placebo cuando se administró como tratamiento agregado a un régimen de metformina más una sulfonilurea, y como tratamiento agregado a un régimen de insulina +/- metformina y +/-sulfonilurea.

Hipoglucemia grave con empagliflozina (eventos que requieren asistencia)

La frecuencia de pacientes con eventos de hipoglucemia grave fue baja (<1 %) y similar para la empagliflozina y para el placebo como monoterapia, como tratamiento agregado a un régimen de metformina +/- sulfonilurea y como tratamiento agregado a un régimen de pioglitazona +/- metformina.

La frecuencia de pacientes con eventos de hipoglucemia grave fue mayor en los pacientes tratados con empagliflozina en comparación con aquellos tratados con placebo cuando se administró como tratamiento agregado a un régimen de insulina +/-metformina y +/-sulfonilurea.

Hipoglucemia con linagliptina

El evento adverso informado con mayor frecuencia en los estudios clínicos con linagliptina fue la hipoglucemia, el cual se observó en el contexto de la combinación triple de linagliptina más metformina más sulfonilurea (22,9% vs. 14,8% en el caso del placebo). Los eventos de hipoglucemia en los estudios comparativos con placebo (10,9%; N = 471) fueron leves (80%; N = 384), moderados (16,6%; N = 78) o graves (1,9%; N = 9) en intensidad.

Infección de las vías urinarias

En los estudios clínicos realizados con GLYXAMBI®, la frecuencia de eventos adversos de infección de las vías urinarias (GLYXAMBI® 25 mg/5 mg: 9,2%; GLYXAMBI® 10 mg/5 mg: 8,8%) fue similar a la de los eventos reportados en estudios clínicos con empagliflozina.

En los estudios con empagliflozina, la frecuencia general de eventos adversos de infección de las vías urinarias fue similar en los pacientes tratados con empagliflozina 25 mg y en los tratados con placebo (7,0% y 7,2%), y más alta en los pacientes tratados con empagliflozina 10 mg (8,8%). La intensidad de las infecciones de las vías urinarias observada con este fármaco fue similar a la observada con placebo, con informes de cuadros de intensidad leve, moderada y grave. Los eventos de infecciones urinarias se informaron con mayor frecuencia en relación con la empagliflozina, en comparación con el placebo, en pacientes de sexo femenino, pero no así en los pacientes de sexo masculino.

Moniliasis vaginal, vulvovaginitis, balanitis y otras infecciones genitales

En los estudios clínicos realizados con GLYXAMBI®, la frecuencia de eventos adversos de infección genital (GLYXAMBI® 25 mg/5 mg: 3,1%; GLYXAMBI® 10 mg/5 mg: 3,5%) fue similar a la informada en los estudios clínicos con empagliflozina.

En los estudios de empagliflozina, los casos de moniliasis vaginal, vulvovaginitis, balanitis y otras infecciones genitales se informaron con mayor frecuencia con empagliflozina 10 mg (4,0%) y con empagliflozina 25 mg (3,9%) que con placebo (1,0%), y se informaron con una frecuencia mayor con empagliflozina que con el placebo en pacientes de sexo femenino, diferencia esta que fue menos pronunciada en los pacientes de sexo masculino. Las infecciones genitales fueron de intensidad leve y moderada, y en ninguno de los casos fueron de intensidad grave.

Aumento de la micción

En los estudios clínicos realizados con GLYXAMBI®, la frecuencia de eventos adversos de aumento de la micción (GLYXAMBI® 25 mg/5 mg: 1,7%; GLYXAMBI® 10 mg/5 mg: 0,8%) fue similar a la informada en estudios clínicos con empagliflozina.

Tal como era esperado por su mecanismo de acción, en los estudios clínicos con empagliflozina se observó un aumento de la micción (según lo evaluado por la búsqueda por TP (término preferente), que incluye polaquiuria, poliuria y nicturia) con mayor frecuencia en los pacientes tratados con empagliflozina 10 mg (3,5%) y en aquellos tratados con empagliflozina 25 mg (3,3%) en comparación con aquellos que recibieron placebo (1,4%). El aumento de la micción fue principalmente de intensidad leve o moderada. La frecuencia de la nicturia informada fue similar entre el placebo y la empagliflozina (<1%).

Depleción de volumen

En los estudios clínicos realizados con GLYXAMBI®, la frecuencia de eventos adversos de depleción de volumen (GLYXAMBI® 25 mg/5 mg: 0,6%; GLYXAMBI® 10 mg/5 mg: 0,5%) fue similar a las reportadas en estudios clínicos con empagliflozina.

En los estudios clínicos de empagliflozina, la frecuencia general de eventos adversos de pacientes con depleción de volumen fue similar a la observada con el placebo (placebo, 0,3%; empagliflozina 10 mg, 0,6%, y empagliflozina 25 mg, 0,4%). El efecto de la empagliflozina sobre la excreción urinaria de la glucosa está asociado con un mecanismo de diuresis osmótica, el cual podría afectar la hidratación en los pacientes de 75 años o más. En los pacientes de ≥ 75 años, la frecuencia de pacientes con eventos de depleción de volumen fue similar para empagliflozina 10 mg (2,3%) en comparación con el placebo (2,1%), pero resultó incrementada en el caso de empagliflozina 25 mg (4,3%).

Aumento de la creatinina en sangre y disminución de la tasa de filtración glomerular

En los estudios clínicos realizados con GLYXAMBI®, la frecuencia de pacientes con aumento de la creatinina en sangre (GLYXAMBI® 25 mg/5 mg: 0,4%; GLYXAMBI® 10 mg/5 mg: 0%) y disminución de la tasa de filtración glomerular (GLYXAMBI® 25 mg/5 mg: 0,4%;

GLYXAMBI® 10 mg/5 mg: 0,6%) fue similar a la informada en estudios clínicos con empagliflozina.

En los estudios clínicos con empagliflozina, la frecuencia general de pacientes con aumento de la creatinina en sangre y disminución de la tasa de filtración glomerular fue similar entre empagliflozina y placebo (aumento de la creatinina en sangre: empagliflozina 10 mg 0,6%, empagliflozina 25 mg 0,1%, placebo 0,5%; disminución de la tasa de filtración glomerular: empagliflozina 10 mg 0,1%, empagliflozina 25 mg 0%, placebo 0,3%).

En los estudios doble ciego, comparativos con placebo de hasta 76 semanas de duración, se observaron aumentos transitorios iniciales en los niveles de creatinina (cambio medio del nivel basal luego de 12 semanas: empagliflozina 10 mg 0,02 mg/dl, empagliflozina 25 mg 0,01 mg/dl) y disminuciones transitorias iniciales en las tasas de filtración glomerular estimadas (cambio medio del nivel basal luego de 12 semanas: empagliflozina 10 mg -1,34 ml/min/1,73 m², empagliflozina 25 mg -1,37 ml/min/1,73 m²). Estos cambios, en general, fueron reversibles durante el tratamiento continuo o luego de la interrupción del fármaco.

Nuevas interacciones:

No se han observado interacciones entre los dos componentes de esta combinación a dosis fija en los estudios clínicos realizados.

No se han llevado a cabo estudios de interacción medicamentosa con GLYXAMBI® y otros medicamentos; sin embargo, estos estudios se han realizado con los principios activos en forma individual.

No se observaron interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas cuando la empagliflozina o la linagliptina se coadministró junto con otros medicamentos de uso común. Sobre la base de resultados obtenidos de los estudios de farmacocinética, no se recomienda ningún ajuste de la dosis de GLYXAMBI® cuando este medicamento se coadministra con medicamentos comúnmente prescritos, con excepción de los mencionados a continuación.

Insulina y sulfonilureas

La insulina y las sulfonilureas pueden aumentar el riesgo de hipoglucemia. Por lo tanto, puede suceder que se requiera una dosis menor de insulina o sulfonilureas para reducir el riesgo de hipoglucemia cuando se usa en combinación con GLYXAMBI®.

Diuréticos

El efecto de la empagliflozina puede sumarse al efecto diurético de los diuréticos tiazídicos y los del asa y puede incrementar el riesgo de deshidratación e hipotensión.

Ensayo de interferencia con 1,5-anhidroglucitol (1,5-AG)

No se recomienda el monitoreo del control glucémico con el ensayo de 1,5-AG, ya que las medidas del 1,5-AG no son fiables en la evaluación del control glucémico de pacientes que toman inhibidores de la SGLT2. Utilizar métodos alternativos para monitorear el control glucémico.

Litio

El uso concomitante de inhibidores de SGLT2, con inclusión de empagliflozina, con litio puede provocar un descenso de los niveles de litio en sangre, producido por un aumento de la eliminación renal del litio. Por lo tanto, se debe realizar un monitoreo más frecuente de la concentración sérica de litio al iniciar tratamiento con empagliflozina o tras un cambio en la dosis. Se debe indicar al paciente que consulte con el médico que prescribe litio para que este realice un monitoreo de la concentración sérica de litio.

Inhibidores e inductores de la UGT

La empagliflozina es metabolizada principalmente a través de las uridina 5' difosfoglucuronosiltransferasas (UGT); sin embargo, no es de esperar un efecto clínicamente relevante de los inhibidores de la UGT sobre la empagliflozina.

No se ha estudiado el efecto de inducción de la UGT sobre la empagliflozina. Debe evitarse la administración concomitante de inductores conocidos de las enzimas UGT debido al riesgo de que disminuya la eficacia de la empagliflozina.

Inductores de P-gp o isoenzimas CYP3A4

La coadministración de rifampicina disminuyó la exposición de la linagliptina en un 40%, lo que sugiere que la eficacia de la linagliptina puede reducirse cuando se la administra en combinación con un inductor potente de la glicoproteína P (P-gp) o de la isoenzima del citocromo P450 (CYP) CYP3A4, especialmente si estos son administrados a largo plazo (ver sección Propiedades farmacológicas). La coadministración con otros inductores potentes de la P-gp y la CYP3A4, tales como la carbamazepina, el fenobarbital y la fenitoína, no ha sido estudiada.

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto No. 2022JUL29_V18 y la información para prescribir V_18 del 29 de julio de 2022, allegado mediante radicado No. 20231245168

3.1.9.11 DOLOFF® 5-325 TABLETAS DOLOFF® 7,5-325 TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20082896
20087738
Radicado : 20231102043 / 20241198815
20231102207 / 20241197775
Fecha : 06/08/2024
05/08/2024
Interesado : LABORATORIOS LEGRAND S.A.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene acetaminofén granulado dc 90% (acetaminofén 90% y excipientes (almidón pregelatinizado, Povidona k-30 y ácido esteárico 10%) 325.00000 mg, hidrocodona Bitartrato 5.00000 mg.

Cada tableta recubierta. Contiene acetaminofén granulado dc 90% equivalente acetaminofén base 325.00000 mg, hidrocodona Bitartrato hidrato 7.50000 mg

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Las tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén se indican para el alivio de dolor moderado hasta moderadamente severo.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, respuesta al Auto No. 2024007468 emitido mediante Acta No. 03 de 2024 SEM numeral 3.1.9.10, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / posología
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto Versión 6, allegado mediante radicado No. 20231102043, 20241197775

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicados 20231102043 / 20241198815 / 20231102207 / 20241197775 se presenta respuesta al Auto No. 2024007468 emitido con base concepto del Acta No. 03 de 2024 SEM numeral 3.1.9.10 para la asociación acetaminofén + hidrocodona (325+5 mg / 325+7,5 mg) tabletas (Doloff®).

En la respuesta el interesado manifiesta acogerse a los conceptos de la Sala, presenta nuevas indicaciones y posología acordes con lo conceptuado, pero no allega la versión actualizada de la información para prescribir anunciada en su respuesta.

La Sala recomienda aprobar las modificaciones para el producto de la referencia con la siguiente información:

Nuevas indicaciones:

- Alivio del dolor agudo de intensidad moderada a severa.
- Alivio de agudizaciones de dolor crónico de intensidad de moderada a severa, como tratamiento a corto plazo.

Nueva dosificación:

Doloff® tabletas, es un medicamento para administración en Adultos.

Los opioides deben iniciarse a la dosis más baja posible para lograr una analgesia aceptable según los objetivos del médico tratante y estado del paciente, las prescripciones ≤ 7 días de duración son eficaces, evaluando respuesta del alivio del dolor.

La dosis usual recomendada es de 1 tableta vía oral cada 6 horas, el médico tratante debe evaluar respuesta del alivio del dolor.

El médico tratante debe realizar una evaluación temprana de riesgo de adicción, de la titulación y se debe monitorear efectos adversos que proporcionen estrategias para mitigar riesgos de dependencia/ adicción.

Nuevas contraindicaciones:

No debe administrarse si hay antecedentes o sospecha de reacciones alérgicas o de hipersensibilidad al Bitartrato de Hidrocodona y/o Acetaminofén o a otros derivados opioides, o a alguno de los componentes de la formulación. Los pacientes que conocen como hipersensibles a otros opioides pueden exhibir sensibilidad cruzada a la Hidrocodona.

No debe administrarse si existe sospecha o diagnóstico de Hipotensión (Presión arterial baja).

No se dispone de estudios adecuados durante el embarazo y la lactancia por lo cual no se recomienda; su uso en estas circunstancias será bajo el criterio médico y solo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial.

Acetaminofén + Bitartrato de Hidrocodona está contraindicado para pacientes con depresión respiratoria grave, asma bronquial aguda o significativa, obstrucción gastrointestinal y reacciones anafilácticas

Evite los opioides en pacientes con trastornos respiratorios del sueño de moderados a graves.

Nuevas precauciones y advertencias:

Precauciones

Pacientes con hipersensibilidad a otros opioides podrían igualmente presentar hipersensibilidad cruzada con la hidrocodona. Al igual que ocurre con cualquier agente analgésico narcótico, deberá utilizarse con precaución en ancianos o pacientes debilitados y aquellos con impedimento severo de la función hepática o renal, hipotiroidismo, enfermedad de Addison, hipertrofia prostática o constricción uretral. Deben seguirse las precauciones recomendadas y la posibilidad de depresión respiratoria debe tenerse presente.

La hidrocodona suprime el reflejo de la tos; como con todos los narcóticos, debería tenerse precaución en postoperatorios y en pacientes con enfermedad pulmonar. Se

recomienda advertir a los pacientes / cuidadores que si el paciente es alérgico a cualquiera de sus ingredientes o si desarrolla signos de alergia tales como sarpullido o dificultad para respirar, se debe suspender el tratamiento y acudir de manera inmediata al médico. La hidrocodona, como todos los narcóticos, puede impedir la capacidad mental y/o física requerida para el desempeño de tareas potencialmente peligrosas tales como conducir un auto u operar máquinas; se debe advertir a los pacientes en caso de realizar alguna de estas actividades.

