



**COMISIÓN REVISORA  
SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS  
ACTA No. 26**

**SESIÓN ORDINARIA**

**22 y 25 DE NOVIEMBRE DE 2019**

- 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**
    - 3.1.8 Protocolo de biodisponibilidad y bioequivalencia**
    - 3.1.9 Modificación de dosificación y posología**
    - 3.1.10 Modificación de vía de administración**
    - 3.1.11 Modificación de condición de venta**
    - 3.1.12 Inclusión / Exclusión de medicamentos vitales**
  - 3.3 CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIA Y VARIOS**
  - 3.4 ACLARACIONES**

**DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA**

**1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM**

Siendo las 8:00 horas se da inicio a la sesión ordinaria de la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, en la sala de Juntas del INVIMA, previa verificación del quórum:

Jorge Eliecer Olarte Caro  
Jesualdo Fuentes González  
Manuel José Martínez Orozco  
Mario Francisco Guerrero Pabón  
José Gilberto Orozco Díaz  
Judith Del Carmen Mestre Arellano

Secretaria de la Sala Especializada de Medicamentos  
Leia Esther Hidalgo Urrea

**2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR**

NA

Acta No. 26 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



### 3. TEMAS A TRATAR

#### 3.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS

##### 3.1.3 PRODUCTO NUEVO

##### 3.1.3.1. IBUPROFENO 200 MG + METOCARBAMOL 500 MG TABLETA RECUBIERTA

Expediente: 20169559  
Radicado: 20191178635  
Fecha: 12/09/2019  
Interesado: Pfizer S.A.S.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 200 mg de Ibuprofeno + 500 mg de Metocarbamol

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:  
Alivio del dolor y de los espasmos musculo esqueléticos

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al ibuprofeno, al metocarbamol, a los salicilatos, otros antiinflamatorios no esteroides o cualquier otro ingrediente en el producto. 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. No administrar durante el tercer trimestre del embarazo. Insuficiencia renal grave (depuración de creatinina <30 ml/min). Falla cardíaca severa. Cirugía de derivación arterial coronaria (bypass coronario).

Precauciones y advertencias:

Advertencias y precauciones especiales para el uso:

Consulte a su médico antes de administrar este medicamento si usted tiene: asma, enfermedad del corazón, hipertensión, una enfermedad renal, si está tomando otro medicamento antiinflamatorio no esteroideo (AINEs).

El ibuprofeno puede causar reacciones alérgicas en pacientes con alergia al ácido acetilsalicílico y otros analgésicos o AINEs.

El uso concomitante con ácido acetilsalicílico (ASA) incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones.

Suspenda la administración consulte a su médico si nota una reacción alérgica que incluya: enrojecimiento de la piel, rash o ampollas, si presenta vómito con sangre, sangre en las heces o heces negras.

Administre con precaución a pacientes con trastornos de coagulación, falla renal, o que estén recibiendo anticoagulantes cumarínicos.

Acta No. 26 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los pacientes con hipertensión no controlada, falla cardíaca congestiva e isquémica, enfermedad arterial periférica y/o enfermedad cerebrovascular, deberán ser tratados con ibuprofeno luego de una cuidadosa evaluación.

Se recomienda comenzar el tratamiento con la dosis efectiva más baja. La administración continua a largo plazo puede incrementar el riesgo de eventos cardiovasculares y cerebrovasculares. Los efectos secundarios pueden ser minimizados con el uso de dosis bajas por períodos cortos de tiempo.

Administre con precaución en mayores de 60 años, ya que sufren una mayor incidencia de reacciones adversas a los AINEs, concretamente hemorragias y perforaciones gastrointestinales que pueden ser mortales, pacientes con insuficiencia hepática moderada, cirrosis hepática, insuficiencia renal leve o moderada.

A menos que sea prescrito por un profesional del cuidado de la salud, detenga la administración y consulte a su médico si el dolor empeora o persiste durante más de 5 días, o si la fiebre empeora o persiste durante más de 3 días. Mantener fuera del alcance de los niños.

Evítese tomar este producto simultáneamente con un consumo excesivo de alcohol (consumo habitual moderado: 3 o más bebidas al día). Se debe evitar la administración concomitante de ibuprofeno y otros AINEs, incluyendo los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2 (COX-2) debido al mayor riesgo de ulceración y sangrado gastrointestinal.

En pacientes con antecedentes isquémicos que estén en tratamiento antiagregante plaquetario con ácido acetilsalicílico de liberación rápida, se debe espaciar la toma de los dos medicamentos, con el fin de evitar la atenuación del efecto antiagregante del ácido acetilsalicílico.

Frente al tratamiento con AINEs, se han notificado hemorragias gastrointestinales, úlceras y perforaciones (que pueden ser mortales), en cualquier momento del mismo, con o sin síntomas previos de alerta y con o sin antecedentes de acontecimientos gastrointestinales graves previos. El riesgo de hemorragia gastrointestinal, úlcera o perforación es mayor cuando se utilizan dosis crecientes de AINEs, en pacientes con antecedentes de úlceras, especialmente si eran úlceras complicadas con hemorragias o perforaciones, y en pacientes de edad avanzada. Estos pacientes deben comenzar el tratamiento con la dosis más baja posible. Se recomienda prescribir a estos pacientes, un tratamiento concomitante con agentes protectores (p.e. Misoprostol o inhibidores de la bomba de protones); Dicho tratamiento combinado también debería considerarse en el caso de pacientes que requieren una dosis baja de ácido acetilsalicílico u otros medicamentos que podrían aumentar el riesgo gastrointestinal.

Se deben tener una precaución especial con aquellos pacientes que reciben tratamientos concomitantes que podrían elevar el riesgo de úlcera o sangrado gastrointestinal, como anticoagulantes orales del tipo dicumarínicos (p.e. warfarina), los medicamentos antiagregantes plaquetarios del tipo de ácido acetilsalicílico, los corticoides orales y antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS).

Los AINE deben administrarse con precaución en pacientes con antecedentes de colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn, ya que pueden exacerbar esta patología.

En algunos casos, se ha observado retención de líquidos tras la administración de ibuprofeno, por lo que deben utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca o hipertensión.

Acta No. 26 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Como con otros AINEs, el uso a largo plazo de ibuprofeno tiene una incidencia en la necrosis papilar renal y otros cambios patológicos renales. También se ha observado toxicidad renal en pacientes en los cuales las prostaglandinas renales tienen un papel compensatorio en el mantenimiento de la perfusión renal. Los pacientes con mayor riesgo de esta reacción son aquellos con función renal afectada, falla cardíaca, disfunción hepática, pacientes que toman diuréticos e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y ancianos. Ante la suspensión del tratamiento con AINEs, usualmente se presenta la recuperación del estado pre-tratamiento.

Ensayos clínicos y datos epidemiológicos sugieren que el uso de ibuprofeno, particularmente en dosis altas (2400 mg / día) y en tratamientos por períodos prolongados de tiempo, puede estar asociado a un pequeño incremento del riesgo de eventos tromboticos arteriales (por ejemplo, infarto, o falla del miocardio). No obstante, estudios epidemiológicos no sugieren que dosis las bajas de ibuprofeno (es decir, <1200 mg/día) estén asociadas con un mayor riesgo de infarto de miocardio. Se debe evaluar el riesgo/ beneficio en caso de hipertensión, insuficiencia cardíaca, enfermedad coronaria, arteriopatía periférica y/o enfermedad cerebrovascular no controlada, así como en pacientes con factores de riesgo cardiovascular conocidos.

Se han descrito reacciones cutáneas graves, algunas mortales, incluyendo dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y, muy raramente, necrólisis epidérmica tóxica asociada con el uso de AINE, más frecuentes al inicio del tratamiento. Si sospecha alguna de estas reacciones, se debe suspender el tratamiento de inmediato y consultar.

En caso de deshidratación, debe asegurarse una ingesta suficientes líquidos. Debe tenerse especial precaución en niños con una deshidratación grave, por ejemplo debida a diarrea. Existe un riesgo de insuficiencia renal, especialmente en niños y adolescentes deshidratados.

Usar con precaución cuando se administra a pacientes que padecen o tienen antecedentes de asma, rinitis crónica o enfermedades alérgicas.

Los AINEs pueden enmascarar los síntomas de las infecciones. Usar con precaución, ya que se ha observado meningitis aséptica con el tratamiento con ibuprofeno, más probable en pacientes con lupus eritematoso sistémico y enfermedad de colágeno, y pacientes sin patología crónica.

En los pacientes sometidos a tratamientos de larga duración con ibuprofeno se deben controlar como medida de precaución la función renal, la función hepática, la función hematológica y los recuentos hemáticos.

En los pacientes sometidos a tratamientos de larga duración con ibuprofeno se deben controlar como medida de precaución la función renal, la función hepática, la función hematológica y los recuentos hemáticos.

En pacientes sometidos a cirugía mayor se requiere estricto control médico. Durante el tratamiento a largo plazo con dosis elevadas de analgésicos, pueden producirse dolores de cabeza que no deben tratarse con dosis más elevadas del medicamento.

Se desconoce el papel del ibuprofeno en el empeoramiento de la varicela por lo que no se recomienda su uso. En pacientes con porfiria intermitente aguda debe evaluarse el estricto riesgo beneficio. Se han observado en raras ocasiones alteraciones oftalmológicas. Se recomienda en caso de presentarse, interrumpir el tratamiento y asistir al médico.

Embarazo: primer y segundo trimestre de la gestación: existe riesgo aumentado de aborto y malformaciones cardiacas, gastrosquisis, riesgo que aumenta con la dosis y duración del tratamiento. Se debe evaluar estricto riesgo beneficio, y la dosis debe reducirse lo máximo



posible. Tercer trimestre de la gestación: todos los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas pueden exponer al feto a toxicidad cardio-pulmonar (con cierre prematuro del ductus arterioso e hipertensión pulmonar), disfunción renal, que puede progresar a fallo renal con oligo-hidramnios, posible prolongación del tiempo de hemorragia, incluso a dosis muy bajas, inhibición de las contracciones uterinas, que puede producir retraso o prolongación del parto. El ibuprofeno está contraindicado en el tercer trimestre de embarazo.

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

Lactancia: 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.

No se recomienda el uso de metocarbamol en una población anciana con delirio o con alto riesgo de delirio, ya que puede inducir o empeorar el delirio. No exceda la dosis recomendada.

(Concepto obligatorio únicamente para profesionales de la salud)

Los ensayos clínicos y los datos epidemiológicos sugieren que el uso de ibuprofeno, particularmente a dosis altas (2400 mg o más al día) y en el tratamiento a largo plazo, puede estar asociado con un pequeño aumento del riesgo de eventos tromboticos arteriales (por ejemplo, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular). En general, los estudios epidemiológicos no sugieren que dosis bajas de ibuprofeno (p. Ej., ≤1200 mg diarios) se asocie con un mayor riesgo de infarto de miocardio.

Reacciones adversas:

Efectos indeseables:

Los siguientes efectos pueden estar asociados con la administración del producto, y se encuentran listados de acuerdo con el componente y el órgano o sistema correspondiente.

Ibuprofeno

Tabla 1: Reacciones adversas del ibuprofeno

Sistema de Clasificación de órganos	Reacción adversa
<i>Infecciones e infestaciones</i>	Meningitis, meningitis aséptica.
<i>Trastornos de la sangre y del Sistema linfático</i>	Anemia, tiempo de sangrado prolongado. Los casos de trastornos hematológicos observados corresponden a trombocitopenia, leucopenia, granulocitopenia, pancitopenia, agranulocitosis, anemia aplásica o hemolítica.
<i>Trastornos del Sistema inmune</i>	Hipersensibilidad, reacción anafiláctica. Poco frecuentes: angioedema, rinitis, broncoespasmo, asma, taquicardia, hipotensión y shock; Muy raro: lupus eritematoso sistémico.
<i>Trastornos psiquiátricos</i>	Poco frecuentes: insomnio, ansiedad, inquietud; Raras: reacción psicótica, nerviosismo, irritabilidad, depresión, confusión o desorientación.
<i>Trastornos del Sistema nervioso</i>	Accidente cerebrovascular. Frecuentes: fatiga, somnolencia, dolor de cabeza, mareos; raro: parestesia; Muy raras: meningitis aséptica. En la mayoría de los casos que informaron meningitis aséptica con ibuprofeno, los pacientes sufrían algún

Acta No. 26 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Sistema de Clasificación de órganos	Reacción adversa
	tipo de enfermedad autoinmune (como lupus eritematoso sistémico u otras enfermedades de colágeno) que eran un factor de riesgo. Los síntomas de meningitis aséptica observados fueron rigidez en el cuello, dolor de cabeza, náuseas, vómitos, fiebre o desorientación.
<i>Trastornos oculares</i>	Discapacidad visual. Poco frecuentes: trastornos visuales, raros: ambliopía tóxica reversible.
<i>Trastornos del oído o laberinto</i>	Frecuente: vértigo; poco frecuentes: tinnitus; Raras: discapacidad auditiva.
<i>Trastornos cardiovasculares</i>	Insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, angina de pecho, hipertensión. Los pacientes con hipertensión o trastornos renales son propensos a la retención de líquidos. Se han notificado casos de edema, hipertensión arterial e insuficiencia cardíaca en asociación con AINE. Los estudios sugieren que el ibuprofeno, en particular las dosis altas (2.400 mg diarios), puede estar asociado a un aumento leve en el riesgo de eventos trombóticos arteriales (por ejemplo, ataque cardíaco o accidente cerebrovascular isquémico). Podría aparecer hipertensión o insuficiencia cardíaca (particularmente en los ancianos).
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino.</i>	Asma, broncoespasmo, disnea, sibilancias.
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Enfermedad de Crohn, colitis, hemorragia gastrointestinal, hematemesis, úlcera gastrointestinal, distensión abdominal, estreñimiento, diarrea, dispepsia, flatulencia, gastritis, melena, ulceración bucal, náuseas, dolor abdominal, dolor abdominal superior, vómitos. Poco frecuentes: estomatitis ulcerosa; raro: esofagitis, estenosis esofágica, exacerbación de enfermedad diverticular, colitis hemorrágica inespecífica, perforación; Muy raros: pancreatitis.
<i>Trastornos hepatobiliares</i>	Trastorno hepático Se han notificado casos de lesión hepática, anomalías de la función hepática, hepatitis e ictericia con ibuprofeno racémico.
<i>Trastornos de la piel y tejido subcutáneo</i>	Dermatitis ampollosa. Reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos, pustulosis exantematosa aguda generalizada, angioedema, erupción maculopapular. Frecuente: erupción; poco frecuentes: urticaria, prurito, púrpura (incluida la púrpura alérgica); muy raros: reacciones ampollosas, incluido el síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica, eritema multiforme, alopecia, reacciones de fotosensibilidad y vasculitis alérgica. En casos excepcionales, pueden ocurrir infecciones graves de la piel y complicaciones de los tejidos blandos durante la varicela.
<i>Trastornos renales y urinarios</i>	Insuficiencia renal, nefritis tubulointersticial, necrosis papilar renal, hematuria, proteinuria. Se han informado casos de nefritis intersticial, síndrome nefrótico y insuficiencia renal.
<i>Trastornos generales y del sitio de administración</i>	Edema, edema facial, hinchazón, edema periférico. Las inflamaciones asociadas con la infección pueden empeorar en casos muy raros.
<i>Investigaciones</i>	El hematocrito disminuyó, disminución de hemoglobina.

## Metocarbamol

Sistema de Clasificación de órganos	Reacción Adversa
<i>Infecciones e infestaciones</i>	Conjuntivitis
<i>Trastornos de la sangre y del Sistema linfático</i>	Leucopenia

Acta No. 26 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



<i>Trastornos del Sistema inmune</i>	Hipersensibilidad, reacción anafiláctica.
<i>Trastornos psiquiátricos</i>	Ansiedad
<i>Trastornos del Sistema nervioso</i>	Mareo, dolor de cabeza, somnolencia
<i>Trastornos oculares</i>	Visión borrosa
<i>Trastornos del oído o laberinto</i>	Vértigo
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Nausea, vomito.
<i>Trastornos de la piel y tejido subcutáneo</i>	Angioedema, prurito, urticaria, erupción
<i>Trastornos generales y del sitio de administración</i>	Pirexia

**Interacciones:**

**Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:**

Si está tomando aspirina, otros AINE, anticoagulantes o cualquier otro medicamento, consulte a un profesional de la salud antes de usar.

Consulte a un médico antes de usar si está tomando aspirina para un ataque cardíaco o un derrame cerebral, porque el ibuprofeno puede disminuir este beneficio de la aspirina.

El metocarbamol puede tener un efecto depresivo general sobre el sistema nervioso central (SNC). Se debe informar a los pacientes que toman metocarbamol sobre los efectos potenciadores de combinar este medicamento con alcohol y otros depresores del SNC.

El metocarbamol puede causar una interferencia de color y dar lugar a valores falsos positivos en ciertas pruebas de detección de ácido S-hidroxiindolacético (5-HIAA) y ácido vanililmandélico (VMA).

En general, los aines deben emplearse con precaución cuando se utilizan con otros fármacos que pueden aumentar el riesgo de ulceración gastrointestinal, hemorragia gastrointestinal o disfunción renal.

Se han notificado interacciones con los siguientes medicamentos:

**Anticoagulantes:** los aines pueden aumentar los efectos de los anticoagulantes tipo dicumarínico

**Antiagregantes plaquetarios:** aumentan el riesgo de hemorragia gastrointestinal. Los aines no deben combinarse con ticlopidina debido al riesgo de un efecto aditivo en la inhibición de la función plaquetaria.

**Corticoides:** pueden también aumentar el riesgo de úlcera o sangrado gastrointestinales  
**Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS):** pueden también aumentar el riesgo de sangrado gastrointestinal.

**Otros aines:** debe evitarse el uso simultáneo con otros aines, pues la administración de diferentes aines puede aumentar el riesgo de úlcera gastrointestinal y hemorragias.

**Ácido acetilsalicílico:** los datos experimentales sugieren que el ibuprofeno puede inhibir el efecto de las dosis bajas del ácido acetilsalicílico sobre la agregación plaquetaria cuando se administran de forma concomitante.

**Metroxate:** puede producirse aumento del nivel plasmático y toxicidad del metrotexate, debe evitarse el uso de ibuprofeno con el uso de metrotexate en dosis elevadas. En dosis bajas debe ser estrechamente vigilados los valores hemáticos, y se debe evaluar frecuentemente la función renal en vigilancia del deterioro, de predominio en adulto mayor.



Hidantoínas y sulfamidas: los efectos tóxicos de estas sustancias podrían verse aumentados.  
Litio: deberá evitarse su administración conjunta, a menos que se monitoricen los niveles de litio. Debe considerarse la posibilidad de reducir la dosis de litio.

Mifepristona: teóricamente se puede producir una disminución de la eficacia de este medicamento debido a las propiedades antiprostaglandínicas de los aines. Las evidencias limitadas sugieren que la coadministración de un aine el mismo día de la administración de la prostaglandina no tiene influencia negativa sobre los efectos de la mifepristona o la prostaglandina en la maduración cervical o la contractilidad uterina y no reduce la eficacia clínica en la interrupción del embarazo.

Digoxina: los aines pueden elevar los niveles plasmáticos de digoxina, aumentando así el riesgo de toxicidad por digoxina.

Glucósidos cardíacos: los aines pueden exacerbar la insuficiencia cardíaca, reducir la tasa de filtración glomerular y aumentar los niveles de los glucósidos cardíacos.

Pentoxifilina: en pacientes que reciben tratamiento con ibuprofeno en combinación con pentoxifilina puede aumentar el riesgo de hemorragia, por lo que se recomienda monitorizar el tiempo de sangrado.

Probenecid y sulfpirazona: podrían provocar un aumento de las concentraciones plasmáticas de ibuprofeno; podría exigir ajustar la dosis de ibuprofeno.

Antibióticos quinolonas: los pacientes que toman aines y quinolonas pueden tener un mayor riesgo de desarrollar convulsiones.

Sulfonilureas: los aines podrían potenciar el efecto de las sulfonilureas. Se han notificado casos raros de hipoglucemia en pacientes tratados con sulfonilureas que recibían ibuprofeno.  
Ciclosporina, tacrolimus: su administración simultánea con aines puede aumentar el riesgo de nefrotoxicidad debido a la reducción de la síntesis renal de prostaglandinas. En caso de administrarse concomitantemente, deberá vigilarse estrechamente la función renal.

Antihipertensivos (incluidos los inhibidores de la ECA, los betabloqueantes y los diuréticos): los fármacos antiinflamatorios del tipo aine pueden reducir la eficacia de los antihipertensivos, como los inhibidores de la ECA, los betabloqueantes y los diuréticos. El tratamiento simultáneo con aines e inhibidores de la ECA puede asociarse al riesgo de insuficiencia renal aguda.

Los diuréticos también pueden incrementar el riesgo de nefrotoxicidad de los aines, como consecuencia de una reducción del flujo sanguíneo renal. Como ocurre con otros aines, el tratamiento concomitante con diuréticos ahorradores de potasio podría ir asociado a un aumento de los niveles de potasio, por lo que es necesario vigilar los niveles plasmáticos de este ion.

Trombolíticos: podrían aumentar el riesgo de hemorragia.

Zidovudina: puede aumentar el riesgo de toxicidad hematológica cuando los aines se administran con zidovudina. Existe un mayor riesgo de hemartrosis y hematomas en hemofílicos VIH (+) que reciben tratamiento concomitante con zidovudina e ibuprofeno.

Aminoglucósidos: los aines pueden disminuir la excreción de los aminoglucósidos.

Extractos de hierbas: ginkgo biloba puede potenciar el riesgo de hemorragia con los aines.

Alimentos: la administración de ibuprofeno junto con alimentos retrasa la velocidad de absorción





**Colestiramina:** la administración concomitante de ibuprofeno y colestiramina puede reducir la absorción de ibuprofeno en el tracto gastrointestinal, aunque la relevancia clínica es desconocida.

**Inhibidores del CYP2C9:** la administración de ibuprofeno con inhibidores del CYP2C9 puede incrementar la exposición a ibuprofeno (sustrato del CYP2C9). Se debe considerar una reducción de la dosis de ibuprofeno cuando se administre un potente inhibidor del cyp2c9 de forma concomitante, especialmente cuando se administren dosis altas de ibuprofeno tanto con voriconazol como con fluconazol.

Interacciones con pruebas de diagnóstico:

- Tiempo de hemorragia (puede prolongarse durante 1 día después de suspender el tratamiento).
- Concentración de glucosa en sangre (puede disminuir).
- Aclaramiento de creatinina (puede disminuir)
- Hematocrito o hemoglobina (puede disminuir)
- Concentraciones sanguíneas de nitrógeno ureico y concentraciones séricas de creatinina y potasio (puede aumentar).
- con pruebas de función hepática: incremento de valores de transaminasas

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Posología y forma de administración:

Adultos y niños mayores de 12 años (superiores a 40 kg):

- Dosis inicial (Primeras 48-72 horas); 2 tabletas por dosis cada 4 horas.
- Dosis de mantenimiento: 1 tableta por dosis cada 4 horas.

No usar en niños menores de 12 años.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Información para Prescribir: DOCUMENTO LOCAL DE PRODUCTO (LLD), Ibuprofeno 200 mg + Metocarbamol 500 mg, Versión 1.0 Agosto 20 de 2019.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclara que si bien el producto se encuentra en normas y por tanto la información farmacológica ya se encuentra aprobada, se debe ajustar la siguiente información:

1. Dado que el propósito del ibuprofeno en la indicación solicitada es analgésico y que asociado con el metocarbamol se espera un efecto aditivo, no se justifica que su dosis supere los 1200 mg/diario, por tanto el esquema posológico propuesto no es aceptable.



2. Por los efectos sobre sistema nervioso central y cardiovascular, el metocarbamol es considerado un medicamento que no debe ser recomendado en mayores de 65 años.
3. Dado que los estudios que soportan la indicación han sido realizados en tratamiento agudo, la indicación debe limitarse a estos pacientes cuando el manejo no farmacológico más el analgésico no logran una adecuada respuesta.

La Sala considera que el interesado debe ajustar la información para prescribir, IPP, de acuerdo a lo solicitado en este concepto.

Adicionalmente, la Sala aclara que todos los productos con esta formulación deben ajustarse al presente concepto.

### 3.1.4. Evaluación farmacológica de nueva asociación

#### 3.1.4.1. 17 BETA ESTRADIOL 1MG + DIENOGEST 2MG TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20155509  
Radicado : 20181253812 / 20191107565  
Fecha : 07/06/2019  
Interesado : Laboratorios Franco Colombiano Lafranco S.A.S.

Composición:

Cada tableta contiene 1mg de 17 Beta Estradiol + 2mg de Dienogest

Forma farmacéutica:

Tableta Recubierta

Indicaciones:

Anticonceptivo oral hormonal combinado, con propiedades antiandrogénicas, útil en el tratamiento de los síntomas de androgenización como acné, hirsutismo y seborrea.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes
- Embarazo
- Lactancia
- Antecedentes de episodios tromboembólicos arteriales o venosos o de un accidente cerebrovascular
- Enfermedades cardíacas
- Antecedentes de migraña con síntomas neurológicos focales
- Diabetes mellitus con compromiso vascular
- Presencia o antecedentes de pancreatitis si se asocia con hipertrigliceridemia importante
- Enfermedad hepática severa
- Insuficiencia renal severa o aguda
- Presencia o antecedentes de tumores hepáticos (benignos o malignos)
- Hemorragia vaginal sin diagnosticar
- Neoplasias conocidas o sospechadas dependientes de esteroides sexuales

Precauciones y advertencias:

- Antes de iniciar el tratamiento debe realizar un reconocimiento médico general y una minuciosa exploración ginecológica.

Acta No. 26 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Llevar a cabo una anamnesis familiar y se descartar los trastornos del sistema de coagulación cuando se presentan en los familiares, durante la juventud o enfermedades tromboembólicas.
- Las mujeres que padecen de hipertensión, diabetes, infecciones, otosclerosis, esclerosis múltiple, epilepsia, porfiria, tetania o corea menor, así como las mujeres con antecedentes de flebitis o tendencia a diabetes deben estar bajo vigilancia médica.
- Se debe descartar una enfermedad hepática importante antes de iniciar tratamiento anticonceptivo.
- Existen estudios que han sugerido un ligero aumento en enfermedades de vesícula biliar.
- Mujeres con antecedente de colestasis o ictericia en el embarazo, tienen un riesgo mayor de colestasis asociada al consumo de una combinación hormonal.
- Las pacientes con diabetes y prediabetes deben ser monitoreadas de cerca, pues los ACO podrían alterar la tolerancia a la glucosa.
- Se recomienda que la paciente en tratamiento con anticonceptivos hormonales orales combinados no curse con una dislipidemia no controlada.
- Si una mujer desarrolla cefalea recurrente, persistente o severa, evaluar la causa y discontinuar los anticonceptivos.
- Ocasionalmente, se puede producir cloasma, especialmente en las mujeres con antecedentes de cloasma durante el embarazo. Las mujeres con tendencia al cloasma deberán evitar la exposición al sol o a la radiación ultravioleta mientras estén tomando el medicamento.
- Pueden producirse folículos ováricos persistentes (muchas veces llamados quistes ováricos funcionales). La mayoría de estos folículos son asintomáticos, aunque algunos pueden acompañarse de dolor pélvico.
- Por lo general, el dienogest no parece afectar la presión arterial de las mujeres normotensas. Sin embargo, si durante el uso del medicamento, se produce una hipertensión clínicamente significativa y sostenida, es aconsejable retirar este medicamento y tratar la hipertensión.
- La evidencia científica disponible no ha demostrado que el consumo de combinaciones de valerato de estradiol y dienogest alteren la resistencia periférica a la insulina. Sin embargo, se recomienda que las pacientes diabéticas que se hallen en tratamiento con la combinación, tengan un seguimiento estricto por parte de su médico tratante.

#### Reacciones adversas:

- Frecuentes: Cefalea, dolor abdominal, náuseas, acné, amenorrea, molestia en las mamas, dismenorrea, sangrado intermenstrual (metrorragia).
- Otras: variaciones en el peso, modificaciones de la libido, estados depresivo.
- En mujeres predispuestas, tratamientos prolongados a veces pueden causar cloasma, que se hace más marcado al tomar baños de sol; por ello se recomienda evitar la exposición prolongada a los rayos solares.

#### Interacciones:

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

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

Los inhibidores de la proteasa del VIH con potencial inductor de las enzimas hepáticas como ritonavir, nelfinavir o inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos como nevirapina o efavirenz, pueden alterar el metabolismo hepático y por ende el comportamiento farmacológico de la combinación 17 beta estradiol + Dienogest.

Acta No. 26 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Administración y Posología:

La pauta de administración de 17 Beta Estradiol 1 mg + Dienogest 2 mg vía oral es una tableta al día, preferiblemente a la misma hora, en el orden que se indique en el envase. Se tomará 1 tableta el primer día del ciclo y así durante 28 días consecutivos; cada envase posterior se debe iniciar inmediatamente se acabe el ciclo previo.

Se debe ingerir la tableta entera, no se debe masticar.

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

La combinación de 17 Beta Estradiol 1 mg + Dienogest 2 mg, tratamiento oral, debe conservarse en un contenedor perfectamente cerrado, en un lugar seco y a temperatura ambiente hasta 25-30° C.

Mantener fuera del alcance de los niños; si es ingerido, contacte inmediatamente con su médico.

Grupo etario: Mujeres en edad fértil

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, respuesta al Auto No. 2019004306, emitido mediante Acta No. 06 de 2019 SEM numeral 3.1.4.2, allegando estudios con la asociación y concentraciones propuestas para la indicación solicitada, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica de la nueva asociación
- Información para prescribir allegada mediante radicado No. 20181253812

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

### 3.1.4.2. CONTRAVE®

Expediente : 20168852  
Radicado : 20191168599  
Fecha : 30/08/2019  
Interesado : Merck S.A.

Composición:

Cada comprimido recubierto contiene 8 mg de Naltrexona Clorhidrato + 90 mg de Bupropion Clorhidrato

Acta No. 26 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Forma farmacéutica: Comprimido recubierto de liberación prolongada

Indicaciones:

Contrave® está indicado, como complemento de una dieta reducida en calorías y el aumento de la actividad física, para el control del peso en pacientes adultos ( $\geq 18$  años) con un Índice de Masa Corporal inicial (IMC) de

- $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> (obeso), o
- $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup> a  $< 30$  kg/m<sup>2</sup> (sobrepeso) en presencia de uno o más comorbilidades relacionadas con el peso (por ejemplo, diabetes tipo 2, dislipidemia o hipertensión controlada).

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a la(s) sustancia(s) activa(s) o a cualquiera de los excipientes
- Pacientes con hipertensión no controlada
- Pacientes con trastorno convulsivo actual o antecedente de convulsiones
- Pacientes con tumor conocido del sistema nervioso central
- Pacientes que sufren de síndrome agudo de abstinencia del alcohol o benzodiazepinas
- Pacientes que reciben cualquier tratamiento concomitante que contenga Bupropión o Naltrexona
- Pacientes con un diagnóstico actual o previo de bulimia o anorexia nerviosa
- Pacientes actualmente dependientes de opiáceos crónicos o agonistas opiáceos (por ejemplo, metadona) o pacientes con síndrome agudo de abstinencia de opiáceos
- Pacientes que reciben la administración concomitante de inhibidores de la monoamina oxidasa (IMAO). Deben transcurrir al menos 14 días entre la discontinuación de IMAO y el inicio del tratamiento con CONTRAVE®

Precauciones y advertencias:

La seguridad y tolerabilidad de CONTRAVE® deben evaluarse en intervalos regulares.

El tratamiento debe discontinuarse si hay preocupaciones de seguridad y tolerabilidad del tratamiento en curso, incluyendo preocupaciones sobre la elevación de la presión arterial.

El consumo de alcohol durante el tratamiento con CONTRAVE® debe minimizarse o evitarse. Suicidio o comportamiento suicida

CONTRAVE® contiene Bupropión, un inhibidor de la recaptación de dopamina y norepinefrina, similar a algunas sustancias activas usadas para el tratamiento de la depresión. Un metaanálisis de ensayos clínicos controlados con placebo de antidepresivos en sujetos adultos con trastornos psiquiátricos mostró un mayor riesgo de comportamiento suicida con antidepresivos en sujetos menores de 25 años, en comparación con placebo.

En ensayos clínicos controlados con placebo con CONTRAVE® para el tratamiento de la obesidad en sujetos adultos, no se reportaron suicidios ni intentos de suicidio en estudios de hasta 56 semanas de duración con CONTRAVE®. La ideación suicida no se reportó con mayor frecuencia en sujetos tratados con CONTRAVE®, en comparación con placebo. Se han reportado eventos suicidas (incluyendo ideación suicida) en sujetos de todas las edades tratados con Naltrexona / Bupropión en el período postcomercialización.

La supervisión estrecha de pacientes y, en particular, de pacientes adultos y aquellos con alto riesgo, debe acompañar la terapia con CONTRAVE®, especialmente al inicio del tratamiento

Acta No. 26 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



y luego de cambios en la dosis. Los pacientes (y los cuidadores de los pacientes) deben ser alertados sobre la necesidad de monitorear cualquier empeoramiento clínico, comportamiento o pensamiento suicida y cambios inusuales en el comportamiento y buscar inmediatamente asesoría médica si se presentan estos síntomas.

Crisis epilépticas:

Bupropión está asociado con un riesgo de crisis epilépticas relacionado con la dosis; la liberación prolongada (LP) de 300 mg de Bupropión genera una incidencia estimada de crisis de 0.1%. Las concentraciones plasmáticas de Bupropión y metabolitos de Bupropión luego de la administración de una dosis única de 180 mg de Bupropión en comprimidos de CONTRAVE® son comparables con las concentraciones observadas luego de la administración de una dosis única de 150 mg de Bupropión LP; sin embargo, no se han realizados estudios para determinar las concentraciones de Bupropión y metabolitos de Bupropión luego de la administración repetida de comprimidos de CONTRAVE®, en comparación con comprimidos LP de Bupropión. Se desconoce si el riesgo de crisis epilépticas con Bupropión está relacionado con Bupropión o con un metabolito de Bupropión, y no hay datos que demuestren la comparabilidad de las concentraciones plasmáticas con la administración repetida, existe la duda si la administración de dosis repetidas de CONTRAVE® puede estar asociada con una tasa similar de crisis epilépticas a la de Bupropión LP 300 mg.

La incidencia de crisis epilépticas en sujetos que recibían CONTRAVE® en ensayos clínicos fue de aproximadamente 0.06% (2/3239 sujetos), en comparación con 0.0% (0/1515 sujetos) con placebo.

La incidencia de crisis epilépticas, junto con la incidencia de convulsiones en sujetos que recibían CONTRAVE® en un estudio extensivo de efectos cardiovasculares, no fue mayor a la tasa de crisis epilépticas registrada con Bupropión como agente único en las dosis aprobadas. El riesgo de sufrir una crisis epiléptica también está relacionado con los factores, situaciones clínicas y medicamentos concomitantes del paciente, los cuales deben considerarse al seleccionar los pacientes tratados con CONTRAVE®. CONTRAVE® debe discontinuarse y no reiniciarse en pacientes que experimentan una crisis epiléptica mientras reciben tratamiento con este medicamento. Se debe tener precaución al prescribir CONTRAVE® a pacientes con factores predisponentes que pueden aumentar el riesgo de sufrir crisis epilépticas, incluyendo:

- antecedentes de traumatismo en la cabeza
- uso excesivo de alcohol o adicción a cocaína o estimulantes
- considerando que el tratamiento con CONTRAVE® puede producir una reducción de la glucosa en pacientes con diabetes, la dosis de insulina y/o medicamentos diabéticos debe evaluarse para minimizar el riesgo de hipoglicemia, que podría predisponer a los pacientes a sufrir crisis epiléptica
- la administración concomitante de medicamentos que pueden disminuir el umbral epiléptico, incluyendo antipsicóticos, antidepresivos, antimaláricos, tramadol, teofilina, esteroides sistémicos, quinolonas y antihistamínicos sedantes.

CONTRAVE® está contraindicado en pacientes con tumor en el sistema nervioso central, diagnóstico actual o previo de bulimia o anorexia nerviosa o síndrome de abstinencia de sedantes.

Pacientes que reciben analgésicos opiáceos:

CONTRAVE® no debe administrarse a pacientes que reciben terapia crónica con opiáceos. Si se requiere la terapia con opiáceos, el tratamiento con CONTRAVE® debe suspenderse. En pacientes que requieren terapia intermitente con opiáceos, la terapia con CONTRAVE®

Acta No. 26 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



debe discontinuarse temporalmente y la dosis de opiáceo no debe aumentarse por sobre la dosis estándar.

Intento de superar el bloqueo:

El intento de superar cualquier bloqueo de opiáceos de Naltrexona administrando grandes cantidades de opiáceos exógenos es muy peligroso y puede producir una sobredosis fatal o una intoxicación potencialmente mortal por opiáceos (por ejemplo, paro respiratorio, colapso circulatorio). Los pacientes deben estar conscientes que pueden estar más sensibles a dosis menores de opiáceos luego de discontinuar el tratamiento con CONTRAVE®.

Reacciones alérgicas:

En ensayos clínicos con Bupropión se han reportado reacciones anafilactoides/anafilácticas caracterizadas por síntomas como prurito, urticaria, angioedema y disnea, que requirieron tratamiento médico. Además, ha habido reportes espontáneos raros poscomercialización de eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson y choque anafiláctico asociado con Bupropión. Si un paciente experimenta reacciones anafilactoides/anafilácticas (por ejemplo, exantema cutáneo, prurito, urticaria, dolor torácico, edema y falta de aliento) durante el tratamiento, debe suspender CONTRAVE® y consultar un médico.

Se ha reportado artralgia, mialgia y fiebre con exantema y otros síntomas sugerentes de hipersensibilidad retardada en asociación con Bupropión. Estos síntomas pueden ser semejantes a una enfermedad del suero. Se debe aconsejar a los pacientes de notificar a su médico tratante si experimentan estos síntomas. Si se sospecha de enfermedad del suero, CONTRAVE® debe discontinuarse.

Elevación de la presión arterial:

En ensayos clínicos con CONTRAVE® se observaron aumentos medios, tempranos y pasajeros, en comparación con los valores basales, en la presión sistólica y diastólica de hasta 1 mm Hg. En la práctica clínica con otros productos que contienen Bupropión, se ha reportado hipertensión, en algunos casos grave y que requirieron tratamiento agudo.

Antes del inicio de la terapia con CONTRAVE® debe medirse la presión arterial y el pulso y luego evaluarse en intervalos regulares consistentes con la práctica clínica usual, especialmente en pacientes con enfermedad cardíaca o cerebrovascular. Si los pacientes experimentan aumentos clínicamente relevantes y sostenidos en la presión arterial o el pulso como resultado del tratamiento con CONTRAVE®, este debe discontinuarse.

CONTRAVE® debe administrarse con precaución en pacientes con hipertensión controlada y no debe administrarse a pacientes con hipertensión no controlada.

Hepatotoxicidad:

En estudios clínicos completados con CONTRAVE®, las dosis diarias de Naltrexona clorhidrato variaron de 16 mg a 48 mg. Se han observado casos de enzimas hepáticas elevadas en reportes poscomercialización del uso de CONTRAVE®. Un paciente con sospecha de daño hepático inducido por el fármaco (DILI) debe suspender CONTRAVE®.

Pacientes geriátricos:

Los estudios clínicos de CONTRAVE® no incluyeron una cantidad suficiente de sujetos de 65 años o más para determinar si responden en forma diferente a los sujetos más jóvenes. Los pacientes mayores pueden ser más sensibles a los efectos adversos en el sistema nervioso central de CONTRAVE®. Se sabe que Naltrexona y Bupropión se excretan principalmente a

Acta No. 26 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



través del riñón y que el riesgo de reacciones adversas a CONTRAVE® puede ser mayor en pacientes con insuficiencia renal, condición que es más común en individuos mayores. Considerando estas razones, CONTRAVE® debe usarse con precaución en pacientes mayores de 65 años y no se recomienda en pacientes mayores de 75 años.

#### Pacientes con insuficiencia renal:

No se ha evaluado CONTRAVE® extensivamente en sujetos con insuficiencia renal y no se recomienda en pacientes con falla renal terminal. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve. La dosis de mantención diaria máxima recomendada de CONTRAVE® es de dos comprimidos (un comprimido en la mañana y uno en la noche) en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave.

#### Pacientes con insuficiencia hepática:

No se recomienda CONTRAVE® en pacientes con insuficiencia hepática grave. No se ha evaluado CONTRAVE® en sujetos con insuficiencia hepática. Basándose en la información disponible de los constituyentes individuales, la exposición sistémica es significativamente mayor para Bupropión y sus metabolitos (dos a tres veces mayor), y para Naltrexona y sus metabolitos (hasta 10 veces mayor) en sujetos con insuficiencia hepática moderada a grave.

#### Síntomas neuropsiquiátricos y activación de la manía:

Se ha reportado activación de la manía y la hipomanía en pacientes con trastornos del estado de ánimo que fueron tratados con otros medicamentos similares para el trastorno depresivo mayor. No se reportó activación de la manía o la hipomanía en ensayos clínicos que evaluaron los efectos de CONTRAVE® en sujetos obesos, que excluyeron a sujetos que recibían antidepresivos. Se debe usar CONTRAVE® con precaución en pacientes con antecedentes de manía.

#### Abuso o Dependencia de Fármacos:

No se ha estudiado sistemáticamente el potencial de abuso, tolerancia o dependencia física de CONTRAVE® (Naltrexona HCl y Bupropión HCl) en humanos. Sin embargo, en estudios clínicos en pacientes ambulatorios de hasta 56 semanas de duración, no hubo evidencia de intoxicación, dependencia física, diversión o abuso de fármacos eufóricos. No hubo evidencia de síndrome de abstinencia luego de la discontinuación abrupta luego de 56 semanas de tratamiento doble ciego, controlado con placebo, aleatorizado.

Naltrexona es un antagonista opiáceo puro. No produce dependencia física o psicológica. Se desconoce si ocurre tolerancia a efecto antagonista al opiáceo.

Datos en animales sugieren un potencial adictivo de Bupropión. Sin embargo, estudios sobre propensión al abuso en humanos y la experiencia clínica extensiva muestran que Bupropión tiene un bajo potencial de abuso. Estudios clínicos controlados de Bupropión (formulación de liberación inmediata) realizados en voluntarios normales, en sujetos con antecedentes de abuso de múltiples fármacos y en sujetos depresivos mostraron cierto aumento en la actividad motora y agitación/excitación. Sin embargo, se desconoce si los hallazgos en ensayos clínicos predicen en forma confiable el potencial abuso de medicamentos. No obstante, la evidencia de estudios de dosis única sugiere que la dosis diaria recomendada de Bupropión, administrada en dosis divididas, probablemente no refuerce significativamente a pacientes que abusan de anfetaminas o estimulantes del CNS.





Lactosa:

Pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

Reacciones adversas:

Los efectos no deseados se presentan en la siguiente tabla, por clasificación de sistema y órgano y por frecuencia, usando las siguientes categorías: muy frecuente ( $\geq 1/10$ ); frecuente ( $< 1/10$  a  $\geq 1/100$ ); poco frecuente ( $< 1/100$  a  $\geq 1/1000$ ); raro ( $1 < 1000$  a  $\geq 1/10,000$ ); muy raro ( $< 1/10,000$ ); desconocido (no puede estimarse con los datos disponibles).

Resumen tabulado de reacciones adversas reportadas con CONTRAVE®:

Clasificación por Órgano y Sistema	Frecuencia	Término Preferido MedDRA
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuente	Hipersensibilidad
	Raro	Angioedema
Trastornos psiquiátricos	Frecuente	Ansiedad, Insomnio
	Poco frecuente	Sueños anormales, Agitación, Disociación (sensación de anormalidad), Cambios de humor, Nerviosismo
Trastornos del sistema nervioso	Muy Frecuente	Dolor de cabeza
	Frecuente	Trastornos de la atención, Mareos, Disgeusia, Letargo, Temblores
	Poco frecuente	Amnesia, Trastornos del equilibrio, Temblor intencional
	Raro	Convulsión
Trastornos del oído y laberinto	Frecuente	Tinnitus, Vértigo
	Poco frecuente	Mareo por movimiento
Trastornos cardíacos	Frecuente	Palpitaciones
	Poco frecuente	Taquicardia
Trastornos vasculares	Frecuente	Bochornos, Hipertensión
Trastornos gastrointestinales	Muy Común	Estreñimiento, Náuseas, Vómitos
	Frecuente	Dolor abdominal, Dolor abdominal superior, Boca seca
	Poco frecuente	Eructos
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Frecuente	Alopecia, Hiperhidrosis, Prurito, Exantema
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Frecuente	Fatiga, Sensación de nerviosismo, Irritabilidad
	Poco frecuente	Astenia, Sensación Anormal, Sensación de calor, Sed
Investigaciones	Frecuente	Aumento de presión arterial, Aumento de frecuencia cardíaca
	Poco frecuente	Elevación de ALT, Elevación de AST, Aumento de creatinina sanguínea, Aumento de enzimas hepáticas

Acta No. 26 de 2019 SEM  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



CONTRAVE® es una combinación fija de dos ingredientes activos, adicionalmente a las listadas en la tabla anterior para CONTRAVE®, pueden ocurrir reacciones adversas observadas con una de las sustancias activas. Los efectos no deseados adicionales que se sabe ocurren con cualquiera de los componentes individuales (bupropión o naltrexona) incluyen:

Clasificación por Órgano y Sistema	Término Preferido MedDRA
<b>Frecuencia <math>\geq</math> 1/10</b>	
Trastornos del sistema nervioso	Inquietud
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Artralgia, Mialgia
<b>Frecuencia <math>&lt;1/10</math> a <math>\geq 1/100</math></b>	
Trastornos psiquiátricos	Trastornos afectivos, Depresión
Trastornos del sistema nervioso	Trastornos de la concentración
Trastornos oculares	Aumento de lagrimeo
Trastornos cardíacos	Cambio en el electrocardiograma
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, Trastornos del sabor
Trastornos del sistema reproductivo y mamarios	Retardo de la eyaculación
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Dolor de pecho, Escalofríos, Aumento de la energía, Fiebre
<b>Frecuencia <math>&lt;1/100</math></b>	
Infecciones e infestaciones	Herpes oral, Pie de atleta
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Purpura trombocitopénica idiopática, linfadenopatía
Trastornos del sistema inmunológico	Reacciones de hipersensibilidad tales como urticaria, y también incluyendo reacciones de hipersensibilidad más graves, tales como disnea/broncoespasmo y choque anafiláctico. También se ha reportado artralgia, mialgia y fiebre en asociación con exantema y otros síntomas sugerentes de hipersensibilidad retardada y puede asemejarse a enfermedad del suero.
Trastornos del metabolismo y nutrición	Anorexia, alteraciones de la glucosa en sangre, Deshidratación
Trastornos psiquiátricos	Agresión, Intento de suicidio, Confusión, Estado de Confusión, Ilusiones, Despersonalización, Desorientación, Alucinación, Hostilidad, Trastorno de la libido, Pesadillas, Paranoia, Ideación paranoide, Psicosis, Comportamiento suicida, Ideación suicida.
Trastornos del sistema nervioso	Ataxia, Distonía, Falta de coordinación, Discapacidad mental, Discapacidad de memoria, Parestesia, Parkinsonismo, Presíncope, Somnolencia, Síncope
Trastornos oculares	Dolor ocular o astenopia, Irritación ocular, Inflamación ocular, Fotofobia, Visión borrosa, Trastornos visuales
Trastornos del oído y laberinto	Dolor de oído, Molestias de oído

Acta No. 26 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Clasificación por Órgano y Sistema	Término Preferido MedDRA
Trastornos vasculares	Fluctuación de la presión arterial, Bochornos, Hipotensión postural, Vasodilatación
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	Tos, Disfonía, Disnea, Congestión nasal, Molestia nasal, Dolor orofaríngeo, Rinorrea, Trastorno Sinusal, Estornudos, Aumento de esputo, Bostezos
Trastornos gastrointestinales	Molestia abdominal, Dolor abdominal inferior, Diarrea, Dispepsia, Flatulencia, Hematoquecia, Hemorroides, Inflamación de labios, Trastornos del gusto, Úlcera
Trastornos hepatobiliares	Aumento de bilirrubina en sangre, Colecistitis, Hepatitis, Ictericia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Acné, Eritema multiforme y síndrome de Stevens Johnson, Exacerbación de la psoriasis, Seborrea
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Dolor inguinal, Dolor maxilar, Rabdomiólisis, Espasmos
Trastornos renales y urinarios	Disuria, Polaquiuria
Trastornos del sistema reproductivo y mamarios	Disfunción eréctil, Menstruación irregular, Hemorragia vaginal, Sequedad vulvovaginal
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Malestar, Dolor, Entumecimiento periférico, Pirexia
Investigaciones	Reducción de hematocritos

Interacciones:

Inhibidores de la monoamina oxidasa (IMAO):

Dado que los inhibidores de monoamina oxidasa A y B también estimulan las vías catecolaminérgicas mediante un mecanismo diferente al de Bupropión, CONTRAVE® no debe usarse con IMAO. Deben transcurrir al menos 14 días entre la discontinuación de un IMAO y el inicio del tratamiento con CONTRAVE®. A la inversa, deben transcurrir al menos 14 días desde la suspensión de CONTRAVE® antes de iniciar un IMAO.