El consumo de alcohol y otros depresores del SNC pueden producir una depresión del SNC adictiva, cuando se combinan con este producto, por lo cual debe evitarse la combinación de estas sustancias. Hidrocodona puede generar hábito. Los pacientes deberían tomar el medicamento solamente por el período prescrito, en las cantidades prescritas, y no de forma más frecuente a la ordenada.

En pacientes con enfermedad renal o hepática severa, los efectos de la terapia deben monitorearse con pruebas en serie de control de la función renal y/o hepática.

Los pacientes que reciben otros analgésicos narcóticos, antihistamínicos, anti psicóticos, agentes ansiolíticos u otros depresores del SNC (incluyendo alcohol) de forma concomitante con la hidrocodona, pueden exhibir una depresión del SNC adictiva. Cuando se contempla terapia combinada, la dosis de uno o ambos agentes deben reducirse. El uso de inhibidores de la mao o antidepresivos tricíclicos con preparaciones de hidrocodona puede incrementar el efecto del antidepresivo de la hidrocodona.

El acetaminofén puede producir resultados de ensayos falsos positivos para el ácido 5-hidroxiindolacético urinario.

Carcinogénesis, mutagénesis, impedimento de la fertilidad - no se ha llevado a cabo ningún estudio adecuado en animales para determinar si la hidrocodona o el acetaminofén tienen potencial algún potencial para carcinogénesis, mutagénesis, o impedimento de la fertilidad. Bebés que nacieron de madres que habían tomado opioides regularmente antes del parto serán físicamente dependientes. Los signos de abstinencia incluyen irritabilidad y llanto excesivo, temblores, reflejos hiperactivos, tasa respiratoria incrementada, heces incrementadas, estornudos, bostezos, vómito y fiebre. La intensidad del síndrome no siempre se correlaciona con la duración del uso o dosis de opioide materno. No hay un consenso sobre el mejor método de manejo de la abstinencia. Como con todos los narcóticos, la administración de este producto a la madre poco antes del parto puede resultar en algún grado de depresión respiratoria en el neonato, especialmente si se utilizan dosis altas. La seguridad y efectividad en la población pediátrica no se ha establecido.

Uso geriátrico:

Estudios clínicos de las tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén no incluyeron suficientes sujetos con edad de 65 y mayores para determinar si responden de forma diferente a los sujetos más jóvenes. Otra experiencia clínica reportada no identificó diferencias en las respuestas entre los pacientes ancianos y más jóvenes. En general, la

selección de dosis para un paciente anciano debería ser cautelosa, usualmente comenzando en el extremo bajo del rango de dosificación, reflejando la mayor frecuencia de función hepática, renal o cardiaca disminuida, y de enfermedad concomitante u otra terapia con medicamentos.

La hidrocodona y los principales metabolitos del acetaminofén se excretan sustancialmente por el riñón. Así que el riesgo de reacciones tóxicas puede ser mayor en pacientes con función renal impedida debido a la acumulación del compuesto original y/o sus metabolitos en el plasma. Debido a que es más probable que los pacientes ancianos presenten función renal disminuida, debería tenerse cuidado en la selección de dosis y sería útil monitorear la función renal. La hidrocodona puede causar confusión y sobre sedación en los ancianos; en los pacientes ancianos generalmente debería iniciarse con dosis bajas de tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén con monitorización continua.

Advertencias:

El acetaminofén se ha asociado con casos de falla hepática aguda, algunas veces resultando en trasplante de hígado y muerte. La mayoría de los casos de daño hepático se asocian con el uso de acetaminofén en dosis que exceden los 4000 mg por día, y frecuentemente involucran más de un producto que contiene acetaminofén. La ingesta excesiva de acetaminofén puede ser intencional para auto infligirse daño o no intencional a medida que los pacientes intentan obtener mayor alivio del dolor o sin conocimiento toman otros productos que contienen acetaminofén. El riesgo de falla hepática aguda es mayor en individuos con enfermedad hepática subyacente y en individuos que ingieren alcohol mientras toman acetaminofén. Se recomienda instruir a los pacientes a buscar acetaminofén o apap o paracetamol en las etiquetas de los empaques y no utilizar más de un producto que contenga acetaminofén. Se debe recomendar a los pacientes buscar atención médica inmediatamente después de la ingesta de más de 4000 mg de acetaminofén por día, aún si se sienten bien. Se han presentado informes post mercadeo de hipersensibilidad y anafilaxis asociados con el uso de acetaminofén. Señales críticas incluyen inflamación de la cara, boca y garganta, dificultad respiratoria, urticaria, rash, prurito y vómito. Se debe indicar al paciente que las tabletas de hidrocodona y acetaminofén deberán ser inmediatamente suspendidas y deberá buscar cuidado médico si experimenta alguno de estos síntomas.

La ingesta de dosis altas o pacientes sensibles, la hidrocodona puede producir depresión respiratoria relacionada con la dosis por la acción directa sobre el tallo cerebral centro respiratorio del cuerpo. La hidrocodona también puede afectar el centro que controla el ritmo respiratorio, y puede producir respiración irregular y periódica.

Los efectos depresores respiratorios de los narcóticos y su capacidad para elevar la presión del fluido cerebroespinal pueden aumentarse marcadamente en presencia del daño craneano, otras lesiones intracraneales o un incremento preexistente en la presión intracraneal. Adicionalmente, los narcóticos producen reacciones adversas que pueden enmascarar el curso clínico de pacientes con daños craneanos. La administración de

narcóticos puede enmascarar el diagnóstico o curso clínico de pacientes con condiciones abdominales agudas. Mal uso, abuso y desviación de opioides. La hidrocodona se clasifica como una sustancia controlada en la lista III. Los agonistas opioides tienen el potencial de abuso y son buscados por toxicómanos. Además, las personas con enfermedades adictivas, están sujetos a desviación.

Las tabletas de hidrocodona y acetaminofén se pueden abusar de una manera similar a otros agonistas opioides, de forma legal o ilícita. Esto debería considerarse al prescribir o dispensar el medicamento en situaciones en las cuales el médico o el farmacéutico estén preocupados por el aumento del uso indebido, abuso o desviación.

Los opioides pueden interactuar con medicamentos serotoninérgicos como antidepresivos y analgésicos indicados en el manejo de la migraña, causando una grave reacción del sistema nervioso central conocida como síndrome serotoninérgico.

El uso de opioides puede causar insuficiencia suprarrenal.

El uso crónico de opioides puede producir disminución de la libido, impotencia o infertilidad.

Vigile de cerca la depresión respiratoria, especialmente durante el inicio o el aumento de la dosis.

La retención de dióxido de carbono por depresión respiratoria inducida por opioides puede exacerbar los efectos sedantes de los opioides. Se debe educar a los pacientes y cuidadores sobre cómo reconocer la depresión respiratoria y la importancia de obtener asistencia de emergencia de inmediato (p. ej., llamar al 123) en caso de sobredosis conocida o sospechada.

Evite los opioides en pacientes con trastornos respiratorios del sueño de moderados a grave

Nuevas reacciones adversas:

Se han reportado los siguientes Eventos Adversos con la combinación de Bitartrato de Hidrocodona + Acetaminofén:

Letargo, somnolencia, mareos, náuseas, vómito, dolor abdominal, estreñimiento o diarrea, dificultad al orinar, cefalea, alteraciones del sueño, depresión respiratoria.

Se han notificado casos de pérdida de audición neurosensorial progresiva con el uso crónico de Hidrocodona / Acetaminofén que no responde a dosis altas de esteroides pero sí a la implantación coclear

Otros eventos adversos infrecuentes o de rara ocurrencia reportados para cada uno de los fármacos que componen la combinación son:

Acetaminofén:

Alteraciones de la función hepática, incluyendo hepatotoxicidad, dispepsia o malestar abdominal, alteración de la función renal incluyendo falla renal y/o nefropatía o nefrotoxicidad, alteraciones hematológicas (Ej: trombocitopenia), sangrados, reacciones de hipersensibilidad que pueden ir desde reacciones alérgicas en piel (Ej. Urticaria, Rash) hasta severas como shock anafiláctico, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica, alteraciones respiratorias (Ej. neumonitis).

Bitartrato de hidrocodona:

Hipotensión, edema periférico, parestesias, síncope, alteraciones dermatológicas (incluyendo prurito), xerostomía, espasmos o dolores musculoesqueléticos y/o articulares, temor, ansiedad, nerviosismo, inquietud, disnea, depresión respiratoria, fatiga, reacciones alérgicas desde nivel de piel hasta anafilácticas, fiebre, rubor, dependencia de tipo fisiológico y/o psicológico incluyendo signos y síntomas asociados con síndrome de abstinencia, confusión, convulsiones, alucinaciones, depresión mental, hiperexcitación paradójica del sistema nervioso central, alteraciones hepáticas y/o hepatotoxicidad, pérdida de apetito, sudoración, taquicardia.

Como ocurre con todos los opioides, el efecto secundario más frecuente es la tolerancia, que conduce a dosis cada vez mayores de opioides para mantener el mismo nivel de control del dolor y la dependencia física. Los consumidores de opiáceos también sufren cambios endocrinos en el organismo, que incluyen, entre otros, disfunción sexual, depresión y disminución de los niveles de energía, como consecuencia del hipogonadismo hipogonadotrópico. Además, la hiperalgesia inducida por opioides es un fenómeno reconocido recientemente después de que los pacientes experimentaran un aumento del dolor a pesar de dosis crecientes de opioides.

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento postcomercialización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Para mayor información y/o reportes de Farmacovigilancia, comunicarse con: Departamento Médico – Laboratorios Legrand S.A. Bogotá - Colombia correo: farmacovigilancia@laboratorioslegrand.com

Nuevas interacciones:

Acetaminofén:

Las comidas y el uso concomitante de algunos fármacos (ej. Anticolinérgicos) pueden retardar la absorción del acetaminofén, aunque su biodisponibilidad no se afecta. La eliminación del Acetaminofén puede incrementarse con algunos fármacos anticonvulsivantes (Barbitúricos, Carbamazepina y Fenitoína), pero se considera que este efecto no es clínicamente significativo a las dosis analgésicas usuales del Acetaminofén. Se han reportado sangrados anormales en pacientes recibiendo fármacos antagonistas de la vitamina K, aunque este tipo de interacción aún es motivo de debate.

Hidrocodona:

Se recomienda no consumir bebidas alcohólicas ya que podrían incrementarse los eventos adversos asociados a los opioides. La utilización concomitante con fármacos antidiarreicos y/o anticolinérgicos puede ocasionar estreñimiento severo y/o íleo paralítico. Se ha descrito potenciación severa e impredecible de los inhibidores de la MAO, cuando se utilizan concomitantemente con fármacos opioides. El uso concomitante de Hidrocodona con otros fármacos que tengan efectos depresores sobre el sistema nervioso central podría incrementar sus efectos adversos a este nivel, incluyendo hipotensión, sedación, coma, depresión respiratoria e incluso muerte; algunos ejemplos de fármacos son: ansiolíticos, sedantes, hipnóticos, antidepressivos, algunos fármacos antipsicóticos, algunos fármacos anticonvulsivantes, otros agonistas opioides, relajantes musculares con efectos sedantes, antihistamínicos, entre otros.

Se debe tener precaución al administrar concomitantemente con fármacos inhibidores de la citocromo P450 CYP3A4 ya que podría reducirse el metabolismo de la Hidrocodona y en consecuencia incrementar sus concentraciones y eventos adversos; algunos ejemplos de fármacos con acción a este nivel son: amiodarona, atazanavir, darunavir, ritonavir, efavirenz, saquinavir, tamoxifen, quinolonas, macrólidos, fluconazol, fluoxetina, sertralina, itraconazol, ketoconazol, imatinib, indinavir, nifedipina, diltiazem, verapamilo, cloranfenicol, danazol, Jugo de Pomelo o Toronja, entre otros. De manera inversa, fármacos inductores hepáticos (como p. ej. algunos anticonvulsivantes) podrían reducir las concentraciones y por consiguiente la efectividad de la Hidrocodona.

El uso concomitante con fármacos que afectan al sistema neurotransmisor serotoninérgico (inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina, antidepressivos tricíclicos, triptanes, antagonistas de los receptores 5-HT₃) o con fármacos que afectan al sistema neurotransmisor de la serotonina (mirtazapina, trazodona, tramadol ciclobenzaprina, metaxalona, inhibidores de la monoaminoxidasa) puede dar lugar al síndrome serotoninérgico.

La coadministración de hidrocodona y acetaminofén con otros analgésicos opioides (butorfanol, nalbufina, pentazocina) puede llevar a reducir el efecto analgésico de los opioides y/o precipitar síntomas de abstinencia. La coadministración de hidrocodona y acetaminofén con relajantes musculares puede potenciar la acción bloqueante neuromuscular y puede inducir un mayor grado de depresión respiratoria. La coadministración de hidrocodona y acetaminofén con otros diuréticos puede reducir la eficacia de los diuréticos debido a la inducción de la hormona antidiurética. La coadministración de hidrocodona y acetaminofén con fármacos anticolinérgicos puede aumentar el riesgo de retención urinaria y/o estreñimiento grave.

Los pacientes que reciben otros narcóticos, antihistamínicos, antipsicóticos, agentes ansiolíticos u otros depresores del Sistema Nervioso Central (SNC) [incluyendo alcohol y benzodiacepinas] de forma concomitante con la hidrocodona, pueden presentar una depresión mayor del SNC.

Finalmente, la Sala recomienda al interesado ajustar el inserto y la información para prescribir al presente concepto.

3.1.9.12 DOVIR® TABLETAS

Expediente : 20044013
Radicado : 20231079024 / 20241199255
Fecha : 06/08/2024
Interesado : LABORATORIOS LEGRAND S.A.

Composición: Cada tableta contiene ibuprofeno granulado (ibuprofeno 85% + celulosa microcristalina 6,63% + dióxido de silicio coloidal 5,43% + croscarmelosa sódica 2,94%) 235,3 mg equivalente a ibuprofeno 200.00000 mg, hidrocodona bitartrato 5.00000 mg

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones:
indicado para el manejo del dolor agudo de moderado a severo de cualquier etiología.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, respuesta al Auto No. 2024007465 emitido mediante Acta No. 03 de 2024 SEM numeral 3.1.9.5, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / posología
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto Versión 2, allegado mediante radicado No. 20241199255

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicados 20231079024 / 20241199255 se presenta respuesta al Auto No. 2024007465 emitido con base concepto del Acta No. 03 de 2024 SEM numeral 3.1.9.5 para la asociación ibuprofeno + hidrocodona (200+5 mg) tabletas (Dovir®).

En la respuesta el interesado manifiesta acogerse a los conceptos de la Sala, presenta nuevas indicaciones y posología acordes con lo conceptuado, pero no allega la versión actualizada de la información para prescribir anunciada en su respuesta.