Analgésicos opiáceos:

CONTRAVE® está contraindicado en pacientes actualmente dependientes de una terapia crónica con opiáceos o con agonistas opiáceos (por ejemplo, metadona), o en pacientes con síndrome agudo de abstinencia de opiáceos. Debido al efecto antagonista de Naltrexona al receptor opiáceo, los pacientes que reciben CONTRAVE® podrían no beneficiarse completamente del tratamiento con medicamentos que contienen opiáceos, tales como medicamentos para la tos y el resfrío, preparaciones antidiarreicas y analgésicos opiáceos. En pacientes que requieren tratamiento intermitente con opiáceos, la terapia con CONTRAVE® debe discontinuarse temporalmente y la dosis del opiáceo no debe aumentarse por sobre la dosis estándar. Si se requiere terapia crónica con opiáceo, el tratamiento con CONTRAVE® debe suspenderse. CONTRAVE® puede usarse con precaución luego de suspender el uso crónico de opiáceos por 7 a 10 días, con el fin de prevenir que se produzca un síndrome de abstinencia.

Fármacos metabolizados por enzimas del citocromo P450 (CYP):



Bupropión es metabolizado a su principal metabolito activo, hidroxibupropión, principalmente por la CYP2B6 del citocromo P450; de esta forma, existe la posibilidad de interacción al administrar medicamentos que inducen o inhiben la CYP2B6. Aunque Bupropión no es metabolizado por la isoenzima CYP2D6, Bupropión y su principal metabolito, hidroxibupropión, inhiben la vía de la CYP2D6 y existe la posibilidad de que afecten a los medicamentos metabolizados por la CYP2D6.

#### Sustratos de la CYP2D6:

En un estudio clínico, se coadministró CONTRAVE® (32 mg de Naltrexona clorhidrato / 360 mg de bupropión clorhidrato diarios) con una dosis de 50 mg de metoprolol (un sustrato de la CYP2D6). CONTRAVE® aumentó el AUC de metoprolol aproximadamente 4 veces y C<sub>max</sub> 2 veces, en comparación al metoprolol en monoterapia. También se han observado interacciones farmacológicas clínicas similares que dieron como resultado una mayor exposición farmacocinética de los sustratos de la CYP2D6 con Bupropión como medicamento único con desipramina y venlafaxina.

La coadministración de bupropión con medicamentos que son metabolizados por la isoenzima CYP2D6, incluyendo ciertos antidepresivos (SSRIs y muchos antidepresivos tricíclicos, por ejemplo, desipramina, imipramina, paroxetina), antiespasmódicos (por ejemplo, haloperidol, risperidona y tioridazina), betabloqueantes (por ejemplo, metoprolol) y antiarrítmicos Tipo 1C (por ejemplo, propafenona y flecainida), debe realizarse con precaución y debe iniciarse con el nivel más bajo del rango de dosificación del medicamento concomitante. Aunque citalopram no es metabolizado principalmente por la CYP2D6, en un estudio bupropión aumentó la C<sub>max</sub> y AUC de citalopram en un 30% y 40%, respectivamente. Los fármacos que requieren de activación metabólica de la CYP2D6 para ser eficaces (por ejemplo, tamoxifeno), pueden tener una menor eficacia al administrarse concomitantemente con inhibidores de la CYP2D6, como bupropión. Si se agrega CONTRAVE® al régimen de tratamiento de un paciente que ya recibe un fármaco metabolizado por la CYP2D6, se debe considerar la necesidad de disminuir la dosis del medicamento original, particularmente en el caso de medicamentos concomitantes con índice terapéutico estrecho. Cuando sea factible, se debe considerar la opción de monitoreo terapéutico del fármaco en el caso de medicamentos con un índice terapéutico estrecho, tales como antidepresivos tricíclicos.

#### Inductores, inhibidores y sustratos de la CYP2B6:

Bupropión es metabolizado a su principal metabolito activo, hidroxibupropión, principalmente por la isoenzima CYP2B6. Existe la posibilidad de interacción farmacológica entre CONTRAVE® y fármacos que inducen o son sustratos de la isoenzima CYP2B6.

Considerando que bupropión se metaboliza extensivamente, se recomienda precaución al coadministrar CONTRAVE® con medicamentos conocidos por inducir a la CYP2B6 (por ejemplo, carbamazepina, fenitoína, ritonavir, efavirenz), ya que estos pueden afectar la eficacia clínica de CONTRAVE®. En una serie de estudios en voluntarios sanos, ritonavir (100 mg dos veces al día o 600 mg dos veces al día) o ritonavir 100 mg más lopinavir 400 mg dos veces al día, redujeron la exposición de bupropión y sus principales metabolitos en forma dependiente de la dosis en 20% a 80%. De igual forma, efavirenz 600 mg una vez al día por dos semanas redujo la exposición de bupropión en aproximadamente 55% en voluntarios sanos.

La coadministración de medicamentos que pueden inhibir el metabolismo de bupropión a través de la isoenzima CYP2B6 (por ejemplo, sustratos de la CYP2B6: ciclofosfamida, ifosfamida e inhibidores de la CYP2B6: orfenadrina, ticlopidina, clopidogrel), puede aumentar los niveles plasmáticos de bupropión y reducir los niveles del metabolito activo hidroxibupropión. Actualmente se desconocen las consecuencias clínicas de la inhibición del



metabolismo de bupropión a través de la enzima CYP2B6 y los cambios posteriores en la proporción de bupropión-hidroxibupropión, pero podrían reducir la eficacia de CONTRAVE®.

Sustratos del OCT2:

Bupropión y sus metabolitos inhiben competitivamente el OCT2 en la membrana basolateral del túbulo renal responsable de la secreción de creatinina, de forma similar al sustrato del OCT2 cimetidina. Por lo tanto, los aumentos leves en la creatinina observados luego del tratamiento de largo plazo con CONTRAVE® podrían deberse a la inhibición del OCT2, y no son indicativos de cambios en el aclaramiento de creatinina. El uso de CONTRAVE® con otros sustratos del OCT2 (por ejemplo, metformina) en ensayos clínicos no indicó la necesidad de un ajuste de la dosis u otras precauciones.

Otras interacciones

Aunque los datos clínicos no identifican una interacción farmacocinética entre bupropión y alcohol, rara vez se han reportado eventos neuropsiquiátricos adversos o reducción en la tolerancia al alcohol en pacientes que bebieron alcohol durante el tratamiento con bupropión. No se producen interacciones conocidas entre Naltrexona y alcohol. El consumo de alcohol durante el tratamiento con CONTRAVE® debe minimizarse o evitarse.

Se debe tener precaución al prescribir CONTRAVE® a pacientes con factores predisponentes que puede aumentar el riesgo de crisis epilépticas, incluyendo:

- dado que el tratamiento con CONTRAVE® puede reducir la glucosa en pacientes con diabetes, la dosis de insulina y/o medicamentos diabéticos orales debe ser evaluada para minimizar el riesgo de hipoglucemia, que podría predisponer a los pacientes a sufrir crisis epilépticas
- administración concomitante de medicamentos que pueden reducir el umbral epiléptico, incluyendo antipsicóticos, antidepresivos, antimaláricos, tramadol, teofilina, esteroides sistémicos, quinolonas y antihistamínicos sedantes

CONTRAVE® está contraindicado en pacientes que reciben tratamiento concomitante con inhibidores de la monoamina oxidasa, bupropión o naltrexona, pacientes que están sufriendo de síndrome agudo de abstinencia al alcohol o benzodiazepinas, pacientes actualmente dependientes de opiáceos crónicos o agonistas de opiáceos.

La administración de CONTRAVE® a pacientes que reciben levodopa o amantadina concomitantemente debe realizarse con precaución. Datos clínicos limitados sugieren una mayor incidencia de reacciones adversas (por ejemplo, náuseas, vómitos y reacciones adversas neuropsiquiátricas) en pacientes que reciben bupropión concomitantemente con levodopa o amantadina.

La administración de CONTRAVE® con inhibidores o inductores de UGT 1A2 y 2B7 debe realizarse con precaución, ya que estos pueden alterar la exposición de naltrexona.

CONTRAVE® no se ha estudiado en conjunto con bloqueadores alfa-adrenérgicos o clonidina.

Considerando que bupropión se metaboliza extensivamente, se recomienda precaución al coadministrar CONTRAVE® con medicamentos conocidos por inhibir el metabolismo (por ejemplo, valproato), ya que estos pueden afectar su eficacia y seguridad clínica.

CONTRAVE® debe tomarse de preferencia con alimentos, ya que se sabe que las concentraciones plasmáticas tanto de Naltrexona como de bupropión aumentan con los alimentos y los datos de seguridad y eficacia de ensayos clínicos se basan en la dosificación

Acta No. 26 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



con alimentos. Sin embargo, al administrar CONTRAVE® con una comida alta en grasas, la AUC y Cmax de Naltrexona aumentó 2.1 veces y 3.7 veces, respectivamente, y la AUC y Cmax de bupropión aumentó 1.4 veces y 1.8 veces, respectivamente. En estado estacionario, el efecto de la comida aumentó AUC y Cmax de Naltrexona en 1.7 veces y 1.9 veces, respectivamente, y la AUC y Cmax de bupropión 1.1 veces y 1.3 veces, respectivamente. Por lo tanto, CONTRAVE® no debe tomarse con comidas altas en grasas, debido a los aumentos significativos en la exposición sistémica a bupropión y naltrexona.

#### Interacciones de Ensayo entre Fármaco y Laboratorio

Se han reportado ensayos de detección con inmunoensayo en orina falsos positivos para anfetaminas en pacientes que toman bupropión. Esto se debe a la falta de especificidad de algunos ensayos de detección. Los resultados falsos positivos pueden producir incluso la discontinuación de la terapia de Bupropión.

Los ensayos confirmatorios, tales como cromatografía/espectrometría de gases, permitirán distinguir entre Bupropión y anfetaminas.

#### Vía de administración:

Uso oral. Los comprimidos deben tragarse enteros con un poco de agua. Los comprimidos deben tomarse preferentemente con las comidas. Los comprimidos no deben partirse, masticarse ni molerse.

#### Dosificación y Grupo etario:

##### Adultos (≥18 años)

Luego de iniciar el tratamiento, la dosis debe aumentarse durante un período de 4 semanas de la siguiente forma:

- Semana 1: Un comprimido en la mañana
- Semana 2: Un comprimido en la mañana y un comprimido en la noche
- Semana 3: Dos comprimidos en la mañana y un comprimido en la noche
- Semana 4 en adelante: Dos comprimidos en la mañana y dos comprimidos en la noche

La dosis diaria máxima recomendada de CONTRAVE® es de dos comprimidos, dos veces al día, con una dosis total de 32 mg de Naltrexona clorhidrato y 360 mg de Bupropión clorhidrato. La necesidad de continuar el tratamiento debe evaluarse luego de 16 semanas (es decir, dosis de titulación de 4 semanas y 12 semanas de dosis de mantención) y reevaluarse anualmente. El tratamiento con CONTRAVE® debe discontinuarse luego de 16 semanas, si el paciente no ha perdido al menos 5% de su peso corporal inicial, ya que es improbable que alcance y mantenga una pérdida de peso clínicamente significativa si continúa con el tratamiento.

Si el paciente olvida una dosis, no debe tomar una adicional, sino que tomar la siguiente dosis prescrita en la hora usual.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

#### Historial comercial:

CONTRAVE está aprobado en 38 países incluyendo EE.UU., Canadá, Australia y la UE (a través de un procedimiento centralizado).

Acta No. 26 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Es comercializado actualmente en 29 países y hay 7 en solicitud de registro.

País	Agencia	Fecha de autorización	Comercializado Si/no
EE.UU.	Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA)	09-Sep-14	Si
Países de la UE	Agencia Europea de Medicinas (EMA)	26-Mar-15	Si
Australia	Administración de Bienes Terapéuticos de Australia (TGA)	21-Ago-18	Si
Canadá	Health Canada	25-Feb-2019	Si

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

- Evaluación farmacológica de la nueva asociación
- Inseto Versión 1.0 Basado en CCSI 1.0 v16Feb18
- Información para Prescribir Versión 1.0 Basado en CCSI 1.0 v16Feb18

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que los estudios allegados por el interesado permiten evidenciar que los pacientes logran una reducción de peso entre 3.3% y 4.8%; sin embargo, para mejorar la calidad de vida, la reducción de peso de relevancia clínica se considera entre el 10 y 30%, por tanto, el interesado debe explicar la importancia de la reducción obtenida con el producto de la referencia.

Adicionalmente, el interesado presenta análisis por intención de tratar modificado, lo que sobreestima el verdadero tamaño del efecto, por tanto, debe presentar los análisis por intención de tratar sin modificar, lo que adquiere mayor relevancia dado que en los estudios allegados hubo una importante tasa de abandonos que fue notoriamente mayor en el grupo que recibió la asociación solicitada.

El interesado presenta un estudio en el que el seguimiento se realizó durante 26 semanas, en los restantes tres fue de 56 semanas, tiempo que no permite hacer una adecuada valoración de los efectos a largo plazo en una condición de salud que requiere tratamiento y seguimiento prolongados. Es conocido que la reducción de peso está asociada con una reducción en el riesgo cardiovascular, sin embargo, dado que la asociación solicitada contiene bupropión, principio activo que por su mecanismo de acción y la evidencia clínica disponible incrementa los riesgos cardiovasculares, es necesario disponer de resultados a más largo plazo que permitan establecer si la reducción de peso va a impactar el riesgo cardiovascular de manera favorable.

Adicionalmente, en relación con los efectos sobre el riesgo cardiovascular, la Sala le solicita al interesado presentar las razones por las cuales decidieron finalizar prematuramente el estudio LIGHT, el cual estaba orientado a este fin. Así mismo, la Sala tiene conocimiento de que en el análisis interino del 50% de los resultados del estudio LIGHT no se encontró diferencia significativa en la reducción del riesgo cardiovascular en la variable compuesto MACE con respecto al placebo, por lo que la Sala solicita al interesado que presente información adicional sobre este estudio.

En los estudios presentados, los pacientes con  $IMC > 27 \text{ Kg/m}^2 < 30 \text{ Kg/m}^2$  representan una reducida proporción lo que limita extrapolar los resultados de los estudios a ellos.



**Se analizará respuesta en la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos.**

### **3.1.4.3. VALSARTAN + AMLODIPINO + CLORTALIDONA**

Expediente : 20169033  
Radicado : 20191171655  
Fecha : 04/09/2019  
Interesado : Farma de Colombia S.A.S

Composición:

- Cada tableta recubierta contiene 160 mg de Valsartan + 5 mg de Amlodipino + 12.5 mg de Clortalidona
- Cada tableta recubierta contiene 160 mg de Valsartan + 5 mg de Amlodipino + 25 mg de Clortalidona
- Cada tableta recubierta contiene 160 mg de Valsartan + 10 mg de Amlodipino + 12.5 mg de Clortalidona
- Cada tableta recubierta contiene 160 mg de Valsartan + 10 mg de Amlodipino + 25 mg de Clortalidona
- Cada tableta recubierta contiene 320 mg de Valsartan + 10 mg de Amlodipino + 25 mg de Clortalidona

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Manejo de la hipertensión arterial que no ha logrado controlarse con la administración independiente de cada uno de los fármacos de la combinación.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al valsartán, amlodipino y clortalidona, a derivados dihidropiridínicos ó a cualquiera de los excipientes de este medicamento. La combinación valsartán + amlodipino + clortalidona, está contraindicado en el embarazo.

Debido a la clortalidona y valsartan, está contraindicado en pacientes afectados de insuficiencia hepática grave, cirrosis biliar o colestasis, insuficiencia renal grave (depuración de creatinina inferior a 30ml/min.), anuria, hipopotasemia refractaria, hiponatremia, hipercalcemia e hiperuricemia sintomática. Uso simultáneo de antagonistas de los receptores de la angiotensina (ARA), como el valsartán, o de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) con aliskireno en pacientes con diabetes de tipo II. Hipotensión grave. - Shock (incluyendo shock cardiogénico). - Obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo (p.ej. cardiomiopatía hipertrófica obstructiva y estenosis aórtica de alto grado). - Insuficiencia cardiaca hemodinámicamente inestable tras infarto agudo de miocardio.

Precauciones y advertencias:

Embarazo No se debe iniciar ningún tratamiento con Antagonistas de los Receptores de la Angiotensina II (ARAI) durante el embarazo. Salvo que se considere esencial continuar el tratamiento con los ARAII, las pacientes que estén planeando quedarse embarazadas deberán cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, deberá

Acta No. 26 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





interrumpirse inmediatamente el tratamiento con los ARAII, y si procede, iniciar un tratamiento alternativo.

Pacientes con depleción de sodio y/o de volumen. En estudios controlados con placebo se observó una hipotensión excesiva en el 0,4% de los pacientes con hipertensión sin complicaciones tratados con Amlodipino/Valsartán.

Hiperpotasemia: El uso concomitante de suplementos de potasio, diuréticos ahorradores de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio u otros medicamentos que puedan aumentar los niveles de potasio (heparina, etc.), debe llevarse a cabo con precaución y con controles frecuentes de los niveles de potasio.

Estenosis de la arteria renal Amlodipino/Valsartán debe utilizarse con precaución para tratar la hipertensión en pacientes con estenosis unilateral o bilateral de la arteria renal o estenosis en pacientes con un único riñón ya que las concentraciones de urea en sangre y creatinina en suero pueden aumentar en estos pacientes.

Insuficiencia hepática Valsartán se elimina principalmente inalterado a través de la bilis. a moderada o trastornos biliares obstructivos.

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

Insuficiencia renal: No es necesario ajustar la posología de Amlodipino/Valsartán en los pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (GFR >30 ml/min./1,73 m<sup>2</sup>). Se recomienda controlar los niveles de potasio y la creatinina en insuficiencia renal moderada.

Angioedema en pacientes tratados con valsartán se ha notificado angioedema, incluyendo hinchazón de la laringe y glotis, que causa una obstrucción de las vías respiratorias y/o hinchazón de la cara, labios, faringe y/o lengua. Algunos de estos pacientes experimentaron previamente angioedema con otros medicamentos, incluyendo inhibidores de la ECA. La administración de Amlodipino/Valsartán debe interrumpirse inmediatamente en pacientes que desarrollen angioedema y no debe volver a administrarse en estos pacientes.

Insuficiencia cardíaca/post-infarto de miocardio: En pacientes susceptibles, pueden anticiparse cambios en la función renal como consecuencia de la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona. En pacientes con insuficiencia cardíaca grave cuya función renal pueda depender de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona, se asocia el tratamiento con inhibidores de la ECA y antagonistas del receptor de la angiotensina con oliguria y/o azotemia progresiva y (en raras ocasiones) con insuficiencia renal aguda y/o muerte.

Los antagonistas de los canales del calcio, incluyendo amlodipino, se deben utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, ya que pueden aumentar el riesgo de futuros eventos cardiovasculares y de mortalidad.

No se ha estudiado Amlodipino/Valsartán/ clortalidona en ninguna población de pacientes diferente de la Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Reacciones adversas:

La seguridad de Amlodipino/Valsartán se ha evaluado en cinco ensayos clínicos controlados con 5.175 pacientes, de los cuales 2.613 recibieron valsartán en combinación con amlodipino. Las siguientes reacciones adversas fueron las que se presentaron con más frecuencia o las más importantes o graves: Nasofaringitis, gripe, hipersensibilidad, cefalea, síncope, hipotensión ortostática, edema, edema con fóvea, edema facial, edema periférico, fatiga, rubor, astenia y sofoco.

Acta No. 26 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



#### Interacciones:

Interacciones frecuentes con la combinación No se han realizado estudios de interacciones farmacológicas entre Amlodipino/Valsartán/ Clortalidona y otros medicamentos.

A tener en cuenta en el uso concomitante otros agentes antihipertensivos Los agentes antihipertensivos utilizados frecuentemente (p. ej. alfabloqueantes, diuréticos) y otros medicamentos que pueden causar efectos adversos hipotensores (p. ej. antidepresivos tricíclicos, alfabloqueantes para el tratamiento de la hiperplasia benigna de próstata) pueden aumentar el efecto antihipertensivo

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

La dosis recomendada de Amlodipino/Valsartán/Clortalidona es una tableta al día.

Amlodipino/Valsartán/Clortalidona 5 mg /160mg/ 12,5mg puede administrarse en pacientes cuya presión arterial no se controla adecuadamente con amlodipino 5 mg o valsartán 160 mg o Clortalidona 12,5 mg solos.

Amlodipino/Valsartán /Clortalidona 10 mg/160 mg/25 mg puede administrarse en pacientes cuya presión arterial no se controla adecuadamente con amlodipino 10 mg o valsartán 160 mg o Clortalidona 25 mg solos, o con Amlodipino/Valsartán/Clortalidona 5 mg/160 mg/12,5 mg .

Amlodipino 5 mg - Valsartan 160 mg - Clortalidona 25 mg puede administrarse en pacientes cuya presión arterial no se controla adecuadamente con amlodipino 5 mg o valsartán 160 mg o Clortalidona 25 mg solos, o con Amlodipino/Valsartán/Clortalidona 5 mg/160 mg/12,5 mg.

Amlodipino 10 mg - Valsartan 160 mg - Clortalidona 12,5 mg puede administrarse en pacientes cuya presión arterial no se controla adecuadamente con amlodipino 10 mg o valsartán 160 mg o Clortalidona 12,5 mg solos, o con Amlodipino/Valsartán/Clortalidona 5 mg/160 mg/12,5 mg.

Amlodipino10 mg - Valsartan 320 mg - Clortalidona 25 mg puede administrarse en pacientes cuya presión arterial no se controla adecuadamente con amlodipino 10 mg o valsartán 320 mg o Clortalidona 25 mg solos, o con Amlodipino/Valsartán/Clortalidona 5 mg/160 mg/12,5 mg .

Amlodipino/Valsartán/Clortalidona puede administrarse con o sin alimentos.

Se recomienda la titulación de la dosis individual con los componentes (es decir, amlodipino, valsartán, Clortalidona) antes de cambiar a la combinación a dosis fija. Cuando sea clínicamente adecuado, se puede considerar el cambio directo desde la monoterapia a la combinación a dosis fija.

#### Insuficiencia renal

No hay datos clínicos disponibles en pacientes con insuficiencia renal grave. No se requiere un ajuste posológico en los pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada. Se recomienda controlar los niveles de potasio y la creatinina en insuficiencia renal moderada.

Insuficiencia hepática Amlodipino/Valsartán /Clortalidona está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave.



Debe tenerse precaución cuando se administre Amlodipino/Valsartán /Clortalidona a pacientes con insuficiencia hepática o trastornos biliares obstructivos. En pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada sin colestasis, la dosis máxima recomendada es 80 mg de valsartán. Pacientes de edad avanzada (65 años o mayores)

Población pediátrica No se ha establecido la seguridad y eficacia de Amlodipino/Valsartán /Clortalidona en niños menores de 18 años. No se dispone de datos.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de la nueva asociación

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar estudios clínicos con la triple asociación en los cuales se evidencie la utilidad de administrar el producto con la asociación propuesta.

**Adicionalmente, la indicación debe precisarse a pacientes que previamente han logrado control con el consumo de los tres principios activos por separado de manera simultánea en dosis que coincidan con alguna de las propuestas por el interesado o pacientes que no lograron control con biterapia con dos de los principios activos incluidos en la asociación propuesta.**

#### 3.1.4.4. GAVISCON INFANTIL

Expediente : 20169593  
Radicado : 20191179212  
Fecha : 13/09/2019  
Interesado : RB (Health) Colombia S.A.S.

Composición:

Cada sachet con 0.65 g de polvo contiene 225 mg de Alginato de Sodio + 87.5 mg de Alginato de Magnesio

Forma farmacéutica: Polvo

Indicaciones:

Gaviscon® Infantil está indicado como auxiliar para el tratamiento de regurgitación gástrica y reflujo gastroesofágico en bebés de 1 a 24 meses.

Gaviscon® Infantil ayuda a prevenir la regurgitación gástrica en bebés donde no se ha establecido completamente la capacidad del esfínter inferior del esófago.

Contraindicaciones:

No usar Gaviscon® Infantil en caso de:

Hipersensibilidad al alginato de sodio, alginato de magnesio o cualquiera de los componentes de la fórmula.

En bebés con casos conocidos de obstrucción intestinal y/o diarrea.

Acta No. 26 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No debe usarse en situaciones en las que es probable una pérdida excesiva de agua, fiebre, diarrea, vómito o temperatura elevada.

No usar Gaviscon® Infantil en bebés con gastroenteritis, insuficiencia renal conocida o sospechada, ya que el contenido de sodio (aprox. 23.9 mg o 1.04 mmol por dosis) puede aumentar el riesgo de hipernatremia

Precauciones y advertencias:

Este medicamento contiene manitol. Puede producir efecto laxante leve.

Se debe realizar una revisión médica del bebé 7 días después de iniciar el tratamiento o antes si los síntomas empeoran, así como si se presentan cambios en la consistencia y frecuencia de las evacuaciones (diarrea / estreñimiento).

No se administre Gaviscon® Infantil más de seis veces en un período de 24 horas.

No ha sido establecido el empleo seguro y eficaz de Gaviscon® Infantil en menores de 1 mes.

No se utilice en prematuros.

No se administre Gaviscon® Infantil en niños mayores de 24 meses de edad, adultos o ancianos.

No debe ser empleado cuando se trate a bebés con una insuficiencia conocida o sospechada de la función renal.

No es necesario ajustar la dosis en bebés con insuficiencia hepática.

Ingesta accidental y sobredosis.

La sobredosis con Gaviscon® Infantil puede llevar a la formación de una masa intragástrica (por acumulación del alginato).

Manejo de sobredosis:

En caso de sobredosis, consulte a su médico para el tratamiento más adecuado

Reacciones adversas:

El uso de Gaviscon® Infantil puede causar: hipersensibilidad (reacciones anafilácticas, prurito, erupción cutánea y urticaria), estreñimiento, diarrea, obstrucción intestinal, flatulencia, distensión abdominal y acumulación de alimento y/o medicamento no digerido (bezoar).

Interacciones:

Medicamentos:

Especial cuidado para los bebés que se encuentren bajo un tratamiento médico o que estén próximos a recibir alguno.

Alimentos:

No debe usarse con agentes espesantes o preparaciones de fórmula para bebés que contengan un agente espesante (se recomienda ver etiqueta de la fórmula infantil) ya que esto podría provocar un espesamiento excesivo del contenido del estómago.



En caso de no estar seguro para ambos casos, consultar con su médico antes de administrar Gaviscon® Infantil.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Abra el (los) sobre(s) y mezcle el contenido en agua o fórmula (preparada) inmediatamente antes de usarlo como se indica a continuación:

Este producto está indicado para bebés de 1 a 24 meses. Se requiere supervisión médica para bebés de 1 a 12 meses.

- Bebés con menos de 4.5 kg: use 1 sobre.
- Bebés de 4.5 kg o más: use 2 sobres.

Hecha la mezcla, el producto debe ser administrado inmediatamente.

Bebés alimentados con fórmula para lactantes:

1. Mezcle cada sobre con 115 ml (4 oz fl) de fórmula (preparada) en el biberón.
2. Agite bien.
3. Alimento de forma normal.

Bebés alimentados con leche materna de 1 a 24 meses.

1. Mezcle cada sobre con 5 ml (1 cucharadita) de agua hervida y enfriar hasta que se forme una pasta suave.
2. Agregue otros 10 ml (2 cucharaditas) de agua hervida, enfriar y mezcle.

Para los bebés menores de 12 meses, se recomienda administrar Gaviscon® Infantil durante la alimentación al seno o al administrarle otros alimentos con una cuchara o un biberón.

Para los bebés mayores de 12 meses, se recomienda administrar Gaviscon® Infantil al final de cada comida con una cuchara o un biberón.

Agítese bien antes de usar.

No se administre Gaviscon® Infantil más de seis veces en un período de 24 horas. No exceder la dosis recomendada.

Condición de venta: Venta libre

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

- Evaluación farmacológica de la nueva asociación

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que la regurgitación gástrica es una condición de salud frecuente y habitualmente autolimitada, que en la mayoría de casos no requiere medicación y el manejo no farmacológico suele ser suficiente. El interesado presenta estudios incluyendo un número reducido de pacientes, con un corto seguimiento sin comparador activo, con criterios de inclusión que no reflejan el verdadero diagnóstico de enfermedad por reflujo gastroesofágico.

Acta No. 26 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Adicionalmente, los estudios presentados en particular el RMEX01006/001 no evidencia diferencia significativa en la severidad de la emésis comparada con el placebo, con algunos eventos adversos que llevaron a hospitalización, los demás estudios no tienen análisis estadísticos del desenlace primario.

Por lo tanto, la Sala recomienda que el interesado allegue estudios con adecuada metodología que incluyen niños con una condición que amerite el tratamiento farmacológico y que los desenlaces evaluados sean de relevancia clínica.

Sobre la indicación a estudiar, la Sala considera que debe estar relacionada con enfermedad por reflujo gastroesofágico y no al síntoma de la regurgitación, puesto que por sí misma no es una condición patológica, parece más bien una condición fisiológica de la mayoría de niños recién nacidos.

### 3.1.5 Evaluación farmacológica de nueva forma farmacéutica

#### 3.1.5.1. AMILMETACRESOL 0.6MG + ALCOHOL 2,4 DICLOROBENCÍLICO 1.2MG, TABLETAS DE DISOLUCIÓN BUCAL

Expediente : 20165895  
Radicado : 20191126513  
Fecha : 04/07/2019  
Interesado : Pfizer S.A.S

Composición:

Cada tableta contiene 0.6 mg de Amilmetacresol + 1.2 mg de Alcohol 2,4 Diclorobencílico

Forma farmacéutica: Tabletas de disolución bucal

Indicaciones:

Antiséptico, proporciona alivio para irritaciones y dolores de garganta.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a alguno de los ingredientes. No se recomienda para niños menores de 12 años, mujeres embarazadas o lactando.

Precauciones y advertencias:

Los niños pequeños pueden ahogarse con las tabletas, mantenga fuera del alcance de los niños. Consulte a su médico antes de usar si usted es diabético (ya que las tabletas contienen sacarosa) o tiene alergia a alguno de los ingredientes. Si usted presenta fiebre alta, dolor de garganta intenso o dolor de cabeza persistente, debe consultar a su médico antes de su uso.

Reacciones adversas: No aplica

Interacciones: No aplica

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:



Disuelva una tableta lentamente en la boca cada 2-3 horas según sea necesario. No tome más de 12 tabletas en 24 horas. Consulte a su médico si los síntomas persisten.

Condición de venta: Venta libre

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

- Evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica
- Información para Prescribir allegada mediante radicado No. 20191126513

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

### 3.1.5.2. FLUOMIZIN 10mg Tabletadas vaginales

Expediente : 20168732  
Radicado : 20191167072  
Fecha : 28/08/2019  
Interesado : Gedeon Richter Colombia S.A.S.

Composición: Cada tableta contiene 10 mg de Cloruro de Decualinio

Forma farmacéutica: Tableta vaginal

Indicaciones:

Fluomizin está indicado para el tratamiento de la vaginosis bacteriana

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo. Ulceración del epitelio vaginal y de la porción vaginal del útero Las mujeres jóvenes que no han tenido la menstruación y que, por tanto, no han alcanzado la madurez sexual no deben usar Fluomizin

Precauciones y advertencias:

No se recomienda el uso intravaginal de jabones, espermicidas o lavados vaginales durante el tratamiento con Fluomizin. Como en todos los casos de infección vaginal, no se recomienda mantener relaciones sexuales sin protección durante el tratamiento con Fluomizin.

Fluomizin no reduce la eficacia de los preservativos de látex. Este producto puede reducir la eficacia de los preservativos que no sean de látex o los diafragmas. Por lo tanto, se deben usar métodos anticonceptivos alternativos durante al menos las 12 horas siguientes al tratamiento.

No use Fluomizin durante las 12 horas previas al parto para minimizar la exposición del recién nacido al cloruro de decualinio. Dadas las circunstancias, informe a su médico.

Detenga el tratamiento durante la fase de hemorragia más profusa de la menstruación y reanúdelo a continuación.

Si los síntomas persisten al final del tratamiento o reaparecen posteriormente, consulte a su médico.

Acta No. 26 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La administración de una dosis diaria más elevada o de un tratamiento inicial más prolongado de lo recomendado puede aumentar el riesgo de ulceración vaginal.

No se dispone de datos sobre la eficacia y la seguridad del tratamiento de la vaginosis bacteriana en mujeres menores de 18 años o mayores de 55 años.

Reacciones adversas:

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. La mayoría de ellos son leves y transitorios. A veces los síntomas de las infecciones vaginales (tales como prurito, ardor y flujo) pueden empeorar al inicio del tratamiento, antes de que empiecen a mejorar. En estos casos, debe continuar con el tratamiento, pero si las molestias persisten, consulte a su médico tan pronto como sea posible.

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

- Flujo vaginal
- Prurito o ardor vaginal
- Infección vaginal por levaduras

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

- Sangrado vaginal
- Dolor vaginal
- Inflamación de la vagina (vaginitis) y de la vulva
- Vaginosis bacteriana
- Infecciones fúngicas de la piel
- Dolor de cabeza
- Náuseas

Frecuencia no conocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles):

- Ulceraciones de la mucosa vaginal, si el revestimiento vaginal ya presenta lesiones antes del tratamiento
- Sangrado uterino
- Enrojecimiento
- Sequedad vaginal
- Inflamación de la vagina
- Reacción alérgica con síntomas como erupción, inflamación o picor
- Fiebre.

Notificación de efectos adversos: Consulte a su médico si experimenta algún efecto adverso. Esto incluye cualquier posible efecto adverso que no se mencione en el prospecto.

Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento

Interacciones:

Las sustancias aniónicas, como jabones, detergentes y surfactantes, pueden reducir la actividad del cloruro de decualinio. Por tanto, no se recomienda el uso intravaginal simultáneo de jabones, espermicidas o lavados vaginales. Fluomizin no debilita la funcionalidad de los preservativos de látex. No se dispone de datos sobre su interacción con preservativos que no sean de látex ni con otros métodos anticonceptivos intravaginales, por 3 de 7 lo que no se





recomienda su uso concomitante con Fluomizin durante al menos 12 horas después del tratamiento.

Vía de administración:  
Vaginal

Dosificación y Grupo etario:

Dosificación:  
Una tableta vaginal diaria durante seis días.

Las tabletas vaginales se insertan profundamente en la vagina por la noche antes de irse a dormir. Esto se puede realizar mejor en posición reclinada con las piernas ligeramente flexionadas.

El tratamiento debe interrumpirse durante la menstruación y continuarse posteriormente. Aunque el flujo y la inflamación suelen aliviarse al cabo de 24 a 72 horas, se continuará el tratamiento incluso en caso de no sentir molestias subjetivas (prurito, flujo, olor).

Si el tratamiento dura menos de 6 días puede ocurrir una recaída.

Fluomizin contiene excipientes que no se disuelven totalmente, de forma que ocasionalmente se pueden encontrar restos del comprimido en la ropa interior. Esto no reviste importancia en relación con la eficacia del tratamiento con Fluomizin. La tableta no mancha la ropa interior, pero para su propia comodidad, puede utilizar una toalla higiénica o un protector para ropa interior.

En casos raros de vagina muy seca, es posible que la tableta vaginal no se disuelva y se expulse en forma intacta. Como consecuencia, el tratamiento no resulta óptimo. Con el fin de prevenir este efecto, se puede humedecer la tableta vaginal con una gota de agua antes de su inserción.

Mujeres mayores de 55 años:

No se dispone de datos sobre la eficacia y la seguridad del cloruro de decualinio en mujeres mayores de 55 años.

Población pediátrica: No se dispone de datos sobre la eficacia y la seguridad del cloruro de decualinio en menores de 18 años.

Grupo etario: Mujeres entre 18 – 55 años

Condición de venta:  
Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica
- Evaluación farmacológica de la nueva concentración
- Inserto allegado mediante radicado No. 20191167072
- Información para Prescribir allegada mediante radicado No. 20191167072



**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

### 3.1.5.3. WINADINE® SUSPENSIÓN

Expediente : 20168803  
Radicado : 20191168037  
Fecha : 29/08/2019  
Interesado : Sanofi Aventis de Colombia S.A.

Composición:

Cada 5 mL de suspensión contiene 325 mg de Acetaminofén + 30 mg de Fosfato de Codeína

Forma farmacéutica: Suspensión

Indicaciones:

Analgésico indicado en mayores de 12 años, en el manejo del dolor moderado a severo, de trastornos dolorosos tales como cefalea, dismenorrea, procesos de dolor músculo-esquelético, mialgias y coadyuvante en el manejo del dolor por cáncer, entre otros.

Contraindicaciones:

Contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a los componentes, depresión respiratoria, estados asmáticos, pacientes metabolizadores ultra-rápidos de CYP2D6, pacientes con trauma cráneo encefálico con aumento de la presión intracraneal; tercer trimestre del embarazo, parto, y lactancia. No administrar en menores de doce años.

Contraindicaciones relativas al acetaminofén:

No se debe utilizar en pacientes con:

- Deficiencia conocida de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa.
- Hipersensibilidad conocida al acetaminofén o a cualquiera de los excipientes de la formulación.
- Deterioro de la función hepática (por ejemplo, debido a la hepatitis).
- Con síndrome de Gilbert.
- Deterioro de la función renal.

Contraindicaciones relativas a la codeína:

El uso de codeína se contraindica en niños en los que pueda existir un compromiso de la respiración como es el caso de trastornos neuromusculares, patología respiratoria o cardiaca grave, infecciones pulmonares o de vías aéreas superiores, trauma múltiple o aquellos niños que hayan sido sometidos a procedimientos quirúrgicos extensos.

La codeína se contraindica en pacientes menores de 18 años que vayan a ser intervenidos de amigdalectomía / adenoidectomía para el manejo de síndrome de apnea obstructiva del sueño, ya que estos pacientes son más susceptibles a las reacciones adversas respiratorias.

Precauciones y advertencias:

Advertencias y precauciones de uso

Acta No. 26 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Adminístrese con precaución en pacientes con insuficiencia hepática o renal, ascitis, toxemia del embarazo, shock hipovolémico o séptico, depresión severa del sistema nervioso, extrema precaución en pacientes con hipercapnia, anoxia, convulsión, alcoholismo agudo, hipotiroidismo no controlado, EPOC.

Metabolizadores ultra-rápidos:

En metabolizadores ultra-rápidos de codeína / opioides, hay un incremento en el riesgo de desarrollar toxicidad por opioides aún a dosis bajas. La prevalencia de metabolizadores ultra-rápidos CYP2D6 difiere de acuerdo al grupo étnico y racial y ha sido estimada en 1.2%-2% en asiáticos, 1%-6.5% en caucásicos, 3,4%-6,5% en afroamericanos y 29% en africanos y etíopes.

Los síntomas de la intoxicación por opioides incluyen náuseas, vómito, constipación, pérdida del apetito y somnolencia. En los casos severos puede incluir síntomas de depresión circulatoria y depresión.

La codeína no está recomendada para el uso en mayores de 12 años en quienes la función respiratoria puede estar comprometida.

Advertencias y precauciones relativas al acetaminofén:

El acetaminofén no debe tomarse durante periodos prolongados de tiempo o en dosis mayores, sin consultar a un médico u odontólogo. Si hay alguna sospecha, aunque modesta, de una sobredosis de acetaminofén, un médico debe ser contactado inmediatamente.

El acetaminofén deberá darse con cuidado a pacientes que tienen deterioro de la función hepática o renal; el British National Formulary (BNF) 61 recomienda evitar las dosis grandes en pacientes que tienen deterioro de la función hepática. También deberá darse con cuidado a los pacientes que tienen dependencia de alcohol, malnutrición crónica, o deshidratación. Puede ocurrir hepatotoxicidad con el acetaminofén aún en dosis terapéuticas, después de periodos cortos de tratamiento y en pacientes con enfermedad hepática pre-existente. Debe tenerse precaución en los pacientes que tengan una hipersensibilidad subyacente a la aspirina y/o medicamentos antiinflamatorios no esteroideos AINEs.

Reacciones cutáneas severas: Se han reportado reacciones cutáneas que pueden amenazar la vida como el síndrome de Stevens- Johnson (SSJ) y la necrólisis epidérmica tóxica (NET) con el uso de acetaminofén. Se debe informar a los pacientes sobre los signos y síntomas y monitorear de cerca las reacciones cutáneas. Si se presentan signos y síntomas de SSJ y NET (por ejemplo rash o erupción cutánea frecuentemente con ampollas o lesiones en mucosas) los pacientes deben suspender inmediatamente el tratamiento con acetaminofén y consultar al médico.

Precauciones y advertencias relativas a la codeína:

Solo deben ser utilizados para el tratamiento del dolor moderado a severo en pacientes mayores de 12 años de edad, cuando no se consideren adecuados otros analgésicos como el paracetamol o los AINEs.

La codeína deberá utilizarse en niños mayores de 12 años a la menor dosis eficaz y durante el menor tiempo posible. La dosis podrá repartirse hasta en 4 tomas diarias, administradas a intervalos no inferiores a 6 horas. Se deberá informar a los pacientes o a sus cuidadores para que consulten a su médico si al cabo de los tres días no se ha alcanzado alivio sintomático del dolor, o si presentan señales de alarma.

Reacciones adversas:

Acta No. 26 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



#### Efectos adversos asociados a acetaminofen:

Los efectos adversos del acetaminofén son poco frecuentes y por lo general leves, aunque se ha informado de reacciones hematológicas ocasionales que incluyen trombocitopenia, leucopenia, pancitopenia, neutropenia y agranulocitosis. Se han descrito casos de agranulocitosis, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, pustulosis exantematosa aguda generalizada, hepatitis citolítica, las cuales algunas veces pueden llevar a falla hepática aguda. En ocasiones pueden sobrevenir erupciones cutáneas y otras reacciones de hipersensibilidad. Se han informado algunos casos de hipotensión y taquicardia.

La sobredosis de acetaminofén puede dar lugar a daño hepático grave y en ocasiones necrosis aguda de los túbulos renales. El tratamiento pronto con acetilcisteína o metionina es esencial y se examina en el aparte dedicado a sobredosis.

En casos aislados, después de la ingesta de acetaminofén, pueden ocurrir reacciones de hipersensibilidad, por ejemplo, náuseas, sudoración, edema angioneurótico, dificultad respiratoria, y caída de la presión arterial.

#### Carcinogenicidad:

En un estudio prospectivo de cohorte en el cual participaron más de 64.000 hombres y mujeres entre 50 y 76 años de edad se encontró que el uso del acetaminofén durante más de 4 días a la semana durante más de 4 años se asoció con un aumento del doble en el riesgo de enfermedades malignas de la sangre. Los autores consideraron que se necesitaban otros estudios prospectivos antes de poder hacer alguna recomendación acerca del uso del acetaminofén.

#### Efectos en sistema sanguíneo y linfático:

Muy raros: trombocitopenia, neutropenia, leucopenia.

Desconocido: Agranulocitosis, anemia hemolítica en pacientes con deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa.

#### Efectos sobre el sistema cardiovascular:

En grandes estudios de cohorte se ha demostrado una asociación entre el uso de analgésicos no opioides, incluido el acetaminofén, y un aumento significativo del riesgo de hipertensión en mujeres; otros estudios similares en hombres han arrojado resultados equívocos pero sugieren un incremento más moderado del riesgo. También se ha sugerido que la hipertensión puede haber sido causada por el dolor mismo o que es más probable detectarla en los pacientes que toman más acetaminofén debido a una mayor frecuencia de visitas al médico.

Desconocido: Síndrome de Kounis

#### Efectos sobre el oído:

En un estudio en el cual se aplicó un cuestionario a casi 27.000 profesionales de la salud de sexo masculino de 40 años de edad en adelante se examinó la asociación entre la pérdida de la audición y el uso regular de aspirina, AINES y acetaminofen. Durante 369.079 personas-años de seguimiento, se informó de 3488 casos de pérdida de la audición; se encontró que el uso regular de analgésicos (definido como 2 o más veces a la semana) se asoció de forma independiente con un aumento del riesgo de pérdida de la audición con los tres tipos de analgésicos. La proporción de riesgo de pérdida de la audición en usuarios regulares de



acetaminofén fue de 1,22 en comparación con los que usaban analgésicos con menos frecuencia; el riesgo también aumentó al aumentar la duración del uso. El uso concomitante de más de un tipo de analgésico también tuvo un efecto aditivo sobre el riesgo.

Efectos sobre los riñones:

El abuso o el uso excesivo prolongado de analgésicos, incluido el acetaminofén, pueden producir nefropatía. Ver también el aparte Sobredosis.

Efectos sobre el metabolismo:

El uso de acetaminofén, solo o con otros fármacos (ej. Flucloxacilina), se ha asociado con acumulación de ácido piroglutámico, lo cual da lugar a la excreción de ácido piroglutámico en la orina (5-oxoprolinuria) y acidosis metabólica con amplia brecha aniónica.

Efectos sobre el tracto respiratorio:

Desconocido: Broncoespasmo

Los resultados de un estudio de casos y controles han sugerido que el uso frecuente (diario o semanal) de acetaminofén se puede asociar con asma. Sin embargo, el Comité de Seguridad de Medicamentos (CSM) del Reino Unido ha comentado que los resultados de este estudio no alteran ningún consejo con respecto al uso de acetaminofén y que este sigue siendo un analgésico seguro y efectivo para muchos pacientes incluidos los asmáticos.

Más adelante, otros han encontrado un aumento de la prevalencia de asma y EPOC con el uso frecuente (diario o semanal) de acetaminofén. También se ha sugerido un vínculo entre el uso del acetaminofén en el embarazo y el asma en los niños. Sin embargo, en una revisión se afirmó que se han producido muy pocos informes reales de asma causada por acetaminofén; además, broncoespasmo no es una característica reconocida de la sobredosis de acetaminofén. Esta revisión concluyó la improbabilidad de un vínculo firme entre el uso del acetaminofén y el asma.

En otro estudio de cuestionario realizado por el mismo grupo con la participación de 322.959 adolescentes de 13 a 14 años de edad de 50 países, también se encontró que el uso reciente de acetaminofén aumenta el riesgo de asma, rinoconjuntivitis y eczema. No obstante, después de considerar el primer estudio, el CHM del Reino Unido expresó preocupaciones por la interpretación de los datos y concluyó que estos no arrojaron evidencia firme de que el uso del acetaminofén en la infancia pueda causar asma; el CHM reiteró que el acetaminofén sigue siendo un analgésico seguro y adecuado para los niños.

Hipersensibilidad:

Se han presentado reacciones caracterizadas por urticaria, disnea e hipotensión después del uso de acetaminofén en adultos y niños. También se ha informado de angioedema. Se han descrito erupciones fijas por fármacos, confirmadas por la repetición del estímulo, y ha habido casos de necrolisis epidérmica tóxica.

Trastornos de la piel y subcutáneos:

Muy raros: eritema, urticaria, erupción.

Desconocidos: Necrolisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, pustulosis exantematosa generalizada aguda, erupción medicamentosa fija que puede ser fatal.

Trastornos hepatobiliares:



Desconocido: Hepatitis citolítica que puede llevar a falla hepática aguda

Efectos adversos asociados a codeína:

La codeína tiene mínimos efectos adversos en las dosis orales usuales, sin embargo, la codeína comparte la potencialidad tóxica de los agonistas opiáceos. Grandes dosis de codeína (superiores a 240 mg en 24 horas) pueden originar los efectos indeseables de la morfina incluyendo depresión respiratoria, náuseas, desvanecimiento, somnolencia y estreñimiento. La depresión respiratoria es el riesgo más importante en sobredosis con el uso de opiáceos. En individuos con desórdenes respiratorios preexistentes este efecto puede llegar a amenazar la vida. La naloxona, antagonista de los narcóticos, ha sido empleada exitosamente en la reversión de este efecto adverso. Otros efectos adversos sobre el SNC incluyen desvanecimiento, disturbios visuales, depresión, sedación, nerviosismo y muy raramente delirio e insomnio. Los efectos adversos (no relacionados con el SNC) pueden incluir náusea, vómito, constipación, retención urinaria y oliguria en individuos con hipertrofia prostática. Muy rara ocurrencia de pancreatitis. El uso prolongado del fosfato de codeína en altas dosis ha producido dependencia en una pequeña proporción de usuarios. Además, los síntomas de privación pueden desarrollarse pero en forma más leve que los presentados con morfina. Los efectos teratogénicos de los opiáceos sobre el feto humano no son completamente conocidos y por ello deben ser evitados en las mujeres embarazadas.

Interacciones:

Interacciones asociadas a acetaminofen:

El riesgo de toxicidad del acetaminofén puede estar aumentado en los pacientes que reciben otros fármacos potencialmente hepatotóxicos o fármacos que inducen las enzimas microsomales del hígado como ciertos antiepilépticos (como fenobarbital, fenitoína, carbamazepina, topiramato), rifampicina y alcohol. La inducción del metabolismo resulta en una producción elevada del metabolito oxidativo hepatotóxico del acetaminofén. La hepatotoxicidad de este metabolito puede ocurrir si excede la capacidad normal de unión de la glutatión. La absorción de acetaminofén puede resultar acelerada por fármacos como la metoclopramida. La excreción se puede afectar y las concentraciones plasmáticas se pueden alterar cuando se da con probenecid. La colestiramina reduce la absorción del acetaminofén si se da dentro de la hora siguiente al acetaminofén.

Cuando se administra, durante o en las primeras semanas después de una terapia con medicamentos que conducen a la inducción de enzimas en el hígado, por ejemplo, algunos hipnóticos, antiepilépticos (incluyendo fenobarbital, fenitoína y carbamazepina) y rifampicina, el acetaminofén en dosis que en circunstancias normales sería inofensivo puede causar daño hepático. Lo mismo se aplica al abuso de alcohol.

La ingesta simultánea de sustancias que retrasan el vaciamiento gástrico, tales como propantelina, pueden disminuir la absorción de acetaminofén, lo que retrasa su inicio de acción. A la inversa, los fármacos que aceleran el vaciamiento gástrico, tales como metoclopramida, pueden acelerar la absorción de acetaminofén y su inicio de acción.