La Sala recomienda aprobar las modificaciones para el producto de la referencia con la siguiente información:

196

Acta No. 03 de 2025 SEMPB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Nuevas indicaciones:

- Alivio del dolor agudo de intensidad moderada a severa.
- Alivio de agudizaciones de dolor crónico de intensidad de moderada a severa, como tratamiento a corto plazo

Nueva dosificación:

DOVIR® es un medicamento para administración en Adultos.

La dosis usual recomendada de DOVIR® en adultos es de 1 a 2 tabletas cada 6-8 horas, dependiendo de la severidad y el cuadro clínico del paciente. La dosificación dependerá de la gravedad del dolor, el historial previo del paciente, las necesidades analgésicas, el peso corporal y el sexo del paciente. La dosificación adecuada para cualquier paciente individual es aquella que controla el dolor y que es bien tolerada durante el intervalo de dosificación. Se debe buscar la dosis efectiva más baja o el intervalo de dosificación más largo para cada paciente.

El tratamiento con DOVIR® debe ser a corto plazo. Se recomienda utilizar la menor dosis posible por el menor tiempo posible (no más de 7 días). Se debe tener presente que si se usa en exceso puede generar tolerancia y dependencia.

Nuevas contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a sus excipientes. broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurotico. reacciones alérgicas a ácido acetil salicílico o aines. ulcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedente de enfermedad ácido-péptica. Disfunción hepática severa.

Este producto no deberá administrarse en pacientes con hipersensibilidad previa a la Hidrocodona o al Ibuprofeno. Los pacientes que conocen como hipersensibles a otros opioides pueden exhibir sensibilidad cruzada a la Hidrocodona.

No debe administrarse si existe sospecha o diagnóstico de Hipotensión (Presión arterial baja).

No se dispone de estudios adecuados durante el embarazo y la lactancia por lo cual no se recomienda; su uso en estas circunstancias será bajo el criterio médico y solo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial.

Acetaminofén + Bitartrato de Hidrocodona está contraindicado para pacientes con depresión respiratoria grave, asma bronquial aguda o significativa, obstrucción gastrointestinal y reacciones anafilácticas

Evite los opioides en pacientes con trastornos respiratorios del sueño de moderados a graves.

DOVIR® se encuentra contraindicado en pacientes con depresión respiratoria significativa; asma bronquial aguda o grave; en pacientes con obstrucción gastrointestinal, incluido íleo paralítico (conocido o sospechado); en pacientes con

antecedentes de asma, urticaria o reacciones de tipo alérgico a Ácido Acetilsalicílico u otros AINES.

Nuevas precauciones y advertencias:

Tercer trimestre de embarazo y lactancia. Insuficiencia renal grave. (depuración de creatinina <30 ml/min). Los opioides pueden interactuar con medicamentos serotoninérgicos como antidepresivos y analgésicos indicados en el manejo de la migraña, causando una grave reacción del sistema nervioso central conocida como síndrome serotoninérgico. El uso de opioides puede causar insuficiencia suprarrenal. El uso crónico de opioides puede producir disminución de la libido, impotencia o infertilidad. Insuficiencia hepática moderada. Se recomienda que debe iniciar tratamiento con las dosis más bajas. El uso concomitante con el ácido acetil salicílico (asa) incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones.

Al igual que otros productos con acción analgésica-antiinflamatoria, se debe utilizar con precaución en pacientes que presentan infecciones, ya que pueden enmascarar síntomas como la fiebre, el dolor y la inflamación. Se deben administrar con precaución en pacientes con antecedentes de alergias, especialmente a fármacos.

Pacientes con historial sospecha de reacciones alérgicas o de hipersensibilidad a otros opioides podrían igualmente presentar hipersensibilidad cruzada con a hidrocodona. Si el paciente es alérgico a cualquiera de sus ingredientes o si desarrolla signos de alergia tales como sarpullido o dificultad para respirar, se debe suspender el tratamiento y acudir de manera inmediata al médico.

Analice la disponibilidad de naloxona con todos los pacientes a los que se les recetan analgésicos opioides, así como con sus cuidadores, y considere recetarlos a pacientes que tienen un mayor riesgo de sobredosis de opioides. Estos incluyen pacientes que también están tomando benzodiazepinas u otros depresores del SNC, tienen un trastorno por uso de opioides (OUD) (actual o con antecedentes) o han experimentado una sobredosis de opioides previa.

No se dispone de estudios adecuados que permitan será a criterio médico y sólo si los beneficios potenciales justifican los potenciales riesgos para el feto. Se debe tener presente que los AINES durante el embarazo (especialmente en el último trimestre) podrían tener efectos adversos sobre el sistema cardiovascular fetal (cierre prematuro del ductus), por lo cual debe evitarse su utilización. Por otra parte, los opioides tomados durante el embarazo podrían generar signos y/o síntomas de alteraciones respiratorias y/o de abstinencia-dependencia en el recién nacido (Síndrome de abstinencia neonatal) potencialmente mortal, por lo cual debe evitarse su utilización. Además, los bebés que nacen dependientes de medicamentos que crean hábito pueden necesitar tratamiento médico durante varias semanas. De tal forma que el uso prolongado de hidrocodona/ibuprofeno durante el embarazo pueden provocar el síndrome de abstinencia neonatal de opioides, que pone en peligro la vida si no se reconoce y se trata, en el menor tiempo posible, por un experto en el tema. La hidrocodona y el ibuprofeno pueden pasar a la leche materna y causar somnolencia o problemas respiratorios al bebé lactante.

Los signos de abstinencia incluyen irritabilidad y llanto excesivo, temblores, reflejos hiperactivos, tasa respiratoria incrementada, heces incrementadas, estornudos, bostezos, vómito y fiebre. La intensidad del síndrome no siempre se correlaciona con la duración del uso o dosis de opioide materno. De igual manera, como con todos los narcóticos, la administración de este producto a la madre poco antes del parto puede resultar en algún grado de depresión respiratoria en el neonato, especialmente si se utilizan dosis.

Los adultos mayores pueden ser más sensibles a los efectos de este medicamento. La hidrocodona suprime el reflejo de la tos; como con todos los narcóticos debería tenerse precaución cuando las tabletas de bitartrato de hidrocodona e ibuprofeno se utilicen en postoperatorios y en pacientes con enfermedad pulmonar.

La hidrocodona puede producir dependencia y por lo tanto tiene potencial de abuso. Se puede desarrollar dependencia física y psicológica tras la administración repetida de este medicamento, por lo que este debe ser prescrito con la misma precaución que otros opioides. La dependencia física, condición en la cual se requiere la administración continua del medicamento para evitar el síndrome de abstinencia, se hace clínicamente significativa luego de varias semanas de uso continuo, aunque un grado leve de dependencia física puede aparecer después de pocos días de tratamiento. Por lo que el medicamento debe ser tomado tal cual el médico lo prescribe, no dosis más altas a las indicadas o durante más tiempo del prescrito. Se recomienda utilizar la dosis más baja para tratar el dolor.

La tolerancia, que es la condición en la cual se requiere incrementar la dosis para producir el mismo grado de analgesia, se manifiesta inicialmente por una menor duración del efecto analgésico y subsecuentemente por una disminución en la intensidad de la analgesia. La tasa de desarrollo de tolerancia es muy variable entre los pacientes. Es importante hacer énfasis en que el desarrollo de dependencia psicológica es poco probable cuando DOVIR® es usado por corto plazo para el tratamiento de dolor agudo.

Los pacientes que reciben otros narcóticos, antihistamínicos, antipsicóticos, agentes ansiolíticos u otros depresores del Sistema Nervioso Central (SNC) [incluyendo alcohol, marihuana, otras formas de cannabis y benzodiacepinas] de forma concomitante con la hidrocodona, pueden presentar una depresión mayor del SNC, por lo cual debe evitarse la combinación de estas sustancias. Cuando se contempla terapia combinada, la dosis de uno o ambos agentes deben reducirse. El uso de inhibidores de la MAO o antidepresivos tricíclicos con preparaciones de hidrocodona puede incrementar el efecto antidepresivo de la hidrocodona.

Igualmente, tener en cuenta el riesgo de depresión respiratoria asociada a los opioides, particularmente cuando se utiliza en altas dosis o en pacientes con mayor sensibilidad a los mismos. Debido a que se ha demostrado el riesgo cardiovascular, gastrointestinal y renal asociado a los AINEs y, debido a que DOVIR® contiene un AINE, se recomienda utilizar con precaución, a la dosis más baja y durante el tiempo más corto posible. Igualmente tener presente sus efectos sobre la presión arterial, así como en insuficiencia cardíaca congestiva con relación al riesgo de edemas y retención de líquidos. Puede ocurrir hipertensión de inicio reciente o exacerbación de la hipertensión (los AINEs también pueden afectar la respuesta a los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina [ECA], los diuréticos tiazídicos o los diuréticos del asa); puede contribuir a eventos cardiovasculares; monitorizar la PA; usar con precaución en pacientes con

hipertensión. En pacientes con cuadros de dolor abdominal el uso de analgésicos podría enmascarar cuadros clínicos o patologías subyacentes. La depresión respiratoria puede ser grave, o potencialmente mortal. Se debe controlar el patrón respiratorio, especialmente durante el inicio de hidrocodona/ibuprofeno o después de un aumento de dosis.

Se debe tener en cuenta que el ibuprofeno al igual que otros AINEs pueden aumentar el riesgo de sufrir un infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular, especialmente si se utiliza a largo plazo o toma dosis altas, o si padece una enfermedad cardíaca (incluida cirugía de derivación de arteria coronaria). De hecho, las personas sin cardiopatías o factores de riesgo pueden sufrir un ictus o un infarto de miocardio mientras toman AINEs más opioide. 18. Este riesgo puede ocurrir temprano en el tratamiento y puede aumentar con la duración del uso, por esta razón es calve tratar de evaluar el riesgo de estos pacientes, y utilizar Dovir® por el tiempo indicado que sea limitado a pocos días.

El uso de opioides como la hidrocodona puede causar insuficiencia suprarrenal. El uso crónico de opioides puede producir disminución de la libido, impotencia o infertilidad.

Nuevas reacciones adversas:

Los eventos adversos más frecuentes que pueden presentarse con la combinación de Hidrocodona + Ibuprofeno son: cefalea, mareos, vértigo, somnolencia, estreñimiento, dolor de estómago, acidez estomacal, gas, diarrea, dispepsia, náuseas y vómito.

Otros Eventos adversos que pueden presentarse son:

Dolor abdominal, astenia, adinamia, síntomas similares al resfriado y malestar general, palpitaciones, vasodilatación, ansiedad, nerviosismo, confusión, parestesias, alteraciones del pensamiento, anorexia, pérdida de apetito, diarrea, sequedad de boca, flatulencia, epigastralgia, respiración débil o superficial, reflujo, melenas, disnea, reacciones dermatológicas diversas (prurito, eritema, rash, pápulas, sudoración, urticaria), tinitus.

Otros eventos adversos de ocurrencia rara son: Alteración de la frecuencia urinaria, arritmia, suspiros, hipotensión, taquicardia, agitación, alteración del sueño depresión, euforia, cambios del estado de ánimo, tremor, disfagia, erupción cutánea, apnea del sueño, alteración de la función hepática, artralgias, mialgias, alteraciones respiratorias, alteración de la visión, incontinencia o retención urinaria, alteraciones hematológicas, alteraciones del sistema nervioso, retención de líquidos o edemas y reacciones de hipersensibilidad (incluyendo severas).

Se debe tener presente que estudios han demostrado que cuando se combina un AINE con un opiáceo, podrían reducirse el requerimiento y la dosis, con lo cual se podría disminuir la incidencia efectos adversos, tales como sedación, somnolencia y náuseas, logrando la posibilidad de una mayor aceptación y adherencia al tratamiento.

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento postcomercialización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas.

Para mayor información y/o reportes de Farmacovigilancia, comunicarse con:
Departamento Médico – Laboratorios Legrand S.A. Bogotá - Colombia
correo: farmacovigilancia@laboratorioslegrand.com

Nuevas interacciones:

Inhibidores de la ECA y otros anti-HTA

Estudios sugieren que los AINEs pueden disminuir su efecto antihipertensivo.

Anticolinérgicos

El uso concurrente de anticolinérgicos con hidrocodona puede incrementar los efectos anticolinérgicos, por ejemplo, producir íleo paralítico.

Antidepresivos

El uso de inhibidores de la MAO o antidepresivos tricíclicos con DOVIR® pueden incrementar el efecto del antidepresivo o de la hidrocodona.

Aspirina y otros AINEs

Como con otros medicamentos que contienen AINEs, no se recomienda la administración concomitante de Aspirina y DOVIR® por el potencial aumento de los efectos adversos.

Depresores del SNC

Los pacientes que se encuentren recibiendo opioides, antihistamínicos, antipsicóticos, ansiolíticos u otros depresores del SNC (incluyendo alcohol, marihuana u otras formas de cannabis o benzodiazepinas) concomitantemente con DOVIR® pueden presentar un efecto aditivo en la depresión del SNC. Por lo que sí se combinan estos medicamentos, la dosis de uno o de ambos, debe disminuirse.

Se han reportado casos de efectos graves cuando se usa concomitantemente marihuana y otras formas de cannabis.

Medicamentos serotoninérgicos como antidepresivos y/o analgésicos ya que pueden interactuar con los opioides causando una grave reacción del sistema nervioso central conocida como síndrome serotoninérgico.

Furosemida y otros diuréticos

Ibuprofeno ha mostrado que reduce el efecto natriurético de la furosemida y las tiazidas en algunos pacientes. Esta respuesta se ha atribuido a la inhibición de la síntesis renal de prostaglandinas. Si se administran concomitantemente DOVIR® y furosemida o tiazidas, se debe vigilar estrechamente la función renal de estos pacientes, así como la eficacia del diurético.

Litio

Ibuprofeno ha mostrado que aumenta las concentraciones plasmáticas de litio y disminuye su excreción renal. Este efecto ha sido atribuido a la inhibición de la síntesis renal de prostaglandinas por parte del Ibuprofeno. Por lo que cuando se administra

concomitantemente litio y DOVIR®, se debe vigilar estrechamente la aparición de signos de intoxicación por litio.

Metotrexato

Cuando se utiliza metotrexato en combinación con AINEs, se pueden producir eventos adversos severos tales como alteraciones hematológicas, toxicidad gastrointestinal y nefrotoxicidad. Se debe tener en cuenta que los AINEs pueden incrementar las concentraciones plasmáticas del metotrexato y por consiguiente el riesgo de eventos adversos.

Warfarina y otros anticoagulantes

Los efectos de la Warfarina y los AINEs sobre el sangrado gastrointestinal pueden ser sinérgicos, por lo que los pacientes que consumen estos medicamentos en forma simultánea tienen un riesgo más alto de presentar sangrado gastrointestinal importante.