Antibacterianos:

Las concentraciones plasmáticas de acetaminofén consideradas como indicación para el tratamiento con antídoto (ver Sobredosis) deberán reducirse a la mitad en pacientes que reciben medicamentos inductores de las enzimas como la rifampicina. Se ha informado de hepatotoxicidad grave a dosis terapéuticas o sobredosis moderadas de acetaminofén en pacientes que reciben isoniacida, sola o con otros fármacos para la tuberculosis



La administración concomitante de flucloxacilina con acetaminofén puede llevar a acidosis metabólica, particularmente pacientes con factores de riesgo de depleción de glutatión, como sepsis, malnutrición y alcoholismo crónico.

El acetaminofén puede disminuir considerablemente la excreción de cloranfenicol, lo que implica el riesgo de aumento de la toxicidad.

Anticoagulantes:

El acetaminofén puede aumentar el riesgo de sangrado en pacientes que toman warfarina y otros antagonistas de la vitamina K. Los pacientes que toman acetaminofén y antagonistas de la vitamina K deben ser monitorizados para la coagulación apropiada y complicaciones hemorrágicas.

Antiepilépticos

Las concentraciones plasmáticas de acetaminofén consideradas como indicación para el tratamiento con antídoto (ver Sobredosis) deberán reducirse a la mitad en pacientes que reciben medicamentos inductores de las enzimas como carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, o primidona.

Antivirales:

La administración de acetaminofén concurrentemente con zidovudina (AZT) aumenta la tendencia a desarrollar neutropenia. Excepto bajo recomendación médica, la administración concomitante de acetaminofén y zidovudina debe ser evitada.

La información sobre los efectos adversos hepáticos que se asocian con el uso del acetaminofén con fármacos antivirales, se describen a continuación:

Tres pacientes tuvieron incrementos en los valores de enzimas hepáticas cuando se administró acetaminofen 1 g dos o tres veces al día en los mismos tres días a la semana con el interferón alfa, a la vez recibieron vinblastina cada tres semanas. También se ha encontrado que el acetaminofén aumenta el efecto antiviral del interferón alfa en pacientes sanos.

Se ha presentado hepatotoxicidad grave después del uso de acetaminofen en pacientes que tomaban zidovudina y co-trimoxazole3 Sin embargo, ni los estudios a corto, ni a largo plazo (este último también en un paciente individual) han demostrado alteraciones de la eliminación de zidovudina en pacientes que toman zidovudina y acetaminofén.

Probenecid:

El tratamiento previo con probenecid puede reducir la depuración del acetaminofén y aumentar su vida media plasmática. Aunque la excreción urinaria de los conjugados sulfato y glucurónido del acetaminofén está reducida, la del acetaminofén no sufre cambios.

Interacciones asociadas a codeína:

El uso concomitante de opioides, incluyendo codeína, con benzodiazepinas, puede resultar en sedación, depresión respiratoria, coma y muerte. Debido a estos riesgos, se reserva la prescripción concomitante de codeína y benzodiazepinas para uso en pacientes en quienes las opciones de tratamiento alternativo son inadecuadas.

Si se toma la decisión de prescribir concomitantemente codeína con benzodiazepinas, prescribir las dosis mínimas efectivas y una duración mínima del uso concomitante, con



estrecho seguimiento a los pacientes para signos y síntomas de sedación y depresión respiratoria. Ver Interacciones.

El uso concomitante de opioides, incluyendo codeína, con alcohol puede resultar en sedación, depresión respiratoria, coma y muerte. El uso concomitante con alcohol no es recomendado.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Dosis:

Adultos y mayores de 12 años: 5 cc de Winadeine® Suspensión 3-4 veces al día.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica (suspensión)
- Información para Prescribir Versión Acetaminofén GLU V4-LRC-22-Nov-2013 + Codeína GLUV3 –LRC-16-Diciembre -2016. Revisión Agosto de 2019

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

#### 3.1.5.4. VIVIFLOR TABLETAS VAGINALES

Expediente : 20169379  
Radicado : 20191176590  
Fecha : 10/09/2019  
Interesado : Gedeon Richter Colombia S.A.S.

Composición:

Cada tableta vaginal contiene 100 millones de Lactobacillus acidophilus (L. acidophilus) viables + 0,03 mg de Estriol

Forma farmacéutica: Tableta vaginal

Indicaciones:

- Vaginitis atrófica (atrofia vaginal sintomática) debida a la deficiencia de estrógenos durante la menopausia y la posmenopausia, o como medicación concomitante para la terapia sistémica de reemplazo hormonal.
- Restablecimiento de la flora de Lactobacillus después del tratamiento local y/o sistémico con agentes antiinfecciosos.
- Tratamiento del flujo vaginal de origen desconocido o casos leves a intermedios de vaginosis bacteriana y candidiasis, donde el uso de la terapia antiinfecciosa no es necesaria.

Otra posible aplicación adicional es el tratamiento preventivo de las infecciones vaginales recurrentes.

Contraindicaciones:

Acta No. 26 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





- Hipersensibilidad a los principios activo
- Presencia de cáncer, sospecha de cáncer o antecedentes de cáncer de mama.
- Conocimiento o sospecha de tumores malignos dependientes de estrógenos (especialmente carcinoma endometrial).
- Conocimiento o sospecha de endometriosis
- Hiperplasia endometrial sin tratamiento
- Sangrado inexplicable en el área genital
- Vaginitis con inflamación grave e infiltrados purulentos.
- Tromboembolia venosa idiopática previa o presente (especialmente trombosis venosa profunda, embolia pulmonar)
- Trombofilia conocida (por ejemplo, deficiencia de la proteína C, proteína S o de antitrombina)
- Embolia arterial activa o reciente (especialmente angina de pecho, infarto de miocardio)
- Hepatopatía aguda o antecedentes de hepatopatía, siempre y cuando los valores de las enzimas hepáticas relevantes no hayan regresado a la normalidad
- Porfiria
- No se debe usar Viviflor en niñas antes de la pubertad.

#### Precauciones y advertencias:

Viviflor contiene solo una pequeña cantidad de estriol y solamente se absorbe una pequeña cantidad del mismo.

Solamente existen riesgos mínimos durante el uso a corto plazo del producto (durante un periodo de 6 a 12 días) en presencia de insuficiencia grave de la función hepática, renal y cardíaca, epilepsia o migraña (o antecedentes de estas enfermedades), hipertensión, diabetes mellitus, porfiria e hiperlipidemia. Esto también aplica en el caso de las pacientes con prurito intenso, herpes gestacional o exacerbación de otosclerosis durante el embarazo temprano, y en aquellas mujeres con antecedentes de tromboflebitis o de eventos de tromboembolia.

Sin embargo, en caso de que alguna de estas enfermedades empeore, se debe discontinuar el tratamiento con Viviflor. Esto también aplica en caso de que ocurra sangrado vaginal anormal durante el uso.

Las siguientes advertencias adicionales aplican durante el tratamiento a largo plazo con Viviflor.

Solo se debe iniciar el tratamiento con estrógenos con el objetivo de tratar los síntomas de la posmenopausia que generan un impacto negativo en la calidad de vida. Al igual que con otros medicamentos con base en estrógenos, es necesario hacer una evaluación estricta de los riesgos y los beneficios, por lo menos una vez al año. El tratamiento solamente se debe continuar si los beneficios son mayores a los riesgos.

#### Exámenes médicos/de seguimiento

Antes de iniciar/reanudar el tratamiento, es necesario registrar la historia clínica y personal completa de la paciente. Además, la paciente debe someterse regularmente a exámenes físicos y ginecológicos exhaustivos durante el tratamiento con Viviflor. La frecuencia y la naturaleza de los exámenes deben basarse en la situación de riesgo específica de cada paciente. Se debe advertir a las pacientes sobre qué tipo de cambios (p. ej., sangrado vaginal inesperado o cambios en las mamas) deben informar al médico.



Los exámenes, incluidos los procedimientos de diagnóstico por imágenes, como la mamografía, deben llevarse a cabo de acuerdo con las prácticas de detección vigente estándar y con las necesidades clínicas de cada paciente.

Situaciones en las cuales se requiere supervisión médica especial

Las pacientes posmenopáusicas con atrofia vaginal que están en tratamiento de mantenimiento con Viviflor deben estar bajo supervisión estricta si se presenta o se ha presentado anteriormente alguna de las siguientes situaciones/afecciones, o si ha empeorado durante el embarazo o durante el tratamiento previo con hormonas.

Esto también aplica si alguna de las afecciones o situaciones que se mencionan a continuación se presenta o empeora durante el ciclo actual de tratamiento con Viviflor.

- Factores de riesgo de tumores dependientes de estrógenos, p. ej., presencia de cáncer de mama en un familiar de primer grado.
- Antecedentes de hiperplasia endometrial
- Leiomioma (fibromas uterinos) o endometriosis
- Factores de riesgo de trastornos tromboembólicos
- Migraña o cefalea graves
- Lupus eritematoso sistémico
- Hepatopatía (p.ej., adenoma hepático)
- Diabetes mellitus con o sin compromiso vascular
- Colelitiasis
- Hipertensión
- Epilepsia
- Asma
- Otoesclerosis

Razones para suspender inmediatamente el tratamiento de mantenimiento

El tratamiento se debe suspender en presencia de contraindicaciones y en las siguientes situaciones:

- Ictericia o deterioro de la función hepática
- Aumento significativo de la presión arterial
- Presencia por primera vez de cefaleas similares a la migraña o el aumento en la frecuencia de cefaleas intensas.

Hiperplasia endometrial

El riesgo de hiperplasia endometrial y carcinoma aumenta con la administración de estrógenos por vía oral en monoterapia, dependiendo de la duración del tratamiento y la dosis de estrógenos. No se ha establecido el incremento en el riesgo de hiperplasia endometrial o cáncer uterino en el caso de la administración por vía vaginal de estriol en monoterapia. Si se requiere el tratamiento a largo plazo, se recomienda hacer exámenes regularmente, no obstante, prestando especial atención a los síntomas que sugieran la presencia de hiperplasia o neoplasia endometriales.

Si se presenta sangrado intercurrente durante el tratamiento o este persiste después de finalizar el tratamiento, es necesario investigar las causas. Es necesario realizar una biopsia con el fin de descartar la degeneración neoplásica.

La estimulación sin control con estrógenos puede causar una transformación premaligna de las lesiones endometriales residuales. Por lo tanto, el medicamento se debe utilizar con



precaución en mujeres que se han sometido a histerectomía a causa de una endometriosis, y en aquellas que presentan endometriosis residual.

#### Cáncer de mama, uterino y ovárico

El tratamiento sistémico con estrógenos puede incrementar el riesgo de ciertos tipos de cáncer, especialmente cáncer uterino, ovárico y mamario. Las tabletas vaginales Viviflor se administran por vía tópica, contienen dosis bajas de estriol y la absorción sistémica de estriol después de la administración de Viviflor es mínima y transitoria. En consecuencia, no se espera que aumente el riesgo de cáncer como consecuencia del tratamiento con Viviflor.

#### Tromboembolia venosa, accidente cerebrovascular y cardiopatía coronaria

El tratamiento de reemplazo hormonal con efectos sistémicos se asocia con el aumento en el riesgo de tromboembolia venosa (TEV), accidente cerebrovascular y cardiopatía coronaria. Las tabletas vaginales Viviflor, que contienen dosis bajas de estriol y se administran por vía tópica, no deberían aumentar el riesgo de TEV, accidente cerebrovascular o cardiopatía coronaria.

Los factores de riesgo generalmente reconocidos de la TEV incluyen antecedentes familiares de TEV, sobrepeso importante (IMC >30 mg/m<sup>2</sup>) y lupus eritematoso sistémico (LES). No existe un consenso sobre el posible papel de las venas varicosas en el caso de la TEV. Se recomienda el monitoreo estricto de estas pacientes.

#### Otras enfermedades

Los estrógenos con efectos sistémicos pueden causar retención de líquidos o causar un aumento en el nivel de triglicéridos plasmáticos. Por lo tanto, las pacientes con cardiopatía, insuficiencia renal o hipertrigliceridemia preexistente deben ser monitoreadas estrictamente durante las primeras semanas de tratamiento. Las tabletas vaginales Viviflor contienen dosis bajas de estriol para el tratamiento por vía tópica, por eso, no se espera que causen efectos sistémicos.

Es necesario monitorear estrictamente a las pacientes con insuficiencia renal grave, ya que esta enfermedad puede causar el aumento del nivel de estriol en la sangre.

#### Reacciones adversas:

Los efectos adversos observados en los ensayos clínicos con Viviflor y durante el periodo de vigilancia posterior a la comercialización se presentan a continuación, según la clasificación por órganos y sistemas y la frecuencia, la cual se define como sigue:  
Poco frecuentes ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), raros ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ).

#### Sistema inmunitario

Raros: Reacciones alérgicas con enrojecimiento y prurito

#### Sistema reproductor y mamas:

Infrecuente: Prurito vulvovaginal, flujo vulvovaginal, sensación de ardor vulvovaginal (especialmente al inicio del tratamiento)

#### Infecciones e infestaciones

Infrecuente: Vaginitis

No se espera que se presenten efectos bucales negativos en caso de administración accidental por vía oral.



#### Interacciones:

Lactobacillus acidophilus es sensible a varios medicamentos antiinfecciosos (locales o sistémicos). El tratamiento simultáneo con estos medicamentos puede causar la reducción de la eficacia de Viviflor.

Debido a que el contenido de estriol en Viviflor es muy bajo y a que el modo de administración es tópico, es improbable que se presenten interacciones clínicamente importantes.

No se dispone de estudios sobre las posibles interacciones entre las tabletas vaginales Viviflor y los productos con látex (p. ej., condones, diafragmas, etc.). Como precaución, se deben usar otros métodos anticonceptivos de ser necesario, durante el uso de Viviflor y en los primeros días después de suspender el tratamiento.

Vía de administración: Vagina

Dosificación y Grupo etario:

Terapia de restablecimiento, flujo vaginal de origen desconocido, infección vaginal:  
Una tableta vaginal diariamente durante 6 a 12 días.

Durante la menstruación se debe interrumpir el tratamiento para reanudarlo después de que esta finalice.

Vaginitis atrófica, atrofia vaginal sintomática:

Una tableta vaginal diariamente durante 12 días como mínimo.  
Posteriormente, se recomienda administrar una dosis de mantenimiento de 1 tableta vaginal de 2 a 3 días por semana.

Para iniciar y continuar el tratamiento de los síntomas de la posmenopausia, se debe usar la menor dosis eficaz durante el periodo de tiempo más corto que se requiera

Modo de administración

Las tabletas vaginales se deben insertar de manera profunda en la vagina por la noche antes de irse a dormir. Es mejor insertarlo estando en posición reclinada con las piernas ligeramente dobladas.

Recomendaciones especiales para la posología:

Pacientes adultas mayores

No es necesario hacer ajustes de dosis de acuerdo con la edad.

Niños y adolescentes

El uso de Viviflor está contraindicado en niñas antes de la menarquia. En el caso de las adolescentes que ya han tenido su primer periodo, si se indica el medicamento, se recomienda la misma dosis de las mujeres adultas.

Insuficiencia renal:

No se ha estudiado Viviflor en pacientes con insuficiencia renal, sin embargo, es probable que no sea necesario ajustar la dosis.

Insuficiencia hepática:



No se ha estudiado Viviflor en pacientes con insuficiencia hepática. Al igual que con todas las hormonas sexuales, Viviflor también está contraindicado en presencia de insuficiencia hepática grave

Grupo etario: Mujeres mayores de 16 años que han alcanzado la madurez sexual (menarquia)

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica
- Evaluación farmacológica de la nueva concentración
- Inserto allegado mediante radicado No. 20191176590
- Información para Prescribir allegado mediante radicado No. 20191176590

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar estudios con la concentración y forma farmacéutica para cada una de las indicaciones solicitadas de una manera organizada y completa, dado que lo allegado corresponde en su mayoría a la mención de algunos estudios, a alusión a conclusiones de los autores y resúmenes no estructurados de otros estudios.

**Las limitaciones de la información allegada no permiten hacer una evaluación adecuada del producto en las indicaciones solicitadas.**

### 3.1.5.5. NIFE-PAR 5 MG / ML SOLUCIÓN ORAL

Expediente : 20169677  
Radicado : 20191179904  
Fecha : 13/09/2019  
Interesado : Phama-Etics S.A.S.

Composición: Cada mL de solución oral contiene 5 mg de Nifedipino

Forma farmacéutica: Solución oral

Indicaciones:

Retrasar el parto prematuro inminente en mujeres embarazadas que presenten:

- contracciones uterinas regulares de al menos 30 segundos de duración y con una frecuencia de 4 o más contracciones cada 30 minutos.
- dilatación de cuello uterino de 1 a 3 cm. (0 a 3 cm para mujeres nulíparas) y borrado del cuello uterino en más del 50%.
- edad de al menos 18 años
- edad gestacional de 24 a 33 semanas completas
- frecuencia cardíaca fetal normal.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al nifedipino o a alguno de los excipientes



No se utilizará en caso de shock cardiovascular, eclampsia, ó en pacientes afectadas de cardiopatías crónicas.

Nife-par está contraindicado en casos de hipotensión marcada (hipotensión severa con una presión sistólica <90 mm Hg), hipertensión, insuficiencia cardíaca manifiesta y estenosis aórtica severa.

El tratamiento con Nife-par está contraindicado en presencia de situaciones de alto gasto, tales como hipertiroidismo.

No utilizar en las siguientes situaciones:

- Edad gestacional menor de 24 o mayor de 33 semanas completas
- Rotura prematura de las membranas después de las 30 semanas de gestación
- Retraso del crecimiento intrauterino y frecuencia cardíaca fetal anormal
- Hemorragia uterina preparto que exija parto inmediato
- Muerte intrauterina del feto
- Sospecha de infección intrauterina
- Abruption placentaria (desprendimiento prematuro de la placenta )
- Cualquier otra condición de la madre ó del feto por las que la continuación del embarazo sea peligrosa.

El tratamiento con Nife-par está contraindicado en presencia de angina inestable y en caso de haber sufrido un infarto de miocardio recientemente.

No se administrará concomitantemente con ritodrina. No se administrará concomitantemente con rifampicina ya que la inducción enzimática de la misma reduce los niveles plasmáticos de nifedipino

Precauciones y advertencias:

La administración concomitante con otros fármacos vasoactivos como sulfato magnésico y atosiban se realizará únicamente cuando esté justificado por la edad gestacional, y se realizará siempre bajo estricta supervisión y precauciones especiales de empleo.

Durante la administración se debe monitorizar la frecuencia cardíaca y la tensión arterial materna, así como llevar a cabo un registro cardiotocográfico externo una hora después de la primera dosis de nifedipino y mantener o repetir según evolución de la dinámica uterina y en todo caso a las 24 horas.

El tratamiento con Nife-par puede producir un descenso exagerado de la presión sanguínea, acompañado de taquicardia refleja, lo que puede dar lugar a complicaciones.

El nifedipino se metaboliza a través del sistema del citocromo P450 3A4. Por ello, los fármacos que influyen en este sistema enzimático pueden alterar el metabolismo o el aclaramiento de nifedipino.

Se controlará especialmente la presión arterial y la función uterina cuando se coadministre Nife-par con estos fármacos, considerando, en caso necesario, un ajuste de la dosis.

Las pacientes con función hepática alterada deberán ser vigiladas estrechamente, pudiendo ser necesaria una reducción de la dosis.

Los medicamentos con actividad tocolítica como los bloqueantes del canal del calcio se asocian con un incremento del riesgo de edema pulmonar y por lo tanto, nifedipino debe usarse con precaución en casos de embarazos múltiples y diabetes.

Acta No. 26 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La experiencia clínica con el uso de Nife-par en embarazos múltiples y en edades gestacionales entre 24 y 27 semanas es limitada. Por tanto, el beneficio en estos grupos es incierto y deben extremarse las precauciones.

Cuando nifedipino se emplea en pacientes en las cuales no se puede excluir la rotura prematura de las membranas, se deben valorar los beneficios del retraso del parto frente al riesgo potencial de corioamnionitis.

Advertencia sobre excipientes:

Este medicamento contiene 44% de etanol que se corresponde con 0.88 g por dosis de 2.0 ml.

Este medicamento es perjudicial para personas que padecen alcoholismo.

El contenido en alcohol debe tenerse en cuenta en el caso de mujeres embarazadas o en periodo de lactancia, niños y poblaciones de alto riesgo, como pacientes con enfermedades hepáticas o epilepsia.

Este medicamento puede producir reacciones alérgicas porque contiene amarillo anaranjado S (E-110). Puede provocar asma, especialmente en pacientes alérgicos al ácido acetilsalicílico.

Puede producir reacciones alérgicas porque contiene parahidroxibenzoato de etilo (E-214)

Reacciones adversas:

En la tabla siguiente se enumeran las reacciones adversas distribuidas según las categorías de frecuencia, que han sido recogidas a partir de los datos de ensayos clínicos de nifedipino cápsulas o comprimidos controlados con placebo (Base de datos de ensayos clínicos: nifedipino n= 2.661; placebo n= 1.486; status: 22 Feb 2006, y del estudio ACTION (nifedipino = 3.825; placebo n= 3.840).

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuentes >1/100, <1/10	Poco frecuentes >1/1000,<1/100 0	Raras >1/10000,<1/100 0	Muy raras <1/10000	Desconocido
Trastornos del sistema inmunológico		Reacción alérgica Edema alérgico / angioedema (incl. edema de larínge) Prurito Exantema Eritema			
Trastornos psiquiátricos		Reacciones de ansiedad Alteraciones del sueño Agitación Nerviosismo			
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea Mareo	Vértigo Migraña Temblor	Parestesia Disestesia		

Acta No. 26 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Clasificación por órganos y sistemas	Frecuentes >1/100, <1/10	Poco frecuentes >1/1000,<1/100	Raras >1/10000,<1/1000	Muy raras <1/10000	Desconocido
Trastornos oculares		Alteraciones de la visión			
Trastornos cardíacos		Taquicardia Palpitaciones Angina de pecho			
Trastornos vasculares	Edema, incl. edema periférico Vasodilatación	Hipotensión, incl. hipotensión ortostática Síncope		Hipotensión que puede llevar a prolongación del intervalo QT y a fibrilación ventricular	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				Agranulocitosis Púrpura	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Epistaxis Congestión nasal Dolor torácico Disnea			Edema agudo de pulmón*
Trastornos gastrointestinales	Estreñimiento o Náusea	Dolor abdominal y gastrointestinal Dispepsia Flatulencia Sequedad de boca Diarrea	Hiperplasia gingival Distensión abdominal Anorexia Vómitos		
Trastornos hepatobiliares		Aumento transitorio de los enzimas hepáticos			
Trastornos del metabolismo y de la nutrición				Hiperglucemia	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Eritema Sudoración		Dermatitis exfoliativa y por fotosensibilidad Urticaria	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Calambres musculares Hinchazón de las articulaciones	Mialgia		
Trastornos renales y urinarios		Poliuria Disuria			
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Sensación de malestar	Dolor inespecífico Escalofríos Astenia			

Se han descrito casos cuando se han utilizado antagonistas del calcio como tocolítico durante el embarazo

Acta No. 26 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





El metaanálisis realizado con los ensayos clínicos de calidad disponibles mostró que el 16% de las pacientes tratadas con nifedipino mostraron reacción materna adversa al fármaco, siendo los más frecuentes dolores de cabeza, sofocos, palpitaciones y náuseas.

En cuanto a efectos neonatales, un estudio clínico abierto multicéntrico, controlado y aleatorizado donde 95 mujeres recibieron tocolisis con nifedipino oral, mostró un 49% de tasa de admisión a la unidad de cuidados intensivos neonatales, con una incidencia de síndrome de distress respiratorio neonatal del 21%, de hemorragia intracraneal del 18%, y de ictericia neonatal del 52%.

Un metaanálisis de los ensayos clínicos realizados con nifedipino como tocolítico mostró que la incidencia de reacciones adversas fue significativamente mayor con dosis totales diarias que superaron los 60mg.

Se han observado casos de edema agudo de pulmón cuando se ha utilizado nicardipino como tocolítico durante el embarazo, especialmente en casos de embarazo múltiple (gemelar o más), por vía endovenosa y/o uso concomitante de beta-2 agonistas. Nifedipino pertenece a la misma familia de compuestos (antagonistas del calcio) por lo que no puede descartarse un riesgo similar.

Interacciones:

El efecto hipotensor del nifedipino puede ser potenciado por la acción de otros medicamentos antihipertensivos.

Nifedipino se metaboliza a través del sistema del citocromo P450 3A4, localizado tanto en la mucosa intestinal como en el hígado. Por ello, los fármacos que influyen en este sistema enzimático pueden alterar el metabolismo o el aclaramiento de nifedipino.

Nifedipino no debe asociarse con otros fármacos vasoactivos, especialmente ritodrina.

Los fármacos inhibidores débiles o moderados del sistema del citocromo P450 3A4 y que por tanto pueden incrementar la concentración plasmática de nifedipino son:

- antibióticos
- inhibidores de la proteasa anti-VIH
- antimicóticos tipo azol
- antidepresivos
- cimetidina
- antiepilépticos
- inmunosupresores
- antiarrítmicos y cardiotónicos

La rifampicina es un potente inductor del sistema del citocromo P450 3A4, por lo que la biodisponibilidad del nifedipino se reduce considerablemente. Por este motivo, el uso de nifedipino en combinación con rifampicina está contraindicado.

En estudios realizados se ha demostrado que la administración concomitante de fármacos inductores o inhibidores del citocromo P450 3A4, modifican –reduciendo o aumentando– la biodisponibilidad del nifedipino. Por lo tanto, se deberá controlar la respuesta clínica y en consecuencia ajustar la dosis del mismo.

Interacciones potenciales

Sustancias que inhiben el sistema del citocromo P450 3A4

Acta No. 26 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se han realizado estudios específicos de interacción entre nifedipino y estos fármacos, pero debido a su efecto inhibitor sobre el sistema del citocromo P450 3A4, cimetidina, eritromicina, fluoxetina, indinavir, ritonavir, saquinavir, amprenavir, nelfinavir, delarvidine, diltiazem, quinupristina, dalfopristina, tacrolimus, ketoconazol, itraconazol, fluconazol, nefadozona y ácido valproico pueden incrementar los niveles plasmáticos de nifedipino.

Sustancias que inducen el sistema del citocromo P450 3A4

Los barbitúricos como fenobarbital, carbamazepina y fenitoína inducen al citocromo P450 3A4, por lo que en caso de administrarse simultáneamente cabe esperar una reducción del nivel plasmático de nifedipino.

Interacciones con los alimentos

El zumo de pomelo es inhibidor del sistema del citocromo P450 3A4. Como con otras dihidropiridinas, el zumo de pomelo puede ocasionar una inhibición duradera del metabolismo del nifedipino, ocasionando un aumento de las concentraciones plasmáticas y una potenciación de los efectos farmacológicos. Los pacientes tratados con Nife-par no deben tomar zumo de pomelo.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

El régimen posológico general es el siguiente:

Dosis inicial (primera hora):

- 2,0 ml (10,0 mg de nifedipino).
- Si las contracciones no ceden, administrar una nueva dosis de 1,5 ml (7,5 mg de nifedipino) a los 15 minutos. Esta nueva dosis de 1,5ml (7,5 mg de nifedipino) puede repetirse cada 15 minutos hasta que las contracciones cedan. La dosis máxima durante la primera hora es de 8 ml (40 mg).

Una vez que han cedido las contracciones y pasadas 6 horas desde la última dosis administrada, se continuará con la siguiente pauta:

Dosis mantenimiento (siguientes 6 – 48 horas):

- 3 ml (15 mg de nifedipino), cada 6 – 8 horas, según respuesta.

La dosis máxima diaria es de 32 ml/día (160 mg de nifedipino).

La duración del tratamiento será de 48 horas, pudiendo extenderse dependiendo de la evolución del riesgo de la amenaza de parto prematuro, pero en principio no deberá exceder de 72 h.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

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

Acta No. 26 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

**Composición:** Cada mL de solución oral contiene 5 mg de Nifedipino

**Forma farmacéutica:** Solución oral

**Indicaciones:**

**Retrasar el parto prematuro inminente en mujeres embarazadas que presenten:**

- contracciones uterinas regulares de al menos 30 segundos de duración y con una frecuencia de 4 o más contracciones cada 30 minutos.
- dilatación de cuello uterino de 1 a 3 cm. (0 a 3 cm para mujeres nulíparas) y borrado del cuello uterino en más del 50%.
- edad de al menos 18 años
- edad gestacional de 24 a 33 semanas completas
- frecuencia cardíaca fetal normal.

**Contraindicaciones:**

**Hipersensibilidad al nifedipino o a alguno de los excipientes**

**No se utilizará en caso de shock cardiovascular, eclampsia, ó en pacientes afectadas de cardiopatías crónicas.**

**Nife-par está contraindicado en casos de hipotensión marcada (hipotensión severa con una presión sistólica <90 mm Hg), hipertensión, insuficiencia cardíaca manifiesta y estenosis aórtica severa.**

**El tratamiento con Nife-par está contraindicado en presencia de situaciones de alto gasto, tales como hipertiroidismo.**

**No utilizar en las siguientes situaciones:**

- Edad gestacional menor de 24 o mayor de 33 semanas completas
- Rotura prematura de las membranas después de las 30 semanas de gestación
- Retraso del crecimiento intrauterino y frecuencia cardíaca fetal anormal
- Hemorragia uterina preparto que exija parto inmediato
- Muerte intrauterina del feto
- Sospecha de infección intrauterina
- Abruption placenta (desprendimiento prematuro de la placenta )
- Cualquier otra condición de la madre ó del feto por las que la continuación del embarazo sea peligrosa.

**El tratamiento con Nife-par está contraindicado en presencia de angina inestable y en caso de haber sufrido un infarto de miocardio recientemente.**

**No se administrará concomitantemente con ritodrina. No se administrará concomitantemente con rifampicina ya que la inducción enzimática de la misma reduce los niveles plasmáticos de nifedipino**

**Precauciones y advertencias:**

Acta No. 26 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La administración concomitante con otros fármacos vasoactivos como sulfato magnésico y atosiban se realizará únicamente cuando esté justificado por la edad gestacional, y se realizará siempre bajo estricta supervisión y precauciones especiales de empleo.

Durante la administración se debe monitorizar la frecuencia cardíaca y la tensión arterial materna, así como llevar a cabo un registro carditocográfico externo una hora después de la primera dosis de nifedipino y mantener o repetir según evolución de la dinámica uterina y en todo caso a las 24 horas.

El tratamiento con Nife-par puede producir un descenso exagerado de la presión sanguínea, acompañado de taquicardia refleja, lo que puede dar lugar a complicaciones.

El nifedipino se metaboliza a través del sistema del citocromo P450 3A4. Por ello, los fármacos que influyen en este sistema enzimático pueden alterar el metabolismo o el aclaramiento de nifedipino.

Se controlará especialmente la presión arterial y la función uterina cuando se coadministre Nife-par con estos fármacos, considerando, en caso necesario, un ajuste de la dosis.

Las pacientes con función hepática alterada deberán ser vigiladas estrechamente, pudiendo ser necesaria una reducción de la dosis.

Los medicamentos con actividad tocolítica como los bloqueantes del canal del calcio se asocian con un incremento del riesgo de edema pulmonar y por lo tanto, nifedipino debe usarse con precaución en casos de embarazos múltiples y diabetes.

La experiencia clínica con el uso de Nife-par en embarazos múltiples y en edades gestacionales entre 24 y 27 semanas es limitada. Por tanto, el beneficio en estos grupos es incierto y deben extremarse las precauciones.

Cuando nifedipino se emplea en pacientes en las cuales no se puede excluir la rotura prematura de las membranas, se deben valorar los beneficios del retraso del parto frente al riesgo potencial de corioamnionitis.

**Advertencia sobre excipientes:**

Este medicamento contiene 44% de etanol que se corresponde con 0.88 g por dosis de 2.0 ml.

Este medicamento es perjudicial para personas que padecen alcoholismo.

El contenido en alcohol debe tenerse en cuenta en el caso de mujeres embarazadas o en periodo de lactancia, niños y poblaciones de alto riesgo, como pacientes con enfermedades hepáticas o epilepsia.

Este medicamento puede producir reacciones alérgicas porque contiene amarillo anaranjado S (E-110). Puede provocar asma, especialmente en pacientes alérgicos al ácido acetilsalicílico.

Puede producir reacciones alérgicas porque contiene parahidroxibenzoato de etilo (E-214)

**Reacciones adversas:**

Acta No. 26 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En la tabla siguiente se enumeran las reacciones adversas distribuidas según las categorías de frecuencia, que han sido recogidas a partir de los datos de ensayos clínicos de nifedipino cápsulas o comprimidos controlados con placebo (Base de datos de ensayos clínicos: nifedipino n= 2.661; placebo n= 1.486; status: 22 Feb 2006, y del estudio ACTION (nifedipino = 3.825; placebo n= 3.840).

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuentes >1/100, <1/10	Poco frecuentes >1/1000,<1/100	Raras >1/10000,<1/1000	Muy raras <1/10000	Desconocido
Trastornos del sistema inmunológico		Reacción alérgica Edema alérgico / angioedema (incl. edema de laringe) Prurito Exantema Eritema			
Trastornos psiquiátricos		Reacciones de ansiedad Alteraciones del sueño Agitación Nerviosismo			
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea Mareo	Vértigo Migraña Temblor	Parestesia Disestesia		
Trastornos oculares		Alteraciones de la visión			
Trastornos cardíacos		Taquicardia Palpitaciones Angina de pecho			
Trastornos vasculares	Edema, incl. edema periférico Vasodilatación	Hipotensión, incl. hipotensión ortostática Síncope		Hipotensión que puede llevar a prolongación del intervalo QT y a fibrilación ventricular	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				Agranulocitosis Púrpura	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Epistaxis Congestión nasal Dolor torácico Disnea			Edema agudo de pulmón*
Trastornos gastrointestinales	Estreñimiento o Náusea	Dolor abdominal y gastrointestinal Dispepsia Flatulencia Sequedad de boca Diarrea	Hiperplasia gingival Distensión abdominal Anorexia Vómitos		
Trastornos		Aumento			

Acta No. 26 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Clasificación por órganos y sistemas	Frecuentes >1/100, <1/10	Poco frecuentes >1/1000,<1/100	Raras >1/10000,<1/1000	Muy raras <1/10000	Desconocido
hepatobiliares		transitorio de los enzimas hepáticos			
Trastornos del metabolismo y de la nutrición				Hiperglucemia	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Eritema Sudoración		Dermatitis exfoliativa y por fotosensibilidad Urticaria	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Calambres musculares Hinchazón de las articulaciones	Mialgia		
Trastornos renales y urinarios		Poliuria Disuria			
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Sensación de malestar	Dolor inespecífico Escalofríos Astenia			

Se han descrito casos cuando se han utilizado antagonistas del calcio como tocolítico durante el embarazo

El metaanálisis realizado con los ensayos clínicos de calidad disponibles mostró que el 16% de las pacientes tratadas con nifedipino mostraron reacción materna adversa al fármaco, siendo los más frecuentes dolores de cabeza, sofocos, palpitaciones y náuseas.

En cuanto a efectos neonatales, un estudio clínico abierto multicéntrico, controlado y aleatorizado donde 95 mujeres recibieron tocolisis con nifedipino oral, mostró un 49% de tasa de admisión a la unidad de cuidados intensivos neonatales, con una incidencia de síndrome de distress respiratorio neonatal del 21%, de hemorragia intracraneal del 18%, y de ictericia neonatal del 52%.

Un metaanálisis de los ensayos clínicos realizados con nifedipino como tocolítico mostró que la incidencia de reacciones adversas fue significativamente mayor con dosis totales diarias que superaron los 60mg.

Se han observado casos de edema agudo de pulmón cuando se ha utilizado nicardipino como tocolítico durante el embarazo, especialmente en casos de embarazo múltiple (gemelar o más), por vía endovenosa y/o uso concomitante de beta-2 agonistas. Nifedipino pertenece a la misma familia de compuestos (antagonistas del calcio) por lo que no puede descartarse un riesgo similar.

**Interacciones:**

El efecto hipotensor del nifedipino puede ser potenciado por la acción de otros medicamentos antihipertensivos.

Acta No. 26 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Nifedipino se metaboliza a través del sistema del citocromo P450 3A4, localizado tanto en la mucosa intestinal como en el hígado. Por ello, los fármacos que influyen en este sistema enzimático pueden alterar el metabolismo o el aclaramiento de nifedipino.

Nifedipino no debe asociarse con otros fármacos vasoactivos, especialmente ritodrina.

Los fármacos inhibidores débiles o moderados del sistema del citocromo P450 3A4 y que por tanto pueden incrementar la concentración plasmática de nifedipino son:

- antibióticos
- inhibidores de la proteasa anti-VIH
- antimicóticos tipo azol
- antidepresivos
- cimetidina
- antiepilépticos
- inmunosupresores
- antiarrítmicos y cardiotónicos

La rifampicina es un potente inductor del sistema del citocromo P450 3A4, por lo que la biodisponibilidad del nifedipino se reduce considerablemente. Por este motivo, el uso de nifedipino en combinación con rifampicina está contraindicado.

En estudios realizados se ha demostrado que la administración concomitante de fármacos inductores o inhibidores del citocromo P450 3A4, modifican –reduciendo o aumentando– la biodisponibilidad del nifedipino. Por lo tanto, se deberá controlar la respuesta clínica y en consecuencia ajustar la dosis del mismo.

#### Interacciones potenciales

##### Sustancias que inhiben el sistema del citocromo P450 3A4

No se han realizado estudios específicos de interacción entre nifedipino y estos fármacos, pero debido a su efecto inhibitorio sobre el sistema del citocromo P450 3A4, cimetidina, eritromicina, fluoxetina, indinavir, ritonavir, saquinavir, amprenavir, nelfinavir, delarvidine, diltiazem, quinupristina, dalfopristina, tacrolimus, ketoconazol, itraconazol, fluconazol, nefadozona y ácido valproico pueden incrementar los niveles plasmáticos de nifedipino.

##### Sustancias que inducen el sistema del citocromo P450 3A4

Los barbitúricos como fenobarbital, carbamazepina y fenitoína inducen al citocromo P450 3A4, por lo que en caso de administrarse simultáneamente cabe esperar una reducción del nivel plasmático de nifedipino.

#### Interacciones con los alimentos

El zumo de pomelo es inhibidor del sistema del citocromo P450 3A4. Como con otras dihidropiridinas, el zumo de pomelo puede ocasionar una inhibición duradera del metabolismo del nifedipino, ocasionando un aumento de las concentraciones plasmáticas y una potenciación de los efectos farmacológicos. Los pacientes tratados con Nife-par no deben tomar zumo de pomelo.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Acta No. 26 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**El régimen posológico general es el siguiente:**

**Dosis inicial (primera hora):**

- 2,0 ml (10,0 mg de nifedipino).
- Si las contracciones no ceden, administrar una nueva dosis de 1,5 ml (7,5 mg de nifedipino) a los 15 minutos. Esta nueva dosis de 1,5ml (7,5 mg de nifedipino) puede repetirse cada 15 minutos hasta que las contracciones cedan. La dosis máxima durante la primera hora es de 8 ml (40 mg).

**Una vez que han cedido las contracciones y pasadas 6 horas desde la última dosis administrada, se continuará con la siguiente pauta:**

**Dosis mantenimiento (siguientes 6 – 48 horas):**

- 3 ml (15 mg de nifedipino), cada 6 – 8 horas, según respuesta.

**La dosis máxima diaria es de 32 ml/día (160 mg de nifedipino).**

**La duración del tratamiento será de 48 horas, pudiendo extenderse dependiendo de la evolución del riesgo de la amenaza de parto prematuro, pero en principio no deberá exceder de 72 h.**

**Condición de venta: Venta con fórmula médica**

**Norma farmacológica: 12.2.0.0.N10**

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

**3.1.5.6. NITYR COMPRIMIDOS 2 MG  
NITYR COMPRIMIDOS 5 MG  
NITYR COMPRIMIDOS 10 MG**

Expediente : 20138059  
Radicado : 2017180907 / 20181187708 / 20191095175  
Fecha : 21/05/2019  
Interesado : Axon Pharma Colombia S.A.S  
Fabricante : Rivopharm S.A.

**Composición:**

- Cada comprimido contiene 2 mg de Nitisinona
- Cada comprimido contiene 5 mg de Nitisinona
- Cada comprimido contiene 10 mg de Nitisinona

**Forma farmacéutica: Comprimido**

**Solicitud:** El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recurso de reposición contra la Resolución No. 2019014723 del 23 de Abril de 2019 en el sentido de revocar el artículo tercero y cuarto de la Resolución No. 2019014723 de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del INVIMA y en consecuencia:

Acta No. 26 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





1. Conceder la aprobación de los perfiles comparativos para optar a Bioexención por proporcionalidad de dosis para los productos NITYR COMPRIMIDOS 2 MG, NITYR COMPRIMIDOS 5 MG y NITYR COMPRIMIDOS 10 MG.
2. Inclusión en Normas Farmacológicas a Nitisinona 2 mg y Nitisinona 5 mg.
3. Aprobar la información farmacológica contenida en el inserto e información para prescribir para los productos NITYR COMPRIMIDOS 2 MG, NITYR COMPRIMIDOS 5 MG y NITYR COMPRIMIDOS 10 MG.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora ratifica el concepto del Acta No. 04 de 2019, numeral 3.1.5.4, por cuanto lo argumentado por el interesado en el recurso de reposición no controvierte lo mencionado en el Acta, debido a que el interesado no allegó la validación analítica completa de los perfiles de disolución a los 3 pH (1.2, 4.5 y 6.8) y además porque no cumple el factor f2 para las dos concentraciones a pH 1.2.

Se aclara que tal y como se menciona en la precitada Acta, la evaluación farmacológica del producto Nytir comprimidos 10 mg ya se encuentra aprobada.

Dado que el inserto e información para prescribir no se ajustan en cuanto a las interacciones, Precauciones y advertencias aprobadas en el Acta No. 04 de 2019, numeral 3.1.5.4, se confirma la negación de estos documentos.

### 3.1.6. Evaluación farmacológica de nueva concentración

#### 3.1.6.1. SLINDA

Expediente : 20142146

Radicado : 20181048753 / 20181150090 / 20191047940 / 20191099005

Fecha : 27/05/2019

Interesado : Exeltis SAS

Composición: Cada tableta contiene 4 mg de Drospirenona

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Anticoncepción oral.

Contraindicaciones:

No se deben utilizar anticonceptivos con progestágeno solo, como Slinda, en las siguientes condiciones. Si cualquiera de estos cuadros aparece por primera vez durante el uso de Slinda, se debe suspender inmediatamente el tratamiento.

- Trastorno tromboembólico venoso activo
- Enfermedad arterial y cardiovascular actual o en el pasado (p. ej. infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, cardiopatía isquémica)
- Diabetes mellitus con síntomas vasculares
- Presencia o antecedentes de enfermedad hepática grave, siempre que los valores de las pruebas de función hepática no se hayan normalizado
- Insuficiencia renal grave o fallo renal agudo
- Insuficiencia suprarrenal
- Existencia o sospecha de neoplasias malignas sensibles a los esteroides sexuales
- Hemorragia vaginal no diagnosticada antes del tratamiento

Acta No. 26 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos

#### Precauciones y advertencias:

Si alguna de las afecciones o factores de riesgo que se mencionan a continuación está presente, se deben sopesar en cada caso concreto los beneficios del empleo de Slinda frente a los posibles riesgos para cada mujer, y comentar estos aspectos con la mujer antes de que decida comenzar a tomar Slinda. Si alguna de estas afecciones se agrava o agudiza o aparece por primera vez, la mujer debe comunicárselo a su médico. El médico deberá decidir entonces si se debe suspender la administración de Slinda.

#### Hiperpotasemia

La drospirenona es un antagonista de la aldosterona con propiedades ahorradoras de potasio. En la mayoría de los casos no es de esperar un aumento de los niveles de potasio. No obstante, se recomienda monitorizar el potasio sérico durante el primer ciclo de tratamiento en pacientes que presenten insuficiencia renal y niveles séricos de potasio previos al tratamiento en la zona alta de los valores de referencia y durante el uso concomitante de medicamentos que aumenten el potasio.

De los estudios epidemiológicos se desprenden pocas evidencias de una asociación entre los anticonceptivos con progestágeno solo y un mayor riesgo de infarto de miocardio o tromboembolismo cerebral. Por el contrario, el riesgo de acontecimientos cardiovasculares y cerebrales está relacionado con el aumento de la edad, la hipertensión y el tabaquismo. En mujeres con hipertensión, el riesgo de accidente cerebrovascular puede verse ligeramente aumentado con anticonceptivos de progestágeno solo.

Aunque no es estadísticamente significativo, algunos estudios indican que puede haber un riesgo ligeramente mayor de tromboembolismo venoso (trombosis venosa profunda, embolia pulmonar) asociado con el uso de anticonceptivos con progestágeno solo. Los factores de riesgo generalmente reconocidos para el tromboembolismo venoso (TEV) incluyen antecedentes personales o familiares (TEV en un hermano o padre/madre a una edad relativamente temprana), la edad, obesidad, inmovilización prolongada, cirugía mayor o trauma mayor.

El mayor riesgo de tromboembolismo en el puerperio debe ser considerado y las mujeres con antecedentes de tromboembolismo deben ser conscientes de la posibilidad de recurrencia.

El tratamiento debe suspenderse de inmediato si hay síntomas de un acontecimiento trombótico arterial o venoso o si se sospecha de ello, y debe considerarse la interrupción de Slinda en caso de inmovilización prolongada debida a cirugía o enfermedad.

#### Metabolismo óseo

El tratamiento con Slinda conduce a la disminución de los niveles séricos de estradiol, a un nivel correspondiente a la fase folicular temprana. Actualmente se desconoce si la disminución en los niveles séricos de estradiol puede tener un efecto clínicamente relevante sobre la densidad mineral ósea. La pérdida de densidad mineral ósea es especialmente preocupante durante la adolescencia y la adultez temprana, un período crítico de acumulación ósea. Se desconoce si la disminución de la densidad mineral ósea en esta población reducirá la masa ósea máxima y aumentará el riesgo de fractura en la vida posterior. Por lo tanto, el médico tratante debe ponderar los beneficios de Slinda contra los posibles riesgos para cada paciente, teniendo en cuenta también la presencia de factores de riesgo significativos para la osteoporosis

#### Cáncer de mama

En un metaanálisis de 54 estudios epidemiológicos se observó que existe un ligero aumento del riesgo relativo (RR = 1,24) de que se diagnostique cáncer de mama en mujeres que están tomando anticonceptivos orales (AO), usando principalmente anticonceptivos de estrógeno y



progestágeno. Este aumento del riesgo desaparece gradualmente en los 10 años siguientes a la suspensión de los anticonceptivos orales combinados (AOC). Dado que el cáncer de mama es raro en mujeres menores de 40 años, el aumento de diagnósticos de cáncer de mama en usuarias, que toman AOC en el momento actual o que los han tomado recientemente, es pequeño en relación con el riesgo total de cáncer de mama. El riesgo de padecer cáncer de mama entre las usuarias de anticonceptivos con progestágeno solo es posiblemente de similar magnitud al asociado a anticonceptivos orales combinados. Sin embargo, para los anticonceptivos con progestágeno solo la evidencia está basada en poblaciones mucho menores de usuarias y, por lo tanto, menos concluyente que la basada en usuarias de AOC. Estos estudios no aportan evidencias sobre las causas. El patrón observado de aumento del riesgo puede deberse a que el diagnóstico de cáncer de mama es más precoz en usuarias de AO, a los efectos biológicos de los AO o a una combinación de ambos factores. Los cánceres de mama diagnosticados en mujeres que han utilizado un AO en alguna ocasión suelen estar menos avanzados, desde el punto de vista clínico, que los diagnosticados en quienes nunca los han tomado.

#### Tumores

En raros casos, se han notificado tumores hepáticos benignos, y aún más raramente malignos, en usuarias de sustancias hormonales. En casos aislados, estos tumores han dado lugar a hemorragias intraabdominales con riesgo vital. Debe considerarse la posibilidad de que exista un tumor hepático en el diagnóstico diferencial de mujeres que toman AOC y que presentan dolor intenso en abdomen superior, aumento de tamaño del hígado o signos de hemorragia intraabdominal.

#### Embarazo ectópico

La protección frente al embarazo ectópico con los anticonceptivos con progestágeno solo tradicionales no es tan alta como con los anticonceptivos orales combinados, lo que ha sido asociado a la presencia de ovulaciones más frecuentes durante la utilización de anticonceptivos con progestágeno solo. A pesar del hecho que Slinda inhibe la ovulación de forma continua, debe tenerse en cuenta la posibilidad de un embarazo ectópico al realizar el diagnóstico diferencial si la mujer presenta amenorrea o dolor abdominal.

#### Función hepática

Los trastornos agudos o crónicos de la función hepática pueden requerir la suspensión del uso de Slinda hasta que los marcadores de la función hepática retornen a valores normales. Si esto ocurre, la paciente debe remitirse a un especialista para que sea examinada y aconsejada.

#### Diabetes

Aunque los progestágenos pueden tener un efecto sobre la resistencia periférica a la insulina y la tolerancia a la glucosa, no existe evidencia de que sea necesario alterar el régimen terapéutico en diabéticas que usan anticonceptivos con progestágeno solo, como Slinda. En cualquier caso, las mujeres diabéticas deben ser vigiladas cuidadosamente, en especial durante los primeros meses de uso.

#### Otras afecciones

Si se desarrolla una hipertensión mantenida durante la administración de Slinda, o si un aumento significativo en la presión arterial no responde adecuadamente al tratamiento antihipertensivo, debe considerarse la interrupción del tratamiento con Slinda.

Como no puede excluirse un efecto biológico de los progestágenos sobre el cáncer hepático, debería realizarse una evaluación beneficio/riesgo individual en las mujeres con cáncer hepático si Slinda se considera para la anticoncepción oral en estas mujeres.

Como con cualquier otro anticonceptivo hormonal, ocasionalmente se puede producir cloasma, especialmente en las mujeres con antecedentes de cloasma durante el embarazo.