Interacción con otros inhibidores o inductores de CYP 3A4

Hidrocodona más ibuprofeno interactúa con los inhibidores del citocromo P450 3A4 que pueden provocar un aumento de las concentraciones plasmáticas de hidrocodona, lo que puede aumentar el riesgo de depresión respiratoria potencialmente mortal. Adicionalmente, la suspensión de un inductor del citocromo P450 3A4 utilizado de forma concomitante puede provocar aumento de la concentración plasmática de hidrocodona. Se debe supervisar a los pacientes que toman hidrocodona/ibuprofeno y cualquier inhibidor de CYP3A4 o al suspender un inductor de CYP3A4 para detectar signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación.

La coadministración de hidrocodona e ibuprofeno con otros analgésicos opioides (butorfanol, nalbufina, pentazocina) puede llevar a reducir el efecto analgésico de los opioides y/o precipitar síntomas de abstinencia.

Finalmente, la Sala recomienda al interesado ajustar inserto y la información para prescribir al presente concepto.

3.1.9.13 POENGATIF® FORTE

Expediente : 20162398
Radicado : 20231082936 / 20241207349
Fecha : 15/08/2024
Interesado : MEGALABS COLOMBIA S.A.S

Composición: Cada ml de solución oftálmica contiene gatifloxacina sesquihidrato equivalente a gatifloxacina anhidra 5 mg

Forma farmacéutica: Solución oftálmica

Indicaciones:

Poengatif® forte solución oftálmica, es una fluoroquinolona tópica, indicada para el tratamiento de la conjuntivitis bacteriana causada por cepas susceptibles de los siguientes microorganismos: bacterias aerobias gram-positivas: corynebacterium propinquum*, staphylococcus aureus, staphylococcus capitis, staphylococcus epidermidis, staphylococcus haemolyticus, staphylococcus xylosus*, streptococcus mitis*, streptococcus mitis group*, streptococcus oralis*, streptococcus pneumoniae, streptococcus salivarius*.

Bacterias aerobias gram-negativas: heamophilus influenzae, klebsiella pneumoniae*, serratia marcescens*.

*la eficacia para este microorganismo fue estudiada en menos de 10 infecciones.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, respuesta al Auto No. 2024007466 emitido mediante Acta No. 03 de 2024 SEM numeral 3.1.9.8, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de dosificación / posología
- Inserto, allegado mediante radicado No. 20241207349

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicados 20231082936 / 20241207349 se presenta respuesta al Auto No. 2024007466 emitido con base concepto del Acta No. 03 de 2024 SEM numeral 3.1.9.8 para gatifloxacina anhidra solución oftálmica 0.5% (Poengatif® Forte) en la que se recomendó solicitar al interesado justificar la modificación de la posología.

En la respuesta el interesado presenta nueva posología, la cual la Sala encuentra acorde con publicaciones científicas; por tanto, recomienda aceptar la modificación de posología con la siguiente información.

Nueva dosificación:

Como posología orientativa en el tratamiento de conjuntivitis bacteriana se recomienda:

Día 1: Instilar 1 gota cada 2 horas en el/los ojos/s afectados, durante el período de vigilancia, hasta un máximo de 8 veces por día.

Día 2 a 7: Instilar 1 gota en el/los ojos/s afectado/s, durante el día, 4 veces al día.

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto allegado mediante Radicado No. 20241207349.

3.1.9.14 EDURANT® 25 MG TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20037630
Radicado : 20211279366 / 20221065401 / 20231298352
Fecha : 24/11/2023
Interesado : JANSSEN CILAG S.A

203

Acta No. 03 de 2025 SEMPB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Composición:

Cada tableta recubierta contiene rilpivirina clorhidrato 27,5 mg equivalente a rilpivirina 25mg

Forma farmacéutica: tableta recubierta

Indicaciones:

En combinación con otros medicamentos antirretrovirales, está indicado para el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (vih 1) en pacientes adultos que nunca antes han recibido tratamiento antirretroviral y cuya carga viral esté por debajo de 100.000 copias/ ml de hiv/1rna.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2023009103 emitido mediante Acta No. 16 de 2022 SEM numeral 3.1.9.7, para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de dosificación / posología
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación en interacciones
- Inserto Versión 23 de Agosto 2021, allegado mediante radicado No. 20221065401
- Información para prescribir versión 23 de Agosto 2021, allegado mediante radicado No. 20221065401

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicados 20211279366 / 20221065401 / 20231298352 se presenta respuesta al Auto No. 2023009103 emitido con base en Acta No. 16 de 2022 SEM numeral 3.1.9.7 para rilpivirina tabletas recubiertas por 25 mg (Edurant®) por trámite de modificación de dosificación / posología, precauciones y advertencias, reacciones adversas e interacciones; adicionalmente solicitó aprobación de inserto e información para prescribir Versión 23 de Agosto 2021, allegados mediante Radicado No. 20221065401. En el mencionado Auto se solicitó al interesado retirar textos alusivos a uso parenteral dado que no se comercializa en el país, en la respuesta aclara que en Colombia también se comercializa el medicamento que contiene rilpivirina 300 mg/ml suspensión inyectable de liberación prolongada (Rekombys®) y que por tanto, la información es pertinente.

La Sala acepta la respuesta del interesado y recomienda aprobar las modificaciones solicitadas con la siguiente información:

Nueva dosificación:

EDURANT® siempre se tiene que dar en combinación con otros medicamentos antirretrovirales.

Posología (Adultos)

204

Acta No. 03 de 2025 SEMPB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La dosis recomendada de EDURANT® es una tableta de 25 mg una vez al día por vía oral con una comida.

Ajuste de dosis con la coadministración de rifabutina

Para los pacientes que reciben concomitantemente rifabutina, la dosis de EDURANT® debe aumentarse a 50 mg (dos tabletas de 25 mg cada uno) una vez al día, tomada con una comida. Cuando se suspenda la coadministración de rifabutina, la dosis de EDURANT® debe reducirse a 25 mg una vez al día, tomada con una comida.

Posología: Uso a corto plazo en adultos en relación con el uso de inyecciones de rilpivirina de acción prolongada

Para evaluar la tolerabilidad de rilpivirina, se recomienda tomar EDURANT® con una comida, en combinación con tabletas de cabotegravir (30 mg), una vez al día por vía oral durante aproximadamente un mes (al menos 28 días) como inducción al tratamiento antes del inicio de la inyección de rilpivirina. Consultar la información para prescribir de rilpivirina inyección para conocer la dosis de inyección recomendada.

Si un paciente planea omitir una inyección programada por más de 7 días, EDURANT® administrado con una comida puede usarse en combinación con tabletas de cabotegravir (30 mg), una vez al día, para reemplazar hasta 2 visitas de inyección mensuales consecutivas. Para obtener información adicional, consultar la información para prescribir de rilpivirina inyección.

Dosis omitidas

Si el paciente olvida una dosis de EDURANT® dentro de las 12 horas posteriores a la hora habitual de administración, debe tomar EDURANT® con una comida tan pronto como sea posible y luego tomar la siguiente dosis de EDURANT® a la hora programada regularmente. Si un paciente olvida una dosis de EDURANT® por más de 12 horas, no debe tomar la dosis olvidada, sino que debe reanudar el horario de dosificación habitual.

Poblaciones especiales

Pediatría (17 años y mayores)

La seguridad y la eficacia de EDURANT® en adolescentes y niños se encuentran en investigación. El tratamiento con EDURANT® no se recomienda en estas poblaciones.

Ancianos (65 años y mayores)

No se requiere ajustar la dosis de EDURANT® en los pacientes ancianos.

Insuficiencia renal

No se requiere ajustar la dosis de EDURANT® en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

No se requiere ajustar la dosis de EDURANT® en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (puntuación Child-Pugh A o B). EDURANT® no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática severa (puntuación Child-Pugh C).

Embarazo y Post-parto

La dosis recomendada de EDURANT® en pacientes embarazadas es una tableta de 25 mg una vez al día tomada por vía oral con una comida. Se observaron exposiciones más bajas de rilpivirina durante el embarazo, por lo tanto, la carga viral debe monitorizarse de cerca.

Nuevas precauciones y advertencias:

Transmisión del VIH

Debe advertirse a los pacientes que la terapia antirretroviral actual no cura la infección por el VIH y no se ha probado que prevenga la transmisión del VIH a otra persona a través de la sangre o el contacto sexual. Se debe continuar empleando las precauciones apropiadas para prevenir la transmisión del VIH.

Fracaso virológico y desarrollo de resistencia

En el análisis agrupado de los estudios de fase III, durante 96 semanas, los pacientes tratados con EDURANT® con una carga viral basal > 100000 copias de ARN del VIH-1/mL tuvieron un mayor riesgo de fracaso virológico comparados con los pacientes con una carga viral basal ≤ 100000 copias de ARN del VIH-1/mL. El mayor riesgo del fracaso virológico para los pacientes en el grupo de EDURANT® se observó en las primeras 48 semanas de estos estudios mientras que tasas menores de fracaso virológico, similares entre los grupos de tratamiento, se observaron de la semana 48 a la semana 96 (ver sección Propiedades farmacodinámicas). Los pacientes con una carga viral basal > 100000 copias de ARN del VIH-1/mL que experimentaron fracaso virológico exhibieron una tasa más alta de resistencia emergente del tratamiento a la clase de los ITINAN. Más pacientes que tuvieron fracaso virológico con EDURANT® que los que tuvieron fracaso virológico con efavirenz desarrollaron resistencia asociada a lamivudina/emtricitabina.

Se debe considerar esta información cuando se inicia la terapia con EDURANT®.

Interacciones con medicamentos

Se debe tener precaución al prescribir EDURANT® con medicamentos que pueden reducir la exposición a rilpivirina.

Para información sobre las interacciones con medicamentos, ver sección Interacciones.

Síndrome inflamatorio de reconstitución inmunológica

Se ha reportado síndrome inflamatorio de reconstitución inmunológica en pacientes tratados con terapia antirretroviral combinada, incluyendo EDURANT®. Durante la fase inicial del tratamiento antirretroviral combinado, los pacientes cuyo sistema inmunológico responde pueden desarrollar una respuesta inflamatoria a infecciones oportunistas indolentes o residuales (como complejo *Mycobacterium avium*, citomegalovirus,

neumonía por *Pneumocystis jiroveci* y tuberculosis), las cuales pueden requerir más evaluación y tratamiento. Los trastornos autoinmunes como la enfermedad de Graves y hepatitis autoinmune también se ha reportado que se producen en el contexto del síndrome inflamatorio de reconstitución inmunológica, sin embargo, el tiempo hasta la aparición es más variable, y estos eventos pueden ocurrir muchos meses después de iniciar del tratamiento.

Nuevas reacciones adversas:

Reacciones adversas en estudios clínicos

A lo largo de esta sección se reportan las reacciones adversas (RAs). Las reacciones adversas son eventos adversos que se consideraron razonablemente asociados con el uso de rilpivirina basado en la valoración exhaustiva de la información disponible del evento adverso. No es posible establecer de forma fiable una relación causal con rilpivirina en casos individuales. Además, dado que los estudios clínicos se realizan en condiciones ampliamente variables, las tasas de la reacción adversa observadas en los estudios clínicos de un fármaco no se pueden comparar directamente con las tasas de los estudios clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

Reacciones adversas de estudios clínicos en pacientes adultos

La valoración de la seguridad está basada en los datos agrupados de 96 semanas de 1368 pacientes en los estudios controlados de fase III TMC278-C209 (ECHO) y TMC278-C215 (THRIVE) en pacientes adultos infectados por el VIH-1 que no recibieron tratamiento antirretroviral previo, 686 de los cuales recibieron EDURANT® (25 mg una vez al día) (ver sección Propiedades farmacodinámicas). La mediana de la duración de la exposición en pacientes del grupo con EDURANT® y efavirenz fue 104.3 y 104.1 semanas, respectivamente. La mayoría de las RAs al medicamento ocurrieron en las primeras 48 semanas del tratamiento.

En los estudios controlados de fase III, ECHO y THRIVE, durante 96 semanas, las reacciones adversas (RAs) a EDURANT® reportadas con mayor frecuencia (> 2%) que fueron al menos de grado 2 en severidad fueron depresión, dolor de cabeza, insomnio, incremento de transaminasas y exantema (ver Tabla 3 para la lista completa de reacciones adversas al medicamento).

La mayoría de las RAs al medicamento reportadas durante el tratamiento con 25 mg de EDURANT® una vez al día fueron de grado 1 a 2 de severidad. Se reportaron RAs de grado 3 o 4 en 3.6% y 5.9% de los pacientes tratados con EDURANT® y efavirenz, respectivamente. Las RAs más frecuentes (reportadas en más de 1 paciente en el grupo con EDURANT®) de grado 3 o 4 fueron incremento de las transaminasas (1.6% en el grupo con EDURANT® y 2.9% en el grupo con efavirenz), depresión (0.7% y 0.7% respectivamente), dolor abdominal (0.4% y 0.1%, respectivamente), mareo (0.3% y 0.4% respectivamente) y exantema (0.3% y 0.6% respectivamente). 1.7% de los pacientes del grupo con EDURANT® discontinuaron el tratamiento debido a las RAs comparados con el 4.0% de los pacientes del grupo con efavirenz. En el grupo con EDURANT®, todas las RAs

que conllevaron a la discontinuación tuvieron una incidencia < 0.5%. En el grupo con efavirenz, las RAs con más frecuencia que conllevaron a la discontinuación fueron exantema (1.5%), incremento de las transaminasas (0.7%), depresión (0.6%) y sueños anormales (0.6%).

Las RAs de al menos intensidad moderada (\geq grado 2) reportadas en pacientes adultos tratados con EDURANT® se resumen en la Tabla 3. Las RAs se describen por clasificación de órgano y sistema (COS) y frecuencia.

Tabla 3: RAs de al menos intensidad moderada (\geq grado 2) reportadas en pacientes adultos infectados por el VIH-1 que no recibieron tratamiento antirretroviral previo tratados con EDURANT®			
Clasificación por órgano y sistema (COS) Reacción adversa %	Datos agrupados del análisis de la semana 96 de los estudios de fase III ECHO y THRIVE		
	EDURANT® + RB N=686	Efavirenz + RB N=682	Diferencia del tratamiento (IC del 95%)
Trastornos del metabolismo y la nutrición			
Disminución del apetito	1.2%	0.6%	0.6 (-0.4; 1.6)
Trastornos psiquiátricos			
Depresión	4.1%	3.2%	0.9 (-1.1; 2.8)
Insomnio	3.5%	3.5%	0 (2.0; 1.9)
Sueños anormales*†	1.6%	4.0%	-2.4 (4.1; -0.6)
Trastornos del sueño	1.3%	0.9%	0.4 (-0.7; 1.5)
Estado de ánimo depresivo	0.4%	0.3%	0.1 (-0.5; 0.8)
Trastornos del sistema nervioso			
Cefalea*	3.5%	3.8%	-0.3 (-2.3; 1.7)
Mareo**	1.0%	6.7%	-5.7 (-7.7; -3.7)
Somnolencia	0.7%	1.3%	-0.6 (-1.7; 0.5)
Trastornos gastrointestinales			
Dolor abdominal	2.0%	1.9%	-0.1 (-1.3; 1.6)
Náuseas*	1.3%	2.8%	-1.5 (-3.0; 0)
Vómitos	1.0%	2.1%	-1.0 (-2.3; 0.3)
Malestar abdominal	0.4%	0.1%	0.3 (-0.3; 0.9)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
Exantema**	2.3%	9.5%	-7.2 (-9.7; -4.7)
Trastornos generales y condiciones en el lugar de administración			
Fatiga	1.6%	2.1%	-0.4 (-1.9; 1.0)
Investigaciones			
Incremento de las transaminasas	2.8%	4.0%	-1.2 (-3.1; 0.7)

RB = Regimen de base; IC=Intervalo de confianza

N=número total de sujetos por grupo de tratamiento

* La comparación del tratamiento fue pre-especificada para estas reacciones adversas al medicamento (Prueba exacta de Fisher)

† valor de $p < 0.01$

** valor de $p < 0.0001$

No se identificaron nuevos términos de RAs en pacientes adultos en los estudios de fase III ECHO y THRIVE entre las semanas 48 y 96 ni en el estudio de fase IIb TMC278-C204 durante las 240 semanas.

Anormalidades de laboratorio

208

Acta No. 03 de 2025 SEMPB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Las anomalías clínicas de laboratorio seleccionadas emergentes del tratamiento (grado 3 o grado 4), reportadas en pacientes tratados con EDURANT® se muestran en la Tabla 4.

Tabla 4: Anormalidades de laboratorio seleccionadas emergentes del tratamiento (grado 3 o grado 4) observadas en pacientes adultos infectados por el VIH-1 que no recibieron tratamiento antirretroviral previo			
Parámetro de laboratorio anormal, %	Rango de toxicidad DAIDS	Datos agrupados del análisis de 96 semanas de los estudios de fase III ECHO y THRIVE	
		EDURANT® + RB N=686	Efavirenz + RB N=682
HEMATOLOGIA			
Disminución de la hemoglobina	< 4.5 mmol/L < 7.4 g/dL	0.1%	0.6%
Disminución del recuento de plaquetas	< 49999/mm ³ < 49999 x 10 ³ /L	0.1%	0.3%
Disminución del recuento de glóbulos blancos	< 1499/mm ³ < 1.499 giga/L	1.2%	1.0%
BIOQUIMICA			
Incremento de la creatinina	> 1.8 x LSN	0.1%	0.1%
Incremento de la AST	> 5.0 x LSN	2.3%	3.3%
Incremento de la ALT	> 5.0 x LSN	1.6%	3.7%
Incremento de la bilirrubina	> 2.5 x LSN	0.7%	0.3%
Incremento de la amilasa pancreática	> 2 x LSN	3.8%	4.8%
Incremento de la lipasa	> 3 x LSN	0.9%	1.6%
Incremento del colesterol total (ayuno)*	> 7.77 mmol/L > 300 mg/dL	0.1%	3.3%
Incremento del colesterol LDL (ayuno)*	≥ 4.91 mmol/L ≥ 191 mg/dL	1.5%	5.3%
Incremento de los triglicéridos (ayuno)*	≥ 8.49 mmol/L ≥ 751 mg/dL	0.6%	3.3%

RB= Régimen de base; LSN= Límite superior normal

N=número de sujetos por grupo de tratamiento

* p ≤ 0.001 de acuerdo con la prueba exacta de Fisher (diferencia en grado 3 más 4 anomalías entre los dos grupo de tratamientos).

Nota: Los porcentajes se calcularon para el número de sujetos con resultados para el análisis.

Los cambios desde el valor basal del colesterol total, colesterol-LDL, colesterol-HDL y triglicéridos se describen en la tabla 5. Los cambios promedio desde el valor basal fueron menores en el grupo con EDURANT® frente al grupo con efavirenz. No se ha demostrado el impacto de estos hallazgos.

Tabla 5: Valores de los lípidos, cambio promedio desde el valor basal

	Datos agrupados del análisis de la semana 96 de los estudios de fase III ECHO y THRIVE					
	EDURANT® + RB N=686			Efavirenz + RB N=682		
	Valor basal	Semana 96		Valor basal	Semana 96	
	Promedio (mg/dL)	Promedio (mg/dL)	Cambio promedio* (mg/dL)	Promedio (mg/dL)	Promedio (mg/dL)	Cambio promedio* (mg/dL)
Promedio (IC del 95%)						
Colesterol total (ayuno) [†]	161	167	5	161	190	28
Colesterol-HDL (ayuno) [†]	41	46	4	40	51	11
Colesterol LDL (ayuno) [†]	96	98	1	96	110	14
Triglicéridos (ayuno) [†]	124	117	-7	133	148	12

N=número de sujetos por grupo de tratamiento

* El cambio desde el valor basal es el promedio de los cambios intra-paciente desde el valor basal para los pacientes con valor basal y en la semana 96.

[†] Valor de p < 0.001, prueba de la suma de rangos de Wilcoxon para la comparación del tratamiento del cambio desde el valor basal

Síndrome inflamatorio de reconstitución inmunológica

En pacientes infectados por el VIH con deficiencia inmunológica severa en el momento del inicio de la terapia antirretroviral combinada (CART), puede surgir una reacción inflamatoria a infecciones oportunistas asintomáticas o residuales (síndrome inflamatorio de reconstitución inmunológica). Los trastornos autoinmunitarios como enfermedad de Graves y hepatitis autoinmune también se han reportado en el contexto del síndrome inflamatorio de reconstitución inmunológica.

Información adicional sobre poblaciones especiales

Pacientes co-infectados con el virus de la hepatitis B y/o hepatitis C

En pacientes co-infectados con el virus de la hepatitis B o C que recibieron EDURANT®, la incidencia de elevación de las enzimas hepáticas fue mayor que en pacientes que recibieron EDURANT® que no estaban co-infectados. Esta observación fue igual en el grupo con efavirenz. La farmacocinética de la exposición a rilpivirina en pacientes co-infectados fue comparable a la de los pacientes sin co-infección.

Uso a corto plazo en adultos en relación con el uso de inyecciones de rilpivirina de acción prolongada

No se observaron hallazgos de seguridad adicionales en los estudios clínicos con rilpivirina inyectable en pacientes adultos que recibieron EDURANT®, en combinación con cabotegravir oral (30 mg), como parte de una inducción al tratamiento por vía oral o para inyecciones omitidas planificadas. Para obtener información adicional, consultar la información para prescribir de rilpivirina inyección.

Nuevas interacciones:

Medicamentos que afectan la exposición a rilpivirina

La rilpivirina es metabolizada principalmente por el citocromo P450 (CYP)3A, y los medicamentos que inducen o inhiben al CYP3A pueden afectar la depuración de rilpivirina (ver sección Propiedades farmacocinéticas). La co-administración de EDURANT® y medicamentos que inducen al CYP3A puede conllevar a la disminución de las concentraciones plasmáticas de rilpivirina lo cual podría reducir potencialmente el efecto terapéutico de EDURANT®. La co-administración de EDURANT® y medicamentos que inhiben el CYP3A puede conllevar al incremento de las concentraciones plasmáticas de rilpivirina.

La co-administración de EDURANT® con medicamentos que incrementan el pH gástrico puede conllevar a la disminución de las concentraciones plasmáticas de rilpivirina lo cual podría reducir potencialmente el efecto terapéutico de EDURANT®.

Medicamentos que son afectados por el uso de rilpivirina

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

Las interacciones establecidas y teóricas con antirretrovirales seleccionados y medicamentos no antirretrovirales se describen a continuación en la Tabla 1 y la Tabla 2, respectivamente.

Tabla de interacciones

Las interacciones entre rilpivirina y los medicamentos co-administrados se describen en las siguientes tablas (el incremento está indicado como “↑”, la disminución como “↓”, sin cambios como “↔”, no se aplica como “NA”).

Tabla 1: Interacciones farmacológicas – Rilpivirina co-administrada con medicamentos antirretrovirales y antivirales					
Medicamento co-administrado	Dois del medicamento co-administrado	Medicamento evaluado	C _{max}	AUC	C _{min}
INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA ANÁLOGOS DE NUCLEÓSIDOS O NUCLEÓTIDOS (ITIAN/ITIANt) del VIH					
Didanosina**	400 mg una vez al día	didanosina	↔	↑ 12%	NA
		rilpivirina	↔	↔	↔
No se requiere ajustar la dosis cuando EDURANT® se co-administra con didanosina. La didanosina debe ser administrada con el estómago vacío y por lo menos dos horas antes o cuatro horas después de EDURANT® (el cual debe administrarse con una comida).					
Tenofovir disoproxil fumarato**	300 mg una vez al día	tenofovir	↑ 19%	↑ 23%	↑ 24%
		rilpivirina	↔	↔	↔
No se requiere ajustar la dosis cuando EDURANT® se co-administra con tenofovir disoproxil fumarato.					
Otros ITIAN (abacavir, emtricitabina, lamivudina, stavudina y zidovudina)	Basado en las diferentes vías de eliminación de rilpivirina y estos otros ITIAN, no se espera interacciones farmacológicas clínicamente relevantes entre estos medicamentos y EDURANT®.				
INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA NO ANÁLOGOS DE NUCLEÓSIDOS (ITINAN) del VIH					
ITINAN (delavirdina, efavirenz, etravirina, nevirapina)	No se recomienda la co-administración de EDURANT® con ITINAN.				
INHIBIDORES DE LA PROTEASA (IPs) del VIH – con co-administración de dosis bajas de ritonavir					
Darunavir/ritonavir**	800/100 mg una vez al día	darunavir	↔	↔	↓ 11%
		rilpivirina	↑ 79%	↑ 130%	↑ 178%
El uso concomitante de EDURANT® con darunavir/ritonavir puede causar un incremento de las concentraciones plasmáticas de rilpivirina (inhibición de las enzimas del CYP3A). No se requiere ajustar la dosis cuando EDURANT® se co-administra con darunavir/ritonavir.					
Lopinavir/ritonavir (cápsulas de gelatina blanda)**	400/100 mg dos veces al día	lopinavir	↔	↔	↓ 11%
		rilpivirina	↑ 29%	↑ 52%	↑ 74%
El uso concomitante de EDURANT® con lopinavir/ritonavir puede causar un incremento de las concentraciones plasmáticas de rilpivirina (inhibición de las enzimas del CYP3A). No se requiere ajustar la dosis cuando EDURANT® se co-administra con lopinavir/ritonavir.					
Otros PI reforzados (atazanavir/ritonavir, fosamprenavir/ritonavir, saquinavir/ritonavir, tipranavir/ritonavir)	El uso concomitante de EDURANT® con los IPs reforzados puede causar un incremento de las concentraciones plasmáticas de rilpivirina (inhibición de las enzimas del CYP3A). No se espera que EDURANT® afecte las concentraciones plasmáticas de los IPs co-administrados.				

INHIBIDORES DE LA PROTEASA (IPs) del VIH – sin co-administración de dosis bajas de ritonavir					
IPs no reforzados (atazanavir, fosamprenavir, indinavir, nelfinavir)	El uso concomitante de EDURANT® con IPs no reforzados puede causar un incremento de las concentraciones plasmáticas de rilpivirina (inhibición de las enzimas del CYP3A). No se espera que EDURANT® afecte las concentraciones plasmáticas de los IPs co-administrados.				
ANTAGONISTAS DE CCR5					
Maraviroc	No se espera interacción farmacológicamente clínicamente relevante cuando EDURANT® se co-administra con maraviroc.				
INHIBIDORES DE LA TRANSFERENCIA DE CADENAS DE LA INTEGRASA del VIH					
Cabotegravir	30 mg una vez al día	cabotegravir	↔	↔	↔
		rilpivirina	↔	↔	↓ 8%
No se requiere ajustar la dosis cuando EDURANT® se co-administra con cabotegravir.					
Raltegravir*	400 mg dos veces al día.	raltegravir	↑ 10%	↑ 9%	↑ 27%
		rilpivirina	↔	↔	↔
No se requiere ajustar la dosis cuando EDURANT® se co-administra con raltegravir.					
OTROS AGENTES ANTIVIRALES					
Ribavirina	No se espera interacción farmacológica clínicamente relevante cuando EDURANT® se co-administra con ribavirina.				
Simeprevir*	150 mg una vez al día	simeprevir	↑ 10%	↔	↔
		rilpivirina	↔	↔	↑ 25%
No se requiere ajustar la dosis de ningún fármaco cuando EDURANT® es co-administrado con simeprevir					
* La interacción entre EDURANT® y el fármaco se evaluó en un estudio clínico. Todas las demás interacciones farmacológicas que se muestran están previstas.					
* Este estudio de interacción se ha realizado con una dosis mayor que la dosis recomendada de EDURANT® valorando el efecto máximo sobre los fármacos co-administrados. La recomendación de la dosificación se aplica a la dosis recomendada de 25 mg de EDURANT® una vez al día.					