Acta No. 26 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las mujeres con tendencia al cloasma deben evitar la exposición al sol o a la radiación ultravioleta mientras estén tomando Slinda.

Se ha informado que las siguientes afecciones pueden aparecer o empeorar tanto durante el embarazo como durante el uso de esteroides sexuales, pero la evidencia de su asociación con el uso de progestágenos no es concluyente: ictericia y/o prurito relacionados con colestasis, cálculos biliares, porfiria, lupus eritematoso sistémico, síndrome hemolítico urémico, corea de Sydenham, herpes gravídico, pérdida de la audición relacionada con la otosclerosis y angioedema hereditario.

Los comprimidos activos de color blanco contienen 17,50 mg de lactosa anhidra por comprimido y los comprimidos de placebo verdes, 55,50 mg de lactosa monohidrato. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, insuficiencia de lactasa o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

#### Exploración/consulta médica

Antes de iniciar o reanudar el tratamiento con Slinda, se debe realizar una anamnesis completa (incluidos los antecedentes familiares) y descartarse un posible embarazo. Se debe medir la presión arterial y realizar una exploración física, guiada por las contraindicaciones y las y por las advertencias

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

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

#### Cambios en el patrón de la hemorragia menstrual

Durante el uso de Slinda, pueden producirse trastornos de sangrado. Si la hemorragia es muy frecuente e irregular, se debe considerar otro método anticonceptivo. Si los síntomas persisten, debe descartarse una causa orgánica.

El manejo de la amenorrea durante el tratamiento depende de si los comprimidos se tomaron de acuerdo con las instrucciones y puede incluir una prueba de embarazo.

El tratamiento debe suspenderse si se produce un embarazo.

#### Disminución de la eficacia

La eficacia de los anticonceptivos con progestágeno solo puede disminuir, p. ej., en el caso de olvido en la toma de los comprimidos, trastornos gastrointestinales o uso de medicación concomitante.

#### Reacciones adversas:

En la siguiente tabla se listan las reacciones adversas que se han comunicado en ensayos clínicos con Slinda.

Todas las reacciones adversas están ordenadas según el sistema de clasificación por órganos y frecuencia; 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 no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).



Sistema de clasificación de órganos (MedDRA)	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida
<i>Infecciones e infestaciones</i>		Infección micótica vulvovaginal	Herpes labial	
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>			Anemia ferropénica	
<i>Trastornos endocrinos</i>		Trastorno de la función tiroidea Aumento de la hormona estimulante del tiroides en la sangre		
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	Aumento de peso	Cambios en el apetito	Reducción del nivel de triglicéridos en sangre	
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Cefalea	Mareos Vértigo Hyperestesia Migraña	Parosmia	
<i>Trastornos psiquiátricos</i>	Alteraciones emocionales y del estado de ánimo Trastornos del deseo sexual	Síntomas de ansiedad Depresión	Anorgasmia Perturbación en la atención Hiperactividad psicomotora	
<i>Trastornos oculares</i>			Intolerancia a las lentes de contacto	
<i>Trastornos cardíacos</i>			Taquicardia	
<i>Trastornos vasculares</i>		Sofocos	Fluctuación de la tensión arterial Epistaxis	
<i>Trastornos gastrointestinales</i>		Dolor abdominal Náuseas Vómitos	Estreñimiento	
<i>Trastornos hepatobiliares</i>		Elevación de las transaminasas Aumento de la bilirrubina	Adenoma hepático Dolor hepático Lesión hepatocelular	
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	Acné	Alopecia Hiperhidrosis Erupción Seborrea Trastorno cutáneo	Dermatitis alérgica Eccema Hirsutismo Prurito	
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>		Dolor en las extremidades		

Acta No. 26 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Sistema de clasificación de órganos (MedDRA)	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida
<i>Trastornos renales y urinarios</i>			Poliuria	
<i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</i>	Dolor mamario Alteraciones de la hemorragia uterina Hemorragia vaginal	Amenorrea Neoplasia benigna de mama Dismenorrea Menstruación irregular Quiste mamario Sequedad vulvovaginal		Leiomiomas uterinos
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>		Condiciones asténicas Edema periférico	Sensación anómala	
<i>Exploraciones complementarias</i>		Aumento de la creatinina fosfoquinasa en sangre Aumento de la gamma-glutamilttransferasa Increased	Aumento de la lactato deshidrogenasa en sangre	

**Interacciones:**

Las interacciones entre los anticonceptivos hormonales y otros medicamentos pueden producir un sangrado por disrupción y/o fallo del anticonceptivo. Las siguientes interacciones se han citado en la literatura (principalmente con anticonceptivos combinados, pero ocasionalmente también con anticonceptivos sólo con progestágeno).

**Efectos de otros medicamentos sobre Slinda**

Al igual que con otros anticonceptivos hormonales, pueden producirse interacciones entre Slinda y otros medicamentos inductores de las enzimas microsomales, lo que puede provocar un aumento en el aclaramiento de las hormonas sexuales. Los medicamentos inductores de las enzimas microsomales son las hidantoinas (p. ej., fenitoína), barbitúricos (p. ej., fenobarbital), primidona, carbamazepina, rifampicina, bosentán y medicación para el VIH (por ejemplo, ritonavir, nevirapina, nelfinavir) y posiblemente también oxcarbazepina, topiramato, rifabutina, felbamato, griseofulvina y productos que contengan Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*). Si se produce dicha interacción, la inducción enzimática máxima generalmente no se detecta durante 2-3 semanas, pero puede continuar durante al menos 4 semanas después de la suspensión del tratamiento.

Las mujeres tratadas con cualquiera de estos medicamentos deben utilizar temporalmente un método de barrera u otro método anticonceptivo además de Slinda. El método de barrera debe utilizarse durante todo el tiempo de administración concomitante de los medicamentos y durante los 28 días siguientes a su suspensión. En mujeres sometidas a tratamiento de larga



duración con principios activos inductores de las enzimas hepáticas, se recomienda usar otro método fiable de anticoncepción, no hormonal.

Los principales metabolitos de la drospirenona, el principio activo de Slinda, en plasma humano se generan con una escasa participación del sistema del citocromo P450. Por lo tanto, es poco probable que los inductores e inhibidores de esta enzima influyan en el metabolismo de la drospirenona.

#### Efectos de Slinda sobre otros medicamentos

Los anticonceptivos hormonales, como Slinda, pueden influir en el metabolismo de otros principios activos. En consecuencia, los niveles plasmáticos o tisulares pueden aumentar (p. ej. ciclosporina) o disminuir (p. ej. lamotrigina).

Basándose en estudios in vitro y en estudios de interacción in vivo, realizados en voluntarias que empleaban omeprazol, simvastatina y midazolam como sustrato marcador, se establece que es poco probable que se produzca una interacción de drospirenona con el metabolismo de otros principios activos.

#### Otras formas de interacción

En pacientes sin insuficiencia renal, el uso concomitante de drospirenona e inhibidores de la ECA o AINEs no mostró un efecto significativo sobre los niveles séricos de potasio en datos publicados. No ha sido estudiado el uso concomitante de Slinda con antagonistas de la aldosterona o diuréticos ahorradores de potasio. En este caso, debe monitorizarse el potasio sérico durante el primer ciclo de tratamiento.

Al igual que con otros anticonceptivos hormonales, durante el tratamiento con carbón activado, la absorción de Slinda puede reducirse y en consecuencia también la eficacia anticonceptiva. En estas circunstancias, pueden aplicarse las recomendaciones para los casos de olvido de la toma de algún comprimido.

#### Pruebas de laboratorio

El uso de esteroides anticonceptivos puede afectar a los resultados de ciertas pruebas de laboratorio, como los parámetros bioquímicos de función hepática, tiroidea, suprarrenal y renal, los niveles plasmáticos de proteínas (transportadoras), p. ej. la globulina transportadora de corticosteroides y las fracciones de lípidos/lipoproteínas, los parámetros del metabolismo de los hidratos de carbono y los parámetros de la coagulación y la fibrinólisis.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

#### Cómo tomar Slinda

Se debe tomar un comprimido diariamente durante 28 días consecutivos: un comprimido blanco activo diariamente durante los primeros 24 días y un comprimido verde inactivo diariamente durante los 4 días siguientes. Los comprimidos deben tomarse todos los días aproximadamente a la misma hora de forma que el intervalo entre dos comprimidos sea siempre de 24 horas. Los comprimidos deben tomarse en el orden que se indica en el blíster. Se proporcionan pegatinas marcadas con los 7 días de la semana. La mujer debe elegir la pegatina que comienza con el día en que empieza a tomar los comprimidos y pegarla en el blíster.



El primer comprimido del tratamiento se tomará el primer día de la menstruación. La toma de comprimidos es continua. Debe iniciarse el siguiente envase inmediatamente después de terminar el envase anterior, sin una interrupción en la toma diaria de comprimidos.

Cómo se debe empezar a tomar Slinda

Si no se ha usado ningún anticonceptivo hormonal anteriormente (en el mes anterior)

Los comprimidos se empezarán a tomar el día 1 del ciclo natural de la mujer (es decir, el primer día de la hemorragia menstrual). Si lo hace de esta manera, no se requieren medidas anticonceptivas adicionales.

Tras un aborto en el primer trimestre

Después de un aborto en el primer trimestre se recomienda empezar a tomar Slinda inmediatamente. En tal caso, no es necesario que tome medidas anticonceptivas adicionales.

Tras el parto o un aborto en el segundo trimestre

El tratamiento anticonceptivo con Slinda después del parto puede iniciarse antes de que vuelvan las menstruaciones. Si han transcurrido más de 21 días, debe descartarse el embarazo y se debe usar un método anticonceptivo adicional durante la primera semana.

Para sustituir a un anticonceptivo hormonal combinado (anticonceptivo oral combinado (AOC), anillo vaginal o parche transdérmico)

La mujer debe empezar a tomar Slinda preferiblemente el día después de tomar el último comprimido activo (el último comprimido que contiene principios activos) de su AOC previo o el día de la extracción de su anillo vaginal o parche transdérmico. En estos casos, no es necesario usar un método anticonceptivo adicional.

La mujer también podría empezar a tomar Slinda a más tardar al día siguiente del periodo habitual sin comprimidos, sin parche, sin anillo o de comprimidos de placebo del anticonceptivo hormonal combinado anterior, pero durante los primeros 7 días de toma de los comprimidos se recomienda utilizar un método de barrera adicional.

Para sustituir a un método basado exclusivamente en progestágenos (píldora de progestágenos solos, inyección, implante) o a un sistema intrauterino liberador de progestágenos (SIU)

La mujer puede sustituir la píldora de progestágenos solos por Slinda cualquier día y debe comenzar a tomar Slinda el día siguiente. Si se trata de un implante o un SIU, la mujer puede empezar a tomar Slinda el mismo día de su retirada. Si se trata de un inyectable, el día que corresponda la siguiente inyección.

Procedimiento a seguir si se olvida la toma de algún comprimido

Si la mujer se retrasa menos de 24 horas en la toma de algún comprimido, la protección anticonceptiva no se ve reducida. La mujer debe tomar el comprimido tan pronto como se acuerde y debe tomar los comprimidos siguientes a la hora habitual.

Si se retrasa más de 24 horas en la toma de algún comprimido, la protección anticonceptiva puede verse reducida. La pauta a seguir en caso de olvido de comprimidos se rige por estas dos normas básicas:

- Nunca se debe suspender la toma de comprimidos durante más de 7 días.
- Se requiere tomar los comprimidos de forma ininterrumpida durante 7 días para conseguir una supresión adecuada del eje hipotálamo-hipófisis-ovario.

Acta No. 26 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





En consecuencia, en la práctica diaria se puede aconsejar lo siguiente:

- Semana 1

La mujer debe tomar el último comprimido olvidado tan pronto como se acuerde, incluso si esto significa tomar dos comprimidos a la vez. Posteriormente seguirá tomando los comprimidos siguientes a su hora habitual. Además, durante los 7 días siguientes debe utilizar un método de barrera, como un preservativo. Si la mujer ha mantenido relaciones sexuales en los 7 días previos al olvido del comprimido, se debe considerar la posibilidad de un embarazo. Cuantos más comprimidos hayan sido olvidados y cuanto más cerca estén del intervalo usual de toma de comprimidos de placebo, mayor es el riesgo de embarazo.

- Semana 2

La mujer debe tomar el último comprimido olvidado tan pronto como se acuerde, incluso si esto significa tomar dos comprimidos a la vez. Posteriormente seguirá tomando los comprimidos siguientes a su hora habitual. Siempre que en los 7 días anteriores al primer comprimido olvidado la mujer haya tomado los comprimidos correctamente, no es necesario utilizar medidas anticonceptivas adicionales. Sin embargo, si ha olvidado tomar más de un comprimido, se le debe aconsejar que tome precauciones anticonceptivas adicionales durante los 7 días siguientes.

- Semana 3

El riesgo de reducción de la fiabilidad anticonceptiva es inminente debido a la cercanía del intervalo de 4 días sin toma de comprimidos. No obstante, ajustando el calendario de toma de comprimidos aún se puede prevenir la reducción de la protección anticonceptiva. Por consiguiente, si sigue una de las dos opciones siguientes, no necesitará adoptar precauciones anticonceptivas adicionales, siempre que en los 7 días anteriores al primer comprimido olvidado la mujer haya tomado todos los comprimidos correctamente. Si este no es el caso, se debe aconsejar a la mujer que siga la primera de estas dos opciones, y que además tome precauciones anticonceptivas adicionales durante los 7 días siguientes.

1. La mujer debe tomar el último comprimido olvidado tan pronto como se acuerde, incluso si esto significa tomar dos comprimidos a la vez. Posteriormente seguirá tomando los comprimidos siguientes a su hora habitual. El siguiente envase debe iniciarse tan pronto como se termine el envase actual, es decir, no debe dejarse ningún día sin tomar los comprimidos entre los envases. Probablemente no haya una hemorragia por privación hasta el final del segundo envase, pero puede presentarse manchado o hemorragia intermenstrual en los días de toma de comprimidos.
2. También se puede parar la toma de los comprimidos del envase actual. Entonces la mujer debe estar durante un intervalo de 4 días como máximo sin tomar comprimidos, incluidos los días en que olvidó el/los comprimidos, y posteriormente continuar con el siguiente envase.

Si la mujer olvida tomar varios comprimidos y posteriormente no presenta hemorragia por privación en el primer intervalo normal sin toma de comprimidos, se debe considerar la posibilidad de embarazo.

#### Consejos en caso de trastornos gastrointestinales

En caso de alteraciones gastrointestinales graves (por ejemplo, vómitos o diarrea), la absorción puede no ser completa, y se deben tomar medidas anticonceptivas adicionales.

Si se producen vómitos en las 3-4 horas siguientes a la toma del comprimido, se debe tomar un nuevo comprimido (sustitutivo) lo antes posible. El nuevo comprimido se debe tomar, si es

Acta No. 26 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



posible, no más de 12 horas después de la hora habitual en que se toman los comprimidos. Si han transcurrido más de 12 horas, se deberán seguir los consejos referentes al olvido de la toma de comprimidos, "Procedimiento a seguir si se olvida la toma de algún comprimido". Si la usuaria no desea cambiar su esquema normal de toma de comprimidos, debe tomar el/los comprimido/s adicionales necesarios de otro envase.

La seguridad y eficacia de Slinda en mujeres adolescentes (desde la menarquia hasta los 18 años) no ha sido aún establecida.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

**Solicitud:** El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recurso de reposición a la Resolución No. 2018049916 emitida mediante Acta No. 29 de 2018, numeral 3.1.6.5 y alcance al radicado 20181048753, con radicado 20191099005 allegando copia de la aprobación por parte de la FDA del producto Slinda, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica de la nueva concentración
- Inseto allegado mediante radicado 20181150090
- Información para prescribir allegada mediante radicado 20181150090

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

**Composición:** Cada tableta contiene 4 mg de Drospirenona

**Forma farmacéutica:** Tableta recubierta

**Indicaciones:**

**Anticonceptivo Hormonal Oral alternativo en mujeres con androgenismo.**

**Contraindicaciones:**

**No se deben utilizar anticonceptivos con progestágeno solo, como Slinda, en las siguientes condiciones. Si cualquiera de estos cuadros aparece por primera vez durante el uso de Slinda, se debe suspender inmediatamente el tratamiento.**

- Trastorno tromboembólico venoso activo
- Enfermedad arterial y cardiovascular actual o en el pasado (p. ej. infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, cardiopatía isquémica)
- Diabetes mellitus con síntomas vasculares
- Presencia o antecedentes de enfermedad hepática grave, siempre que los valores de las pruebas de función hepática no se hayan normalizado
- Insuficiencia renal grave o fallo renal agudo
- Insuficiencia suprarrenal
- Existencia o sospecha de neoplasias malignas sensibles a los esteroides sexuales
- Hemorragia vaginal no diagnosticada antes del tratamiento
- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos

**Precauciones y advertencias:**

**Incremento del 1.5 a 3 veces el riesgo de trombosis en comparación con otros progestágenos**



Si alguna de las afecciones o factores de riesgo que se mencionan a continuación está presente, se deben sopesar en cada caso concreto los beneficios del empleo de Slinda frente a los posibles riesgos para cada mujer, y comentar estos aspectos con la mujer antes de que decida comenzar a tomar Slinda. Si alguna de estas afecciones se agrava o agudiza o aparece por primera vez, la mujer debe comunicárselo a su médico. El médico deberá decidir entonces si se debe suspender la administración de Slinda.

#### Hiperpotasemia

La drospirenona es un antagonista de la aldosterona con propiedades ahorradoras de potasio. En la mayoría de los casos no es de esperar un aumento de los niveles de potasio. No obstante, se recomienda monitorizar el potasio sérico durante el primer ciclo de tratamiento en pacientes que presenten insuficiencia renal y niveles séricos de potasio previos al tratamiento en la zona alta de los valores de referencia y durante el uso concomitante de medicamentos que aumenten el potasio.

De los estudios epidemiológicos se desprenden pocas evidencias de una asociación entre los anticonceptivos con progestágeno solo y un mayor riesgo de infarto de miocardio o tromboembolismo cerebral. Por el contrario, el riesgo de acontecimientos cardiovasculares y cerebrales está relacionado con el aumento de la edad, la hipertensión y el tabaquismo. En mujeres con hipertensión, el riesgo de accidente cerebrovascular puede verse ligeramente aumentado con anticonceptivos de progestágeno solo.

Aunque no es estadísticamente significativo, algunos estudios indican que puede haber un riesgo ligeramente mayor de tromboembolismo venoso (trombosis venosa profunda, embolia pulmonar) asociado con el uso de anticonceptivos con progestágeno solo. Los factores de riesgo generalmente reconocidos para el tromboembolismo venoso (TEV) incluyen antecedentes personales o familiares (TEV en un hermano o padre/madre a una edad relativamente temprana), la edad, obesidad, inmovilización prolongada, cirugía mayor o trauma mayor.

El mayor riesgo de tromboembolismo en el puerperio debe ser considerado y las mujeres con antecedentes de tromboembolismo deben ser conscientes de la posibilidad de recurrencia.

El tratamiento debe suspenderse de inmediato si hay síntomas de un acontecimiento trombótico arterial o venoso o si se sospecha de ello, y debe considerarse la interrupción de Slinda en caso de inmovilización prolongada debida a cirugía o enfermedad.

#### Metabolismo óseo

El tratamiento con Slinda conduce a la disminución de los niveles séricos de estradiol, a un nivel correspondiente a la fase folicular temprana. Actualmente se desconoce si la disminución en los niveles séricos de estradiol puede tener un efecto clínicamente relevante sobre la densidad mineral ósea. La pérdida de densidad mineral ósea es especialmente preocupante durante la adolescencia y la adultez temprana, un período crítico de acumulación ósea. Se desconoce si la disminución de la densidad mineral ósea en esta población reducirá la masa ósea máxima y aumentará el riesgo de fractura en la vida posterior. Por lo tanto, el médico tratante debe ponderar los beneficios de Slinda contra los posibles riesgos para cada paciente, teniendo en cuenta también la presencia de factores de riesgo significativos para la osteoporosis

#### Cáncer de mama

En un metaanálisis de 54 estudios epidemiológicos se observó que existe un ligero aumento del riesgo relativo (RR = 1,24) de que se diagnostique cáncer de mama en mujeres que están tomando anticonceptivos orales (AO), usando principalmente



anticonceptivos de estrógeno y progestágeno. Este aumento del riesgo desaparece gradualmente en los 10 años siguientes a la suspensión de los anticonceptivos orales combinados (AOC). Dado que el cáncer de mama es raro en mujeres menores de 40 años, el aumento de diagnósticos de cáncer de mama en usuarias, que toman AOC en el momento actual o que los han tomado recientemente, es pequeño en relación con el riesgo total de cáncer de mama. El riesgo de padecer cáncer de mama entre las usuarias de anticonceptivos con progestágeno solo es posiblemente de similar magnitud al asociado a anticonceptivos orales combinados. Sin embargo, para los anticonceptivos con progestágeno solo la evidencia está basada en poblaciones mucho menores de usuarias y, por lo tanto, menos concluyente que la basada en usuarias de AOC. Estos estudios no aportan evidencias sobre las causas. El patrón observado de aumento del riesgo puede deberse a que el diagnóstico de cáncer de mama es más precoz en usuarias de AO, a los efectos biológicos de los AO o a una combinación de ambos factores. Los cánceres de mama diagnosticados en mujeres que han utilizado un AO en alguna ocasión suelen estar menos avanzados, desde el punto de vista clínico, que los diagnosticados en quienes nunca los han tomado.

#### **Tumores**

En raros casos, se han notificado tumores hepáticos benignos, y aún más raramente malignos, en usuarias de sustancias hormonales. En casos aislados, estos tumores han dado lugar a hemorragias intraabdominales con riesgo vital. Debe considerarse la posibilidad de que exista un tumor hepático en el diagnóstico diferencial de mujeres que toman AOC y que presentan dolor intenso en abdomen superior, aumento de tamaño del hígado o signos de hemorragia intraabdominal.

#### **Embarazo ectópico**

La protección frente al embarazo ectópico con los anticonceptivos con progestágeno solo tradicionales no es tan alta como con los anticonceptivos orales combinados, lo que ha sido asociado a la presencia de ovulaciones más frecuentes durante la utilización de anticonceptivos con progestágeno solo. A pesar del hecho que Slinda inhibe la ovulación de forma continua, debe tenerse en cuenta la posibilidad de un embarazo ectópico al realizar el diagnóstico diferencial si la mujer presenta amenorrea o dolor abdominal.

#### **Función hepática**

Los trastornos agudos o crónicos de la función hepática pueden requerir la suspensión del uso de Slinda hasta que los marcadores de la función hepática retornen a valores normales. Si esto ocurre, la paciente debe remitirse a un especialista para que sea examinada y aconsejada.

#### **Diabetes**

Aunque los progestágenos pueden tener un efecto sobre la resistencia periférica a la insulina y la tolerancia a la glucosa, no existe evidencia de que sea necesario alterar el régimen terapéutico en diabéticas que usan anticonceptivos con progestágeno solo, como Slinda. En cualquier caso, las mujeres diabéticas deben ser vigiladas cuidadosamente, en especial durante los primeros meses de uso.

#### **Otras afecciones**

Si se desarrolla una hipertensión mantenida durante la administración de Slinda, o si un aumento significativo en la presión arterial no responde adecuadamente al tratamiento antihipertensivo, debe considerarse la interrupción del tratamiento con Slinda.

Como no puede excluirse un efecto biológico de los progestágenos sobre el cáncer hepático, debería realizarse una evaluación beneficio/riesgo individual en las mujeres



con cáncer hepático si Slinda se considera para la anticoncepción oral en estas mujeres.

Como con cualquier otro anticonceptivo hormonal, ocasionalmente se puede producir cloasma, especialmente en las mujeres con antecedentes de cloasma durante el embarazo. Las mujeres con tendencia al cloasma deben evitar la exposición al sol o a la radiación ultravioleta mientras estén tomando Slinda.

Se ha informado que las siguientes afecciones pueden aparecer o empeorar tanto durante el embarazo como durante el uso de esteroides sexuales, pero la evidencia de su asociación con el uso de progestágenos no es concluyente: ictericia y/o prurito relacionados con colestasis, cálculos biliares, porfiria, lupus eritematoso sistémico, síndrome hemolítico urémico, corea de Sydenham, herpes gravídico, pérdida de la audición relacionada con la otosclerosis y angioedema hereditario.

Los comprimidos activos de color blanco contienen 17,50 mg de lactosa anhidra por comprimido y los comprimidos de placebo verdes, 55,50 mg de lactosa monohidrato. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, insuficiencia de lactasa o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

#### Exploración/consulta médica

Antes de iniciar o reanudar el tratamiento con Slinda, se debe realizar una anamnesis completa (incluidos los antecedentes familiares) y descartarse un posible embarazo. Se debe medir la presión arterial y realizar una exploración física, guiada por las contraindicaciones y las y por las advertencias

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

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

#### Cambios en el patrón de la hemorragia menstrual

Durante el uso de Slinda, pueden producirse trastornos de sangrado. Si la hemorragia es muy frecuente e irregular, se debe considerar otro método anticonceptivo. Si los síntomas persisten, debe descartarse una causa orgánica.