Tabla 2: Interacciones farmacológicas – Rilpivirina co-administrada con medicamentos no antirretrovirales					
Medicamento co-administrado	Dosis del medicamento co-administrado	Medicamento evaluado	C _{max}	AUC	C _{min}
ANTIARRÍTMICOS					
Digoxina*	0.5 mg dosis simple	digoxina	↔	↔	NA
	No se requiere ajustar la dosis cuando EDURANT® es co-administrado con digoxina.				
ANTIDIABÉTICOS					
Metformina*	850 mg dosis única	metformina	↔	↔	NA

	No se requiere ajustar la dosis cuando EDURANT® se co-administra con metformina.				
ANTICONVULSIONANTES					
Carbamacepina Oxcarbacepina Fenobarbital Fenitoína	No se debe usar EDURANT® en combinación con estos anticonvulsivos ya que la co-administración puede causar disminuciones significativas de las concentraciones plasmáticas de rilpivirina (inducción de las enzimas del CYP3A). Esto puede conllevar a la pérdida del efecto terapéutico de EDURANT®.				
AGENTES ANTIMICÓTICOS AZÓLICOS					
Ketoconazol*#	400 mg una vez al día	ketoconazol	↔	↓ 24%	↓ 66%
		rilpivirina	↑ 30%	↑ 49%	↑ 76%
Fluconazol Itraconazol Posaconazol Voriconazol	El uso concomitante de EDURANT® con agentes antimicóticos azólicos puede causar un incremento de las concentraciones plasmáticas de rilpivirina (inhibición de las enzimas del CYP3A). No se requiere ajustar la dosis cuando EDURANT® se co-administra con agentes antimicóticos azólicos.				
ANTIMICOBACTERIANOS					
Rifabutina*#	300 mg una vez al día†	rifabutina	↔	↔	↔
		25-O-desacetil-rifabutin	↔	↔	↔
	300 mg una vez al día	rilpivirina (25 mg una vez al día)	↓ 31%	↓ 42%	↓ 48%
	300 mg una vez al día	rilpivirina (50 mg una vez al día)	↑ 43%	↑ 16%	↔
		(comparado con solo 25 mg de rilpivirina una vez al día)			
El uso concomitante de EDURANT® con rifabutina puede causar disminuciones significativas de las concentraciones plasmáticas de rilpivirina (inducción de las enzimas del CYP3A). Esto puede conllevar a la pérdida del efecto terapéutico de EDURANT®. A lo largo de la co-administración de EDURANT® con rifabutina, la dosis de EDURANT® debe incrementarse de 25 mg una vez al día a 50 mg una vez al día. Cuando se suspenda la co-administración de rifabutina, la dosis de EDURANT® debe disminuirse a 25 mg una vez al día					
Rifampicina*#	600 mg una vez al día	rifampicina	↔	↔	NA
		25-desacetil-rifampicina	↔	↓ 9%	NA
		rilpivirina	↓ 69%	↓ 80%	↓ 89%
Rifapentina	No se debe usar EDURANT® en combinación con rifampicina o rifapentina ya que la co-administración puede causar disminuciones significativas de las concentraciones plasmáticas de rilpivirina (inducción de las enzimas del CYP3A). Esto puede conllevar a la pérdida del efecto terapéutico de EDURANT®.				
ANTIBIÓTICOS MACRÓLIDOS					
Claritromicina Eritromicina	El uso concomitante de EDURANT® con claritromicina o eritromicina puede causar un incremento de las concentraciones plasmáticas de rilpivirina (inhibición de las enzimas del CYP3A). Cuando sea posible, debe considerarse alternativas como la azitromicina.				

GLUCOCORTICOIDES					
Dexametasona (sistémica)	No debe utilizarse EDURANT® en combinación con dexametasona sistémica ya que la co-administración puede causar disminuciones significativas de las concentraciones plasmáticas de rilpivirina (inducción de las enzimas del CYP3A). Esto puede conllevar a la pérdida del efecto terapéutico de EDURANT®. Deben considerarse alternativas, especialmente de uso a largo plazo.				
INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES					
Omeprazol**	20 mg una vez al día	omeprazol	↓ 14%	↓ 14%	NA
		rilpivirina	↓ 40%	↓ 40%	↓ 33%
Lansoprazol Rabeprazol Pantoprazol Esomeprazol	No debe utilizarse EDURANT® en combinación con inhibidores de la bomba de protones ya que la co-administración puede causar disminuciones significativas de las concentraciones plasmáticas de rilpivirina (incremento del pH gástrico). Esto puede conllevar a la pérdida del efecto terapéutico de EDURANT®.				
ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR H ₂					
Famotidina**	40 mg dosis única tomada 12 horas antes de rilpivirina	rilpivirina	↔	↓ 9%	NA
	40 mg dosis única tomada 2 horas antes de rilpivirina	rilpivirina	↓ 85%	↓ 76%	NA
	40 mg dosis única tomada 4 horas después de rilpivirina	rilpivirina	↑ 21%	↑ 13%	NA
Cimetidina Nizatidina Ranitidina	La combinación de EDURANT® y los antagonistas del receptor H ₂ debe utilizarse con precaución ya que la co-administración puede causar disminuciones significativas de las concentraciones plasmáticas de rilpivirina (incremento del pH gástrico). Los antagonistas del receptor H ₂ solamente se deben administrar por lo menos 12 horas antes o por lo menos 4 horas después de EDURANT®.				
ANTIÁCIDOS					
Antiácidos (por ejemplo, hidróxido de aluminio o magnesio, carbonato de calcio)	La combinación de EDURANT® y los antiácidos debe utilizarse con precaución ya que la co-administración puede causar disminuciones significativas de las concentraciones plasmáticas de rilpivirina (incremento del pH gástrico). Los antiácidos solamente deben administrarse por lo menos 2 horas antes o por lo menos 4 horas después de EDURANT®.				
ANALGÉSICOS NARCÓTICOS					
Metadona*	60-100 mg una vez al día, dosis individualizada	R(-) metadona	↓ 14%	↓ 16%	↓ 22%
		S(+) metadona	↓ 13%	↓ 16%	↓ 21%
No se requiere ajustar de la dosis cuando se inicia la co-administración de metadona con EDURANT®. Sin embargo, se recomienda monitoreo clínico ya que puede ser necesario ajustar la terapia de mantenimiento con metadona en algunos pacientes.					

PRODUCTOS FITOTERAPÉUTICOS					
Hierba de San Juan (<i>Hipericum perforatum</i>)	No debe utilizarse EDURANT® en combinación con productos que contienen hierba de San Juan (<i>Hipericum perforatum</i>) ya que la co-administración puede causar disminuciones significativas de las concentraciones plasmáticas de rilpivirina (inducción de las enzimas del CYP3A). Esto puede conllevar a la pérdida del efecto terapéutico de EDURANT®.				
ANALGÉSICOS					
Acetaminofén* [#] (paracetamol)	500 mg dosis única	acetaminofén	↔	↔	NA
		rilpivirina	↔	↔	↑ 26%
No se requiere ajustar la dosis cuando EDURANT® se co-administra con acetaminofén (paracetamol).					
ANTICONCEPTIVOS A BASE DE ESTRÓGENOS					
Etinilestradiol* Noretindrona*	0.035 mg una vez al día	etinilestradiol	↑ 17%	↔	↔
	1 mg 1v/día	noretindrona	↔	↔	↔
No se requiere ajustar la dosis para el uso concomitante de EDURANT® y los anticonceptivos a base de estrógenos y/o progesterona.					
INHIBIDORES DE LA HMG CO-A REDUCTASA					
Atorvastatina* [#]	40 mg una vez al día	atorvastatina	↑ 35%	↔	↓ 15%
		rilpivirina	↓ 9%	↔	↔
Fluvastatina Lovastatina Pitavastatina Pravastatina Rosuvastatina Simvastatina	No se requiere ajustar la dosis cuando EDURANT® se co-administra con un inhibidor de la HMG Co-A reductasa.				
INHIBIDOR DE LA FOSFODIESTERASA TIPO 5 (PDE-5)					
Sildenafil* [#]	50 mg dosis única	sildenafil	↔	↔	NA
		rilpivirina	↔	↔	↔
Vardenafilo Tadalafilo	No se requiere ajustar la dosis cuando EDURANT® se co-administra con un inhibidor de la PDE-5.				
<p>* La interacción entre EDURANT® y el fármaco se evaluó en un estudio clínico. Todas las demás interacciones farmacológicas que se muestra están previstas.</p> <p># Este estudio de interacción se realizó con una dosis mayor que la dosis recomendada de EDURANT® evaluando el efecto máximo sobre los fármacos co-administrados. La recomendación de la dosificación se aplica a la dosis recomendada de 25 mg de EDURANT® al día</p> <p>† Este estudio de interacción se ha realizado con una dosis mayor a la dosis recomendada de EDURANT®</p>					

Fármacos que prolongan el intervalo QT

Existe información disponible limitada sobre el potencial de interacción farmacodinámica entre rilpivirina y medicamentos que prolongan el intervalo QTc del electrocardiograma. En un estudio en sujetos sanos se demostró que las dosis supraterapéuticas de rilpivirina (75 mg una vez al día y 300 mg una vez al día) prolongan el intervalo QTc del electrocardiograma (ver sección Propiedades farmacodinámicas). EDURANT® debe utilizarse con precaución cuando se co-administra con un medicamento con riesgo conocido de Torsades de pointes.

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto y la información para prescribir versión 23 de Agosto 2021, allegado mediante Radicado No. 20221065401.

3.1.13 Unificaciones

3.1.13.1 CLONIXINATO DE LISINA + TARTRATO DE ERGOTAMINA

Expediente : 226463
Radicado : 20221132418 / 20241284897
Fecha : 05/11/2024
Interesado : MEGALABS COLOMBIA S.A.S. / Grupo de Apoyo de las Salas Especializadas de la Comisión Revisora

Composición: Cada tableta recubierta contiene 125 mg de clonixinato de lisina + 1 mg de tartrato de ergotamina

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Solicitud: El interesado da respuesta al Auto No. 202200552 20240153522 y solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Inserto para el usuario, versión: PRO742004-09/07/2021

CONCEPTO: Revisada la solicitud allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora indica que, la presente unificación aplica para todos los productos con los principios activos CLONIXINATO DE LISINA + TARTRATO DE ERGOTAMINA, en las siguientes concentraciones y formas farmacéuticas:

Concentración: Cada tableta recubierta contiene 125 mg de clonixinato de lisina + 1 mg de tartrato de ergotamina

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Migraña aguda en adultos.

Contraindicaciones:

Está contraindicada en casos de hipersensibilidad conocida a alguno de los componentes de la formulación.

Por contener Clonixinato de lisina

No debe indicarse en pacientes con úlcera péptica activa o hemorragia gastroduodenal. No se debe administrar en pacientes con antecedentes de broncoespasmo, pólipos nasales, angioedema o urticaria ocasionados por aspirina u otros antiinflamatorios no esteroides. No administrar a embarazadas, mujeres en período de lactancia ni a niños menores de 12 años.

217

Acta No. 03 de 2025 SEMPB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

A pesar de que el Clonixinato de Lisina no interfiere con los mecanismos de coagulación, por tratarse de un AINE debe utilizarse con precaución en pacientes anticoagulados o antiagregados.

Por contener Ergotamina

No debe administrarse a pacientes con hipertensión arterial no controlada adecuadamente, ni en casos de angioplastias o cirugía vascular, especialmente arterial, reciente o probable, ya que aumenta el riesgo de isquemia. No se debe administrar a pacientes con enfermedad de las arterias coronarias, angina de pecho, ya que ésta puede ser agravada e incluso puede producirse un infarto de miocardio. Otras contraindicaciones relativas para el uso de Ergotamina son las enfermedades vasculares periféricas oclusivas, desnutrición, insuficiencia renal y hepática severa, infecciones severas o sepsis, shock, traumatismos, sobre todo de extremidades y con fracturas múltiples, porque existe un mayor riesgo de espasmos vasculares. Arteritis temporal. Migraña hemipléjica o basilar. No se recomienda su uso durante el embarazo, ya que estimula el músculo uterino y por su efecto vasoconstrictor disminuye el flujo sanguíneo en el útero. Tampoco debe usarse durante la lactancia.

Está absolutamente contraindicado en pacientes que reciben terapia antirretroviral, especialmente fármacos del grupo de los Inhibidores de la proteasa (ritonavir, atazanvir, amprenavir, darunavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, saquinavir, tipranavir). El uso concomitante de ambas drogas puede producir ergotismo (cuadro caracterizado por vasoconstricción periférica y necrosis distal).

La asociación de clonixinato de lisina + tartrato de ergotamina está contraindicado en menores de 18 años.

Precauciones y advertencias:

Clonixinato de lisina + Tartrato de ergotamina está destinada al tratamiento de las crisis agudas de migraña y no debe emplearse en el tratamiento preventivo de las mismas. Tampoco debe emplearse en el tratamiento de la cefalea tensional (cefalea precipitada por el estrés o la tensión muscular).

Por contener Clonixinato de lisina

Se debe administrar con precaución en pacientes con antecedentes de úlcera péptica gastroduodenal o gastritis, alergias, asma y en aquellos en tratamiento con anticoagulantes.

Aunque no se ha descrito caso alguno durante la administración de Clonixinato de lisina, es sabido que los antiinflamatorios no esteroides en general, inhiben la síntesis de prostaglandinas que promueven la irrigación renal. En enfermos cuya perfusión renal se encuentre disminuida, la administración de estos fármacos puede precipitar una descompensación de la función renal, generalmente reversible al interrumpir el

218

Acta No. 03 de 2025 SEMPB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

tratamiento con el fármaco en cuestión. Particularmente susceptibles a esta complicación, son los pacientes deshidratados con insuficiencia cardíaca congestiva, cirrosis hepática, síndrome nefrótico u otras enfermedades renales evidentes, aquellos que reciben diuréticos, o bien los que han sido sometidos a intervenciones quirúrgicas mayores con hipovolemia subsiguiente. En estos enfermos se controlará el volumen de la diuresis y la función renal al iniciar el tratamiento.

Se debe tener en cuenta que, en pacientes hipertensos, la administración de inhibidores de la síntesis de prostaglandinas puede disminuir la efectividad de la medicación antihipertensiva por lo que habrá que realizar un control más estricto de la hipertensión arterial. Un efecto que puede observarse ocasionalmente durante la terapéutica con los antiinflamatorios no esteroides, tampoco referido durante la terapéutica con Clonixinato de Lisina, es la 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.

Embarazo: si bien los estudios toxicológicos preclínicos no han evidenciado efectos teratogénicos, no existe experiencia suficiente con la administración de Clonixinato de lisina a mujeres embarazadas. Por lo tanto, el Clonixinato de lisina no debe ser administrado durante el embarazo.

Lactancia: los estudios realizados en seres humanos mostraron que la excreción de Clonixinato de lisina en la leche es pequeña. No obstante, se evaluará la relación riesgo/beneficio cuando se deba administrar a mujeres en período de lactancia.

Pediatría: no se dispone de estudios clínicos con Clonixinato de lisina en niños menores de 12 años, por lo tanto, su uso está contraindicado en ellos.

Geriatría: como sucede con todos los antiinflamatorios, administrar con precaución a los pacientes ancianos, ya que en los mismos puede existir alteración de la función renal, hepática o cardiovascular.

Por contener Ergotamina

Debe evitarse el uso continuado de ergotamina o su uso a dosis superiores a las recomendadas, ya que con dosis elevadas puede producirse vasoespasmo y con el uso continuado cambios fibróticos, en particular de la pleura y del retroperitoneo y más raramente de las válvulas cardíacas.

Ergotamina puede provocar isquemia miocárdica o en casos raros, infarto, debido a sus propiedades vasoconstrictoras, incluso en pacientes sin historia previa conocida de enfermedades coronarias.

Se deberá informar a los pacientes que están siendo tratados con ergotamina, de las dosis máximas permitidas y de los síntomas sugerentes de vasoespasmo: hipoestesia,

parestias (p.ej. entumecimiento, hormigueo) en los dedos de manos y pies, cefaleas y síntomas de isquemia miocárdica (p.ej. dolor precordial).

Deberá advertirse a los pacientes de que si aparecen los síntomas señalados arriba, el tratamiento deberá interrumpirse inmediatamente y consultar al médico.

Se controlará adecuadamente a los pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada, especialmente los pacientes con un cuadro de tipo colestático.

Debe administrarse con precaución en pacientes con traumatismos en las extremidades. Cuando se administra a altas dosis en el tratamiento de la cefalea crónica e intratable, es recomendable un control estrecho de los pacientes, ya que puede necesitarse una terapéutica antihipertensiva.

Embarazo: No se recomienda su uso porque la Ergotamina es un potente ocitócico. La acción estimuladora de la Ergotamina en el útero y su actividad vasoconstrictora, que lleva a una disminución del flujo sanguíneo uterino, pueden ser dañinos para el feto. A pesar de no haberse establecido una definida relación causal, el uso de Ergotamina en la embarazada, puede causar retardo en el crecimiento fetal, aborto, y obstrucción intestinal llevando a la muerte al recién nacido.

En estudios realizados en animales, la Ergotamina, ha causado retardo en el crecimiento fetal y ha aumentado el número de resorciones y abortos.

Lactancia: La Ergotamina se distribuye en la leche materna y puede causar efectos adversos en el lactante (Ej.; vómitos, diarrea, pulso débil, presión sanguínea inestable, convulsiones).

También inhibe la lactancia.

Pediatría: No se encuentra aprobada en menores de 18 años.

No se han documentado hasta la fecha problemas pediátricos específicos. Sin embargo, sólo se recomienda su uso con precaución y en pacientes que no responden a medicamentos menos tóxicos.

Geriatría: Se recomienda tener precaución en ancianos, quienes son más propensos a tener enfermedad vascular oclusiva, y por lo tanto más susceptibles a tener vasoconstricción periférica que los adultos más jóvenes. Esto, aumenta el riesgo de hipotermia y otras complicaciones isquémicas.

También tienen mayor riesgo de isquemia de miocardio por lo que se recomienda control electrocardiográfico durante las primeras dosis y además palpar los pulsos periféricos en forma periódica. Los ancianos están más propensos a tener alteraciones renales por lo cual se debe tener precaución en los pacientes que toman este medicamento.

El uso prolongado de cualquier tipo de analgésicos para el tratamiento de cefaleas puede empeorar

esta situación clínica. Si esto sucede o se sospecha, debe ser valorado por un médico e interrumpir el tratamiento. Se tendrá en cuenta el posible diagnóstico de cefalea por abuso de estos fármacos en aquellos pacientes que tienen cefaleas frecuentes o diarias, incluso a pesar de (o debido a) un uso regular de fármacos para el tratamiento de cefaleas. Por lo tanto, no se debe administrar este medicamento por periodos prolongados. Puede producir reacción positiva a los test de control antidoping.

Por contener Clonixinato de lisina puede producir reacciones alérgicas en piel o mucosas, síntomas de úlcera péptica, de hemorragia digestiva o broncoespasmo, en caso de que aparezcan se suspenderá el medicamento.

Por contener Ergotamina

Puede observarse un aumento de la cefalea migrañosa lo que puede indicar tolerancia a la Ergotamina. El uso frecuente de la misma por los pacientes puede llevar al desarrollo de cefaleas crónicas e intratables con o sin manifestaciones de migraña.

Clonixinato de lisina + Tartrato de ergotamina debe emplearse según la posología recomendada y extremando la precaución de no sobrepasar las dosis máximas diarias y semanales recomendadas, para evitar las manifestaciones tóxicas de la Ergotamina (ver Sobredosificación). Los pacientes que ingieren Ergotamina, más de 2 días a la semana durante períodos prolongados, pueden desarrollar dependencia y requerir dosis progresivamente crecientes para obtener alivio de la cefalea. Se ha descrito la cefalea medicamentosa luego del uso prolongado ininterrumpido de Ergotamina y también como síntoma de abstinencia luego de la interrupción del tratamiento prolongado. Por lo tanto, se recomienda no utilizar la Ergotamina más de 1 ó 2 veces a la semana. Se ha vinculado al uso de Ergotamina con la exacerbación clínica de la porfiria. Debe administrarse con precaución a pacientes con anemia.

Conducción y uso de máquinas:

No se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Vía de administración: Oral

Dosificación y grupo etario:

Adultos:

Un comprimido de por vía oral al comenzar los síntomas. En caso necesario continuar con 1 comprimido cada media a 1 hora, hasta un máximo de 6 comprimidos por día. En cefaleas muy intensas pueden ingerirse inicialmente 2 comprimidos juntos.

Dosis máxima semanal 10 comprimidos.

Interacciones:

Las interacciones de clonixinato de lisina + tartrato de ergotamina dependerán de las interacciones de sus componentes.

a) Por contener Clonixinato de lisina

Si bien las siguientes interacciones no han sido descritas con todos los AINE ni con el Clonixinato de lisina, el hecho que hayan sido documentadas para algunos de ellos, hace necesario tenerlas en cuenta, especialmente cuando el medicamento se administra durante períodos prolongados.

Ácido acetilsalicílico en altas dosis y otros fármacos antiinflamatorios no esteroides, alcohol, corticoesteroides, colchicina y suplementos de potasio: aumentan el riesgo de efectos secundarios gastrointestinales, incluyendo úlcera gastroduodenal, hemorragia digestiva.

Anticoagulantes orales, heparina, ticlopidina, trombolíticos, y otros inhibidores de la agregación plaquetaria: producen mayor riesgo de hemorragia. Si la administración conjunta es inevitable, se efectuarán controles de la coagulación sanguínea, ajustando las dosis de los medicamentos que la modifican de acuerdo a los resultados.

Ácido Valproico, Cefamandol, Cefoperazona, Cefotetan, Plicamicina: disminuyen la agregación plaquetaria y aumentan el riesgo potencial de hemorragias.

Insulina y antidiabéticos orales: los antiinflamatorios no esteroides pueden aumentar el efecto hipoglucémico de estos medicamentos.

Diuréticos: la administración junto con diuréticos puede resultar en una disminución de los efectos natriuréticos y antihipertensivos de éstos, posiblemente por la acción antiprostaglandina. Por esta misma acción, el uso conjunto de diuréticos y analgésicos-antiinflamatorios no esteroides puede disminuir el flujo sanguíneo renal y provocar insuficiencia renal aguda. Este riesgo aumenta en caso de pacientes deshidratados y diuréticos por lo que es conveniente hidratarlos previamente.

Antihipertensivos como beta bloqueadores, inhibidores de la ECA, vasodilatadores, diuréticos: pueden perder parte de su eficacia antihipertensiva por la inhibición de la síntesis de prostaglandinas vasodilatadoras ocasionada por los analgésicos antiinflamatorios no esteroides.

Litio: la administración conjunta con sales de litio puede provocar un aumento de los niveles plasmáticos de litio, por lo cual se deberá controlar su nivel plasmático.

Glucósidos digitálicos: algunos analgésicos y antiinflamatorios no esteroides incrementan los niveles plasmáticos de los digitálicos, aumentando el riesgo de toxicidad digitálica.

Metotrexato: el tratamiento simultáneo con metotrexato y analgésicos antiinflamatorios no esteroides puede aumentar la toxicidad hematológica del metotrexato, por lo tanto, en estos casos, se deberán realizar controles hematológicos frecuentes.

Ciclosporina: la asociación con ciclosporina puede resultar en un aumento de los niveles plasmáticos de ésta y en un mayor riesgo de nefrotoxicidad.

Sales de oro: administradas conjuntamente con fármacos analgésicos-antiinflamatorios no esteroides incrementan el riesgo de efectos renales adversos.

Probenecid: se ha observado que el Probenecid aumenta los niveles plasmáticos de algunos antiinflamatorios no esteroides aumentando su eficacia y/o exaltando también, sus efectos adversos. En caso que estos últimos efectos aparezcan, puede ser necesaria una reducción de la dosis del analgésico y antiinflamatorio no esteroide.

b) Por contener Ergotamina

Antibióticos Macrólidos: especialmente la eritromicina y la troleandomicina pueden inhibir el metabolismo de la Ergotamina y aumentar el riesgo de vasoespasmo.

Beta bloqueadores: con poca frecuencia durante la profilaxis de la migraña con la asociación de Ergotamina y beta bloqueadores, se puede producir una reacción vasoespástica con vasoconstricción periférica. Si bien la mayoría de los pacientes toleran esa asociación, los mismos deben ser controlados estrechamente.

Vasoconstrictores sistémicos, Epinefrina parenteral, Metaraminol, Metoxamina, Norepinefrina, Fenilefrina parenteral: pueden ser potenciados provocando hipertensión severa y ruptura de vasos cerebrales.

Soluciones anestésicas con vasoconstrictores: no deben asociarse con Ergotamina ya que pueden producir isquemia vascular periférica y gangrena.

Nitroglicerina: la Ergotamina puede anular el efecto vasodilatador de la nitroglicerina y reducir su efecto antianginoso.

Tabaco: la Ergotamina administrada a pacientes fumadores importantes, puede aumentar el riesgo de isquemia vascular periférica al sumarse al efecto vasoconstrictor de la nicotina.

Tratamiento de la infección por el VIH, inhibidores de la proteasa o de la transcriptasa inversa (p.ej. ritonavir, indinavir, nelfinavir, amprenavir), incrementan el riesgo de vasoespasmo.

Antimicóticos azólicos (p.ej. ketoconazol, itraconazol, voriconazol), incrementan el riesgo de vasoespasmo.

Tratamiento concomitante con agentes vasoconstrictores (incluyendo otros alcaloides del cornezuelo del centeno y triptanes) potencia el efecto vasoconstrictor.

Otros agonistas del receptor 5HT1 e inhibidores de la MAO incrementan el riesgo de síndrome serotoninérgico.

Por contener Clonixinato de lisina

No es conveniente asociar Clonixinato de lisina + tartrato de ergotamina con otros antiinflamatorios no esteroideos, anticoagulantes orales, trombolíticos, ticlopidina, heparina, litio, metotrexato, ciclosporina, diuréticos, antihipertensivos, digitálicos, sales de oro, probenecid (ver interacciones).

Por contener Ergotamina

No es conveniente asociar Clonixinato de lisina + tartrato de ergotamina con antibióticos macrólidos, beta bloqueadores, vasoconstrictores como epinefrina parenteral, metaraminol, metoxamina, norepinefrina, fenilefrina parenteral, soluciones anestésicas con vasoconstrictores, nitroglicerina, nicotina (tabaco).

La cafeína y de la metoclopramida aumentan la absorción de la Ergotamina

Reacciones adversas:

Por contener Clonixinato de Lisina: pueden presentarse raramente náuseas, vómitos, gastritis, somnolencia. En pacientes predispuestos pueden presentarse reacciones de hipersensibilidad.

Por contener Ergotamina: pueden presentarse y requerir de atención médica las siguientes reacciones adversas: edema en miembros inferiores, manos y cara. Efectos cardiovasculares, específicamente angina de pecho, vasoespasmo coronario inducido (precordialgia), taquicardia o bradicardia, hipertensión o hipotensión, pulso débil o acelerado, isquemia cerebral, vasoespasmo periférico inducido (prurito, entumecimiento o cosquilleo en los dedos de mano o pie, cara, dolor de brazos, piernas, palidez o cianosis, frialdad de manos o pies, pulsos débiles o ausentes, debilidad en piernas) y vasoespasmo ocular (alteraciones en la visión, miosis). También se han reportado infarto de miocardio e infarto cerebral.

Menos frecuentemente y sin necesidad de atención médica, salvo que persistan, se han descrito: somnolencia, confusión, nerviosismo, insomnio, sequedad de boca (especialmente si se asocia con alcaloides de la belladona), diarrea, náuseas, vómitos. Pueden presentarse efectos vasculares periféricos leves, de menos de una hora de duración, como ser dedos fríos en manos o pies, entumecimiento y cosquilleo de dedos, debilidad de miembros inferiores, sin otros signos o síntomas de isquemia. También se han descrito cefaleas severas, como efecto rebote, en pacientes que utilizan la Ergotamina en exceso y que son más intensas en las primeras 24 a 48 horas y duran alrededor de 72 horas

224

Acta No. 03 de 2025 SEMPB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

y pueden llevar a aumentar la dosis de Ergotamina y/o analgésicos, a su dependencia y a padecer cefaleas crónicas e intratables.

Sobredosificación:

Los síntomas de intoxicación aguda por ergotamina incluyen: Náuseas, vómitos, diarrea, sed extrema, entumecimiento, parestesias, dolor y cianosis de las extremidades, asociados con disminución o ausencia de pulsos periféricos, hipertensión o hipotensión, decaimiento, estupor, coma, convulsiones y shock. Se han informado casos fatales. El ergotismo vascular puede producir gangrena, infarto de miocardio o de otros órganos. Luego de una cuidadosa evaluación clínica del paciente el profesional decidirá la realización o no del tratamiento de rescate: Evacuación gástrica (emesis o lavado gástrico), carbón activado y purgante salino. Control clínico estricto y tratamiento sintomático de soporte. Si el vasoespasmio es persistente se debe considerar el uso de anticoagulantes, dextran de bajo peso molecular y vasodilatadores. No se han descrito antídotos específicos. La Ergotamina es dializable. Ante la eventualidad de una sobredosificación, acudir al hospital más cercano.

Condición de venta: Con fórmula facultativa

Norma farmacológica: 19.11.0.0.N20

3.3 CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS

3.3.1 BEDOYECTA ®

Expediente : 20219955
Radicado : 20211298528 / 20241060100
Fecha : 12/03/2024
Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química de Fabricación Nacional / HUMAX PHARMACEUTICAL S.A

Solicitud: El Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química de Fabricación Nacional, solicita a la Sala Especializada De Medicamentos de la Comisión Revisora:

1. *Conceptuar sobre la respuesta del interesado con Radicado No. 20241060100 del 12 de marzo de 2024 frente a lo conceptuado en el Acta No. 08 de 2023 numeral 3.3.7 de la Sala Especializada de Medicamentos para el producto BEDOYECTA ® Tiamina (Vit B1) 100mg + Piridoxina (Vit B6) 150 mg Tableta Recubierta. Lo anterior para dar continuidad al estudio de la solicitud de REGISTRO SANITARIO CON VISITA EN PLANTA.*
2. *Teniendo en cuenta que, en el Acta No. 08 de 2023 numeral 3.3.7 de la Sala Especializada de Medicamentos se incluyó en la norma farmacológica 21.4.2.3.N60, solicito conceptuar el ATC para el producto respectivo en mención.*

225

Acta No. 03 de 2025 SEMPB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que se solicita conceptuar sobre la información farmacológica para medicamentos que contengan tiamina (Vit B1) 100 mg + piridoxina (Vit B6) 150 mg tableta recubierta.

La Sala considera que la información allegada hace referencia a la importancia nutricional de tiamina y piridoxina y la asociación del déficit de cada una de ellas en cuadros clínicos específicos, con frecuencia de difícil diagnóstico; sin embargo, no es clara la existencia de condiciones patológicas del déficit simultáneo de estas dos vitaminas sin que haya otros déficits nutricionales.

La Sala iniciará un proceso de revisión del estado del arte respecto a la eficacia de asociaciones de vitaminas y/o minerales en indicaciones específicas para determinar su permanencia como medicamentos. Mientras tanto, para la asociación tiamina mononitrato + piridoxina clorhidrato se recomienda la siguiente unificación:

Concentración: Cada tableta recubierta contiene tiamina mononitrato 100 mg + piridoxina clorhidrato 150 mg

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Deficiencia de vitaminas B1 y B6.

Contraindicaciones:

Personas con hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los excipientes del producto.

Niños menores de 14 años (debido a las altas dosis de los principios activos).

Está contraindicado durante el embarazo debido a su alto contenido de vitaminas.

Precauciones y advertencias:

En la literatura se describen las neuropatías en tratamientos a largo plazo (6-12 meses) de más de 50 mg de dosis diaria promedio de vitamina B6. Por lo tanto, se recomienda monitoreo en tratamientos a largo plazo.

Se han producido en adultos casos de dependencia y abstinencia a la piridoxina con dosis de 200 mg al día durante 30 días aproximadamente.

Se debe advertir a los pacientes del posible riesgo de fotosensibilidad que puede causar la piridoxina, que se puede manifestar con síntomas en la piel como erupción, ampollas y vesículas. Se requiere precaución o evitar la exposición a los rayos ultravioleta durante el uso de este medicamento.

Los individuos sensibilizados por exposición profesional a tiamina que les produjo dermatitis de contacto, pueden experimentar una recaída tras la ingesta de tiamina.

226

Acta No. 03 de 2025 SEMPB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Interferencias con pruebas analíticas:

Este medicamento puede producir alteraciones en los resultados de pruebas analíticas:

- La tiamina y piridoxina pueden dar falsos positivos en la determinación de urobilinógeno usando el reactivo de Ehrlich.
- Altas dosis de tiamina puede interferir con las concentraciones plasmáticas de teofilina por el método espectrofotométrico de Schack y Waxler y concentraciones de ácido úrico por el método de fototungstato.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos o éstos son limitados relativos al uso de tiamina en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales son insuficientes en términos de toxicidad para la reproducción.

No se recomienda utilizar el producto durante el embarazo, ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos.

Lactancia

La tiamina y piridoxina se distribuyen en la leche materna.

Durante la lactancia no se puede descartar un riesgo para el lactante.

La piridoxina administrada en madres lactantes puede producir efectos supresores de la lactación, dolor y/o aumento de las mamas.

Fertilidad

Hasta la fecha, no hay evidencias que sugieran que esta asociación cause efectos adversos en la capacidad reproductiva en humanos.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

Dosificación y grupo etario:

Adultos y adolescentes mayores de 14 años.

La dosis recomendada es de una tableta al día.

En general, el tratamiento no debe superar las 2 semanas de duración, aunque, se podrá prolongar más de 15 días a criterio médico.

Si los síntomas persisten o no mejoran después de 7 días de tratamiento, se debe evaluar la situación clínica.

Vía de administración: Oral

Interacciones:

Interacciones descritas para la tiamina (vitamina B1):

Medicamentos bloqueantes musculares: podría aumentar su efecto.

Interacciones descritas para la piridoxina (vitamina B6):

Levodopa: Reducción de los efectos de levodopa por acelerarse su metabolismo periférico; a menos que la levodopa se asocie a un inhibidor de dopa Descarboxilasa (ej., carbidopa).

Fenobarbital y fenitoína: La piridoxina puede disminuir sus concentraciones plasmáticas.

Altretamina: Probable reducción de la respuesta a altretamina, anticancerígeno, por lo que no se recomienda el uso simultáneo con piridoxina.

Amiodarona: Posible aumento de fotosensibilidad inducida por la amiodarona.

Varios medicamentos interfieren con la piridoxina y pueden reducir los niveles de vitamina B6, entre ellos: Penicilamina, antihipertensivos (hidralazina), antituberculosos (isoniazida, cicloserina, etionamida), anticonceptivos orales, inmunosupresores (como corticosteroides, ciclosporina, azatioprina, etc.), antineoplásicos (ciclofosfamida).

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas que podrían producirse se clasifican por órganos y sistemas y por frecuencias, de acuerdo con la convención MedDRA sobre frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes (= 1/10), frecuentes (=1/100 a <1/10), poco frecuentes (=1/1.000 a <1/100), raras (= 1/10.000 a < 1/1.000) o muy raras (<1/10.000).

Reacciones poco frecuentes:

Trastornos del sistema nervioso: dolor de cabeza, parestesias y/o alteraciones de la sensibilidad, somnolencia.

Trastornos gastrointestinales: náuseas.

Trastornos del sistema inmunológico: reacciones de hipersensibilidad.

Otras reacciones adversas que se han notificado con la utilización de los principios activos del medicamento, cuya frecuencia no se ha podido establecer con exactitud son:

Trastornos del sistema nervioso: mareo, agitación; neuropatía sensorial periférica o síndromes neuropáticos en tratamiento prolongado con vitamina B6 y más frecuentemente con dosis elevadas; la neuropatía sensorial puede incluir parestesias y reducción de la propiocepción, marcha inestable, entumecimiento de pies y manos; los síntomas neuropáticos generalmente disminuyen tras la interrupción del tratamiento; con frecuencia desconocida se podría producir un síndrome de dependencia y abstinencia de piridoxina, que es más probable con dosis más elevadas que la que tiene este medicamento y en períodos de tiempo superiores a 1 mes.

Trastornos renales y urinarios: cambios en el color de la orina.

Trastornos oculares: hinchazón, irritación, enrojecimiento en los ojos.

Trastornos gastrointestinales: molestias abdominales, ocasionalmente diarrea moderada.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: grandes dosis de piridoxina pueden producir fotosensibilidad, con cambios en la piel como lesiones vesiculares y ampollares, eritema, erupción o prurito.

Se ha descrito un caso de aparición de rosácea fulminans tras la ingestión diaria de dosis elevadas de vitaminas B (piodermia facial, con nódulos confluentes, papulopústulas y seborrea en cara y cuello).

Trastornos del sistema inmunológico: raramente pueden aparecer reacciones anafilácticas a alguno de los principios activos, con edema, urticaria, disnea, etc. La administración repetida de vitamina B1 puede provocar en raras ocasiones la aparición de hipersensibilidad tardía.

Sobredosis:

No se han notificado casos de sobredosis.

La ingestión accidental de grandes dosis de este medicamento puede ocasionar molestias gastrointestinales (diarreas, náuseas, vómitos) y cefaleas. En raras ocasiones puede aparecer shock anafiláctico.

La administración durante largo tiempo de dosis excesivas de piridoxina se ha asociado con el desarrollo de neuropatías periféricas graves, como neuropatías sensoriales y síndromes neuropáticos.

Puede aparecer fotosensibilidad con lesiones en la piel.

Puede aparecer dolor de cabeza, náuseas, somnolencia, letargo, trastornos respiratorios, incremento de las concentraciones séricas de AST (SGOT) y descenso de las concentraciones séricas de ácido fólico.

Si aparecieran efectos adversos, debe instaurarse tratamiento sintomático adecuado.

Los efectos en general son reversibles cuando el tratamiento se interrumpe.

Condición de venta: En cuanto a la condición de venta del producto de la referencia debe ser bajo prescripción médica dado que no cumple con el numeral 2 del artículo 1 de la Resolución 0886 de 2004 ya que se requiere de diagnóstico médico de la deficiencia simultánea de tiamina y piridoxina.

Adicionalmente, la(s) concentración(es) de principio activo y forma farmacéutica fue(ron) incluida(as) en Norma Farmacológica 21.4.2.3.N60

La Sala recomienda que el presente concepto aplique para todas las asociaciones que contengan tiamina y piridoxina como únicos principios activos.

La Sala recomienda corregir los códigos ATC por cuanto no corresponden y ajustar la descripción de las concentraciones de los siguientes medicamentos descritos en las Normas Farmacológicas 7.9.0.0.N80 y 21.4.2.3.N60:

Para la Norma Farmacológica: 7.9.0.0.N80

ATC	PRINCIPIO ACTIVO	FORMA FARMACÉUTICA	CONCENTRACIÓN
A11EA	TIAMINA CLORHIDRATO + PIRIDOXINA CLORHIDRATO + CIANOCOBALAMINA + ÁCIDO FÓLICO	CÁPSULA	15 mg + 25 mg + 1 mg + 0,80 mg
A11EA	PIRIDOXINA CLORHIDRATO EQUIVALENTE A PIRIDOXINA + CIANOCOBALAMINA + ÁCIDO FÓLICO	TABLETA	25 mg + 0,4 mg + 1 mg
A11EA	PIRIDOXINA CLORHIDRATO EQUIVALENTE A PIRIDOXINA + CIANOCOBALAMINA + ÁCIDO FÓLICO	TABLETA	25 mg + 0,4 mg + 5 mg
A11EA	PIRIDOXINA CLORHIDRATO EQUIVALENTE A PIRIDOXINA + CIANOCOBALAMINA + ÁCIDO FÓLICO	TABLETA	25 mg + 0,4 mg + 2,5 mg

Para la Norma Farmacológica: 21.4.2.3.N60

ATC	PRINCIPIO ACTIVO	FORMA FARMACÉUTICA	CONCENTRACIÓN
-----	------------------	--------------------	---------------

A11DB	TIAMINA MONONITRATO + PIRIDOXINA CLORHIDRATO	TABLETA RECUBIERTA	100 mg + 150 mg
A11DB	TIAMINA CLORHIDRATO + PIRIDOXINA CLORHIDRATO + CIANOCOBALAMINA	SOLUCIÓN INYECTABLE	100 mg + 100 mg + 10 mg / 3mL

3.4 ACLARACIONES

3.4.1 B-VIT CÁPSULA

Expediente : 20045393
 Radicado : 20221061301 / 20241317457
 Fecha : 06/12/2024
 Interesado : PROCAPS S.A.

Composición: Cada cápsula blanda contiene tiamina mononitrato (vitamina b1) 25.00000 mg, riboflavina (vitamina b2) 5.00000 mg, nicotinamida 50.00000 mg, piridoxina clorhidrato (vitamina b6) 50.00000 mg

Forma farmacéutica: Cápsula blanda

Indicaciones:
 Deficiencias vitamínicas del complejo B.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, aclaración del concepto emitido en Acta No. 10 de 2024 SEM numeral 3.1.11.1, mediante el cual se niega la solicitud de modificación de condición de venta.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicados 20221061301 / 20241317457 se solicita aclaración de concepto emitido en Acta No. 10 de 2024 SEM numeral 3.1.11.1, mediante el cual se negó la solicitud de modificación de condición de venta para la asociación a dosis fija de tiamina mononitrato (vitamina b1) 25.00000 mg, riboflavina (vitamina b2) 5.00000 mg, nicotinamida 50.00000 mg, piridoxina clorhidrato (vitamina b6) 50.00000 mg en cápsula blanda (B-VIT Cápsula®) en las indicaciones “Deficiencias vitamínicas del complejo B”. En la solicitud de aclaración, el interesado señala que hay medicamentos con composición similar, indicaciones y de venta libre, por lo que reclama el derecho a la igualdad.

231

Acta No. 03 de 2025 SEMPB Segunda parte
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La Sala aclara que su recomendación es que, en general, los productos que contengan multivitaminas y/o minerales deben estar incluidos en suplementos alimenticios y no reivindicar indicaciones; solo aquellas asociaciones a dosis fijas que presenten evidencia clínica de adecuada calidad en indicaciones específicas, por ejemplo, ácido fólico más hierro para ciertos periodos preconcepción y de gestación.

La Sala iniciará un proceso de revisión del estado del arte respecto a la eficacia de asociaciones de vitaminas y/o minerales en indicaciones específicas para determinar su permanencia como medicamentos.

Dado que la indicación solicitada implica déficit simultáneo y específico de varias vitaminas, caso poco probable, identificar tal déficit requiere diagnóstico y tratamiento médico, por lo cual, la Sala reafirma que la indicación del producto de la referencia “Deficiencias vitamínicas del complejo B” no cumple con lo establecido en el numeral 2 de la Resolución 0886 del 2004: “Ser medicamentos que el consumidor puede adquirir sin la mediación del prescriptor y que están destinados a la prevención, tratamiento o alivio de síntomas, signos o enfermedades leves que son reconocidas adecuadamente por los usuarios”. Por lo anterior, la Sala ratifica la recomendación que la condición de venta para este y otros medicamentos similares es bajo prescripción médica.

La Sala informa que este concepto aplica para todos los medicamentos con similar composición e indicaciones y recomienda su retiro del listado de medicamentos de venta libre.

3.4.2 PEROXIDO DE BENZOILO

Expediente : 20095018
 Radicado : 2015083956
 Fecha : 10/02/2016
 Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química de Fabricación Nacional / Laboratorios Rety de Colombia S.A., Retycol

Composición: Cada 100 g del producto contiene 20.830 g de peróxido de benzoilo

Forma farmacéutica: Espuma tópica en aerosol

Solicitud: El Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química de Fabricación Nacional solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, aclarar la norma farmacológica respecto a la concentración del producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la solicitud allegada, la Sala Especializada de Medicamentos Y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara la norma farmacológica 13.1.14.0.N10, quedando la concentración así:

ATC	PRINCIPIO ACTIVO	FORMA FARMACÉUTICA	CONCENTRACIÓN
-----	------------------	--------------------	---------------

232

Acta No. 03 de 2025 SEMPB Segunda parte
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

D10AE01	BENZOILO PERÓXIDO	ESPUMA TÓPICA EN AEROSOL	5 g / 100 g (5%)
----------------	--------------------------	---------------------------------	-------------------------

Así mismo, se aclara el concepto emitido mediante Acta No. 10 de 2016 SEMPB numeral 3.1.5.3, en el sentido de indicar que, la concentración del producto de la referencia es como se menciona a continuación y no como se presenta en dicha acta.

Composición: Cada 100 g contienen 5 g de peróxido de benzoilo

Siendo las 16:00 del día 20 de marzo 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

DANAIDA ERIKA SANDOVAL PEÑA
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

HUGO ARMANDO BADILLO ARGUELLES
Secretario SEMPB
Sesión Virtual

SANDRA MARÍA MONTOYA ESCOBAR
Directora Técnico de Medicamentos y
Productos Biológicos
Sesión Virtual