El manejo de la amenorrea durante el tratamiento depende de si los comprimidos se tomaron de acuerdo con las instrucciones y puede incluir una prueba de embarazo.

El tratamiento debe suspenderse si se produce un embarazo.

#### Disminución de la eficacia

La eficacia de los anticonceptivos con progestágeno solo puede disminuir, p. ej., en el caso de olvido en la toma de los comprimidos, trastornos gastrointestinales o uso de medicación concomitante.

#### Reacciones adversas:

En la siguiente tabla se listan las reacciones adversas que se han comunicado en ensayos clínicos con Slinda.

Todas las reacciones adversas están ordenadas según el sistema de clasificación por órganos y frecuencia; frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco

Acta No. 26 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Sistema de clasificación de órganos (MedDRA)	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida
<i>Infecciones e infestaciones</i>		Infección micótica vulvovaginal	Herpes labial	
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>			Anemia ferropénica	
<i>Trastornos endocrinos</i>		Trastorno de la función tiroidea Aumento de la hormona estimulante del tiroides en la sangre		
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	Aumento de peso	Cambios en el apetito	Reducción del nivel de triglicéridos en sangre	
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Cefalea	Mareos Vértigo Hyperestesia Migraña	Parosmia	
<i>Trastornos psiquiátricos</i>	Alteraciones emocionales y del estado de ánimo Trastornos del deseo sexual	Síntomas de ansiedad Depresión	Anorgasmia Perturbación en la atención Hiperactividad psicomotora	
<i>Trastornos oculares</i>			Intolerancia a las lentes de contacto	
<i>Trastornos cardíacos</i>			Taquicardia	
<i>Trastornos vasculares</i>		Sofocos	Fluctuación de la tensión arterial Epistaxis	
<i>Trastornos gastrointestinales</i>		Dolor abdominal Náuseas Vómitos	Estreñimiento	
<i>Trastornos hepato biliares</i>		Elevación de las transaminasas Aumento de la bilirrubina	Adenoma hepático Dolor hepático Lesión hepatocelular	



Sistema de clasificación de órganos (MedDRA)	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	Acné	Alopecia Hiperhidrosis Erupción Seborrea Trastorno cutáneo	Dermatitis alérgica Eccema Hirsutismo Prurito	
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>		Dolor en las extremidades		
<i>Trastornos renales y urinarios</i>			Poliuria	
<i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</i>	Dolor mamario Alteraciones de la hemorragia uterina Hemorragia vaginal	Amenorrea Neoplasia benigna de mama Dismenorrea Menstruación irregular Quiste mamario Sequedad vulvovaginal		Leiomiomas uterinos
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>		Condiciones asténicas Edema periférico	Sensación anómala	
<i>Exploraciones complementarias</i>		Aumento de la creatinina fosfoquinasa en sangre Aumento de la gamma-glutamilttransferasa Increased	Aumento de la lactato deshidrogenasa en sangre	

**Interacciones:**

Las interacciones entre los anticonceptivos hormonales y otros medicamentos pueden producir un sangrado por disrupción y/o fallo del anticonceptivo. Las siguientes interacciones se han citado en la literatura (principalmente con anticonceptivos combinados, pero ocasionalmente también con anticonceptivos sólo con progestágeno).

**Efectos de otros medicamentos sobre Slinda**

Al igual que con otros anticonceptivos hormonales, pueden producirse interacciones entre Slinda y otros medicamentos inductores de las enzimas microsomales, lo que puede provocar un aumento en el aclaramiento de las hormonas sexuales. Los medicamentos inductores de las enzimas microsomales son las hidantoínas (p. ej., fenitoína), barbitúricos (p. ej., fenobarbital), primidona, carbamazepina, rifampicina, bosentán y medicación para el VIH (por ejemplo, ritonavir, nevirapina, nelfinavir) y posiblemente también oxcarbazepina, topiramato, rifabutina, felbamato, griseofulvina y productos que contengan Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*). Si se produce dicha interacción, la inducción enzimática máxima generalmente no se detecta durante



2-3 semanas, pero puede continuar durante al menos 4 semanas después de la suspensión del tratamiento.

Las mujeres tratadas con cualquiera de estos medicamentos deben utilizar temporalmente un método de barrera u otro método anticonceptivo además de Slinda. El método de barrera debe utilizarse durante todo el tiempo de administración concomitante de los medicamentos y durante los 28 días siguientes a su suspensión. En mujeres sometidas a tratamiento de larga duración con principios activos inductores de las enzimas hepáticas, se recomienda usar otro método fiable de anticoncepción, no hormonal.

Los principales metabolitos de la drospirenona, el principio activo de Slinda, en plasma humano se generan con una escasa participación del sistema del citocromo P450. Por lo tanto, es poco probable que los inductores e inhibidores de esta enzima influyan en el metabolismo de la drospirenona.

#### Efectos de Slinda sobre otros medicamentos

Los anticonceptivos hormonales, como Slinda, pueden influir en el metabolismo de otros principios activos. En consecuencia, los niveles plasmáticos o tisulares pueden aumentar (p. ej. ciclosporina) o disminuir (p. ej. lamotrigina).

Basándose en estudios in vitro y en estudios de interacción in vivo, realizados en voluntarias que empleaban omeprazol, simvastatina y midazolam como sustrato marcador, se establece que es poco probable que se produzca una interacción de drospirenona con el metabolismo de otros principios activos.

#### Otras formas de interacción

En pacientes sin insuficiencia renal, el uso concomitante de drospirenona e inhibidores de la ECA o AINEs no mostró un efecto significativo sobre los niveles séricos de potasio en datos publicados. No ha sido estudiado el uso concomitante de Slinda con antagonistas de la aldosterona o diuréticos ahorradores de potasio. En este caso, debe monitorizarse el potasio sérico durante el primer ciclo de tratamiento.

Al igual que con otros anticonceptivos hormonales, durante el tratamiento con carbón activado, la absorción de Slinda puede reducirse y en consecuencia también la eficacia anticonceptiva. En estas circunstancias, pueden aplicarse las recomendaciones para los casos de olvido de la toma de algún comprimido.

#### Pruebas de laboratorio

El uso de esteroides anticonceptivos puede afectar a los resultados de ciertas pruebas de laboratorio, como los parámetros bioquímicos de función hepática, tiroidea, suprarrenal y renal, los niveles plasmáticos de proteínas (transportadoras), p. ej. la globulina transportadora de corticosteroides y las fracciones de lípidos/lipoproteínas, los parámetros del metabolismo de los hidratos de carbono y los parámetros de la coagulación y la fibrinólisis.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

#### Cómo tomar Slinda

Se debe tomar un comprimido diariamente durante 28 días consecutivos: un comprimido blanco activo diariamente durante los primeros 24 días y un comprimido

Acta No. 26 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





verde inactivo diariamente durante los 4 días siguientes. Los comprimidos deben tomarse todos los días aproximadamente a la misma hora de forma que el intervalo entre dos comprimidos sea siempre de 24 horas. Los comprimidos deben tomarse en el orden que se indica en el blíster. Se proporcionan pegatinas marcadas con los 7 días de la semana. La mujer debe elegir la pegatina que comienza con el día en que empieza a tomar los comprimidos y pegarla en el blíster.

El primer comprimido del tratamiento se tomará el primer día de la menstruación. La toma de comprimidos es continua. Debe iniciarse el siguiente envase inmediatamente después de terminar el envase anterior, sin una interrupción en la toma diaria de comprimidos.

#### Cómo se debe empezar a tomar Slinda

##### Si no se ha usado ningún anticonceptivo hormonal anteriormente (en el mes anterior)

Los comprimidos se empezarán a tomar el día 1 del ciclo natural de la mujer (es decir, el primer día de la hemorragia menstrual). Si lo hace de esta manera, no se requieren medidas anticonceptivas adicionales.

##### Tras un aborto en el primer trimestre

Después de un aborto en el primer trimestre se recomienda empezar a tomar Slinda inmediatamente. En tal caso, no es necesario que tome medidas anticonceptivas adicionales.

##### Tras el parto o un aborto en el segundo trimestre

El tratamiento anticonceptivo con Slinda después del parto puede iniciarse antes de que vuelvan las menstruaciones Si han transcurrido más de 21 días, debe descartarse el embarazo y se debe usar un método anticonceptivo adicional durante la primera semana.

##### Para sustituir a un anticonceptivo hormonal combinado (anticonceptivo oral combinado (AOC), anillo vaginal o parche transdérmico)

La mujer debe empezar a tomar Slinda preferiblemente el día después de tomar el último comprimido activo (el último comprimido que contiene principios activos) de su AOC previo o el día de la extracción de su anillo vaginal o parche transdérmico. En estos casos, no es necesario usar un método anticonceptivo adicional.

La mujer también podría empezar a tomar Slinda a más tardar al día siguiente del periodo habitual sin comprimidos, sin parche, sin anillo o de comprimidos de placebo del anticonceptivo hormonal combinado anterior, pero durante los primeros 7 días de toma de los comprimidos se recomienda utilizar un método de barrera adicional.

##### Para sustituir a un método basado exclusivamente en progestágenos (píldora de progestágenos solos, inyección, implante) o a un sistema intrauterino liberador de progestágenos (SIU)

La mujer puede sustituir la píldora de progestágenos solos por Slinda cualquier día y debe comenzar a tomar Slinda el día siguiente. Si se trata de un implante o un SIU, la mujer puede empezar a tomar Slinda el mismo día de su retirada. Si se trata de un inyectable, el día que corresponda la siguiente inyección.

#### Procedimiento a seguir si se olvida la toma de algún comprimido



Si la mujer se retrasa menos de 24 horas en la toma de algún comprimido, la protección anticonceptiva no se ve reducida. La mujer debe tomar el comprimido tan pronto como se acuerde y debe tomar los comprimidos siguientes a la hora habitual.

Si se retrasa más de 24 horas en la toma de algún comprimido, la protección anticonceptiva puede verse reducida. La pauta a seguir en caso de olvido de comprimidos se rige por estas dos normas básicas:

- Nunca se debe suspender la toma de comprimidos durante más de 7 días.
- Se requiere tomar los comprimidos de forma ininterrumpida durante 7 días para conseguir una supresión adecuada del eje hipotálamo-hipófisis-ovario.

En consecuencia, en la práctica diaria se puede aconsejar lo siguiente:

• **Semana 1**

La mujer debe tomar el último comprimido olvidado tan pronto como se acuerde, incluso si esto significa tomar dos comprimidos a la vez. Posteriormente seguirá tomando los comprimidos siguientes a su hora habitual. Además, durante los 7 días siguientes debe utilizar un método de barrera, como un preservativo. Si la mujer ha mantenido relaciones sexuales en los 7 días previos al olvido del comprimido, se debe considerar la posibilidad de un embarazo. Cuantos más comprimidos hayan sido olvidados y cuanto más cerca estén del intervalo usual de toma de comprimidos de placebo, mayor es el riesgo de embarazo.

• **Semana 2**

La mujer debe tomar el último comprimido olvidado tan pronto como se acuerde, incluso si esto significa tomar dos comprimidos a la vez. Posteriormente seguirá tomando los comprimidos siguientes a su hora habitual. Siempre que en los 7 días anteriores al primer comprimido olvidado la mujer haya tomado los comprimidos correctamente, no es necesario utilizar medidas anticonceptivas adicionales. Sin embargo, si ha olvidado tomar más de un comprimido, se le debe aconsejar que tome precauciones anticonceptivas adicionales durante los 7 días siguientes.

• **Semana 3**

El riesgo de reducción de la fiabilidad anticonceptiva es inminente debido a la cercanía del intervalo de 4 días sin toma de comprimidos. No obstante, ajustando el calendario de toma de comprimidos aún se puede prevenir la reducción de la protección anticonceptiva. Por consiguiente, si sigue una de las dos opciones siguientes, no necesitará adoptar precauciones anticonceptivas adicionales, siempre que en los 7 días anteriores al primer comprimido olvidado la mujer haya tomado todos los comprimidos correctamente. Si este no es el caso, se debe aconsejar a la mujer que siga la primera de estas dos opciones, y que además tome precauciones anticonceptivas adicionales durante los 7 días siguientes.

3. La mujer debe tomar el último comprimido olvidado tan pronto como se acuerde, incluso si esto significa tomar dos comprimidos a la vez. Posteriormente seguirá tomando los comprimidos siguientes a su hora habitual. El siguiente envase debe iniciarse tan pronto como se termine el envase actual, es decir, no debe dejarse ningún día sin tomar los comprimidos entre los envases. Probablemente no haya una hemorragia por privación hasta el final del segundo envase, pero puede presentarse manchado o hemorragia intermenstrual en los días de toma de comprimidos.

Acta No. 26 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



4. También se puede parar la toma de los comprimidos del envase actual. Entonces la mujer debe estar durante un intervalo de 4 días como máximo sin tomar comprimidos, incluidos los días en que olvidó el/los comprimidos, y posteriormente continuar con el siguiente envase.

Si la mujer olvida tomar varios comprimidos y posteriormente no presenta hemorragia por privación en el primer intervalo normal sin toma de comprimidos, se debe considerar la posibilidad de embarazo.

#### Consejos en caso de trastornos gastrointestinales

En caso de alteraciones gastrointestinales graves (por ejemplo, vómitos o diarrea), la absorción puede no ser completa, y se deben tomar medidas anticonceptivas adicionales.

Si se producen vómitos en las 3-4 horas siguientes a la toma del comprimido, se debe tomar un nuevo comprimido (sustitutivo) lo antes posible. El nuevo comprimido se debe tomar, si es posible, no más de 12 horas después de la hora habitual en que se toman los comprimidos. Si han transcurrido más de 12 horas, se deberán seguir los consejos referentes al olvido de la toma de comprimidos, "Procedimiento a seguir si se olvida la toma de algún comprimido". Si la usuaria no desea cambiar su esquema normal de toma de comprimidos, debe tomar el/los comprimido/s adicionales necesarios de otro envase.

La seguridad y eficacia de Slinda en mujeres adolescentes (desde la menarquia hasta los 18 años) no ha sido aún establecida.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 9.1.11.0.N10

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe ajustar el inserto y la IPP en cuanto a indicaciones y precauciones y advertencias y presentarlos en la solicitud del registro sanitario.

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

#### 3.1.6.2. DAPTOMIX PLUS ®

Expediente : 20159795  
Radicado : 20191044757 / 20191160603  
Fecha : 21/08/2019  
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafranco S.A.S.

Composición: Cada tubo por 20 g contiene 7.5 % de Dapsona

Forma farmacéutica: Gel tópico

Indicaciones:

Tratamiento tópico del acné vulgar en pacientes mayores de 12 años

Contraindicaciones:

Acta No. 26 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La presentación en gel de Dapsona al 7,5% no debe usarse en personas con hipersensibilidad conocida o sospechada al principio activo o cualquiera de los excipientes. Embarazo y lactancia. Niños menores de doce años.

Precauciones y advertencias:

- Embarazo: No existen estudios adecuados y bien controlados en humanos del uso tópico de Dapsona tópica en gel al 7.5% durante el embarazo; aunque no se ha demostrado un efecto teratogénico establecido cuando se aplica por vía tópica en humanos, no se recomienda el uso de gel de Dapsona al 7.5% durante este periodo de tiempo. En caso de que la mujer quede en embarazo durante el tiempo de tratamiento con la presentación tópica de Dapsona en gel al 7.5% debe suspender inmediatamente el tratamiento.
- Lactancia: Aunque la absorción sistémica de dapsona posterior a su aplicación tópica en gel al 7.5% es mínima con respecto a su presentación oral, se sabe que la dapsona es excretada en la leche materna.
- Anticoncepción: Por el contenido de Dapsona (7.5%) se recomienda el uso de anticoncepción efectiva y regular en todas las mujeres que reciben el tratamiento tópico, para el manejo de su cuadro clínico.
- Uso en niños: La seguridad de la Dapsona en gel al 7.5% no se ha evaluado en niños menores de 12 años. En este grupo de edad no se recomienda el uso de la presentación tópica de Dapsona en gel al 7.5%
- Deficiencia de la G6PD: Evitar el uso de Dapsona gel al 7.5% en pacientes con deficiencia de la enzima glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD), ya que son más susceptibles a presentar metahemoglobinemia inducida por medicamentos y hemólisis. La aplicación tópica de Dapsona 5% se evaluó en un estudio aleatorizado, cruzado y doble ciego, sobre 64 pacientes con deficiencia de G6PD y acné vulgar. La aplicación tópica de Dapsona 5% en gel se asoció con una caída de 0,32 g / dL en la hemoglobina después de dos semanas de tratamiento, sin que se hallaran otras alteraciones relacionadas (aumento de los reticulocitos, bilirrubinas o haptoglobina). Todos los niveles de hemoglobina regresaron a los parámetros de los valores basales a la semana 12 de tratamiento.
- Descontinuar Dapsona gel al 7.5% si se presentan síntomas y signos sugestivos de anemia hemolítica, como cianosis.
- Evitar el uso de Dapsona gel al 7.5% en pacientes que se encuentran tomando Dapsona oral o medicamentos antimaláricos por riesgo potencial de reacciones hemolíticas.
- Algunos pacientes han reportado coloración amarilla en la zona tratada en forma concomitante con Dapsona 5% y Peróxido de Benzoilo 2.5%. Dicho efecto es transitorio y resuelve en lapsos variables del tiempo con la suspensión del tratamiento.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas descritas como más frecuentes están relacionadas con el sitio de aplicación del medicamento como eritema, exfoliación, xerosis y prurito. La incidencia de estos eventos descritos fue baja (<2%). Estas reacciones poco frecuentes no son dependientes de la dosis. No se ha observado toxicidad substancial en estudios toxicológicos en donde Dapsona gel tópico haya sido aplicado. No se observaron efectos en conejos tratados tópicamente por nueve meses.

Acta No. 26 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Interacciones:

Interacciones medicamentosas:

- El uso concomitante de Dapsona gel con trimetropin-sulfametoxazol (TMP-SMX) puede aumentar la concentración máxima en plasma y exposición sistémica de Dapsona (entre un 39 y 45%) y sus metabolitos N-acetil dapsona y dapsona hidroxilamina, aumentando el riesgo de hemólisis en pacientes con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa.
- La aplicación tópica de dapsona gel posterior al uso de Peróxido de Benzoilo en pacientes con acné vulgar puede resultar en una coloración amarilla o naranja de la piel y vello facial.
- El uso concomitante de dapsona gel con medicamentos que inducen a metahemoglobinemia como sulfonamidas, acetaminofén, tintes de anilina, benzocaína, cloroquina, dapsona, naftalina, nitratos y nitritos, nitrofurantoína, nitroglicerina, nitroprusiato, fenobarbital, fenitoína, primaquina y quininas puede aumentar el riesgo de metahemoglobinemia.
- Dapsona en gel al 7.5% carece de interacciones mayores que contraindiquen su uso en forma concomitante.

Vía de administración: Tópica

Dosificación y Grupo etario:

Administración y Posología:

- Para uso dermatológico (tópico) únicamente.
- Para el tratamiento tópico del acné vulgar en pacientes  $\geq$  de 12 años, después de lavar y secar la piel, se debe administrar una cantidad del tamaño de una alverja de Dapsona gel al 7.5% en toda la cara y esparcir una fina capa una vez al día; el gel debe ser aplicado sobre la piel de forma suave y completa.
- No usar de forma oral, oftálmica o intravaginal. Evitar su uso en la piel lesionada.
- En caso de contacto con los ojos, lavar con abundante agua.
- Lavar las manos posterior a la aplicación de Dapsona gel al 7.5%

Grupo etario:

Hombres y mujeres mayores de 12 años

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019008468 emitido mediante Acta No. 14 de 2019 numeral 3.1.6.2, presentando estudios que establezcan las ventajas terapéuticas de la concentración de 7.5 % con respecto a la concentración de 5 % y aclarado la solicitud en cuanto a la Información para Prescribir, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica de la nueva concentración
- Información para Prescribir allegada mediante radicado No. 20191044757

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

Acta No. 26 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**Composición:** Cada tubo por 20 g contiene 7.5 % de Dapsona

**Forma farmacéutica:** Gel tópico

**Indicaciones:**

**Tratamiento tópico del acné vulgar en pacientes mayores de 12 años**

**Contraindicaciones:**

La presentación en gel de Dapsona al 7,5% no debe usarse en personas con hipersensibilidad conocida o sospechada al principio activo o cualquiera de los excipientes. Embarazo y lactancia. Niños menores de doce años.

**Precauciones y advertencias:**

- **Embarazo:** No existen estudios adecuados y bien controlados en humanos del uso tópico de Dapsona en gel al 7.5% durante el embarazo; aunque no se ha demostrado un efecto teratogénico establecido cuando se aplica por vía tópica en humanos, no se recomienda el uso de gel de Dapsona al 7.5% durante este periodo de tiempo. En caso de que la mujer quede en embarazo durante el tiempo de tratamiento con la presentación tópica de Dapsona en gel al 7.5% debe suspender inmediatamente el tratamiento.
- **Lactancia:** Aunque la absorción sistémica de dapsona posterior a su aplicación tópica en gel al 7.5% es mínima con respecto a su presentación oral, se sabe que la dapsona es excretada en la leche materna.
- **Anticoncepción:** Por el contenido de Dapsona (7.5%) se recomienda el uso de anticoncepción efectiva y regular en todas las mujeres que reciben el tratamiento tópico, para el manejo de su cuadro clínico.
- **Uso en niños:** La seguridad de la Dapsona en gel al 7.5% no se ha evaluado en niños menores de 12 años. En este grupo de edad no se recomienda el uso de la presentación tópica de Dapsona en gel al 7.5%
- **Deficiencia de la G6PD:** Evitar el uso de Dapsona gel al 7.5% en pacientes con deficiencia de la enzima glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD), ya que son más susceptibles a presentar metahemoglobinemia inducida por medicamentos y hemólisis. La aplicación tópica de Dapsona 5% se evaluó en un estudio aleatorizado, cruzado y doble ciego, sobre 64 pacientes con deficiencia de G6PD y acné vulgar. La aplicación tópica de Dapsona 5% en gel se asoció con una caída de 0,32 g / dL en la hemoglobina después de dos semanas de tratamiento, sin que se hallaran otras alteraciones relacionadas (aumento de los reticulocitos, bilirrubinas o haptoglobina). Todos los niveles de hemoglobina regresaron a los parámetros de los valores basales a la semana 12 de tratamiento.
- **Descontinuar Dapsona gel al 7.5% si se presentan síntomas y signos sugestivos de anemia hemolítica, como cianosis.**
- **Evitar el uso de Dapsona gel al 7.5% en pacientes que se encuentran tomando Dapsona oral o medicamentos antimaláricos por riesgo potencial de reacciones hemolíticas.**

Acta No. 26 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Algunos pacientes han reportado coloración amarilla en la zona tratada en forma concomitante con Dapsona 5% y Peróxido de Benzoilo 2.5%. Dicho efecto es transitorio y resuelve en lapsos variables del tiempo con la suspensión del tratamiento.

#### Reacciones adversas:

Las reacciones adversas descritas como más frecuentes están relacionadas con el sitio de aplicación del medicamento como eritema, exfoliación, xerosis y prurito. La incidencia de estos eventos descritos fue baja (<2%). Estas reacciones poco frecuentes no son dependientes de la dosis. No se ha observado toxicidad substancial en estudios toxicológicos en donde Dapsona gel tópico haya sido aplicado. No se observaron efectos en conejos tratados tópicamente por nueve meses.

#### Interacciones:

##### Interacciones medicamentosas:

- El uso concomitante de Dapsona gel con trimetropin-sulfametoxazol (TMP-SMX) puede aumentar la concentración máxima en plasma y exposición sistémica de Dapsona (entre un 39 y 45%) y sus metabolitos N-acetil dapsona y dapsona hidroxilamina, aumentando el riesgo de hemólisis en pacientes con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa.
- La aplicación tópica de dapsona gel posterior al uso de Peróxido de Benzoilo en pacientes con acné vulgar puede resultar en una coloración amarilla o naranja de la piel y vello facial.
- El uso concomitante de dapsona gel con medicamentos que inducen a metahemoglobinemia como sulfonamidas, acetaminofén, tintes de anilina, benzocaína, cloroquina, dapsona, naftalina, nitratos y nitritos, nitrofurantoína, nitroglicerina, nitroprusiato, fenobarbital, fenitoína, primaquina y quininas puede aumentar el riesgo de metahemoglobinemia.
- Dapsona en gel al 7.5% carece de interacciones mayores que contraindiquen su uso en forma concomitante.

#### Vía de administración: Tópica

#### Dosificación y Grupo etario:

#### Administración y Posología:

- Para uso dermatológico (tópico) únicamente.
- Para el tratamiento tópico del acné vulgar en pacientes  $\geq$  de 12 años, después de lavar y secar la piel, se debe administrar una cantidad del tamaño de una alverja de Dapsona gel al 7.5% en toda la cara y esparcir una fina capa una vez al día; el gel debe ser aplicado sobre la piel de forma suave y completa.
- No usar de forma oral, oftálmica o intravaginal. Evitar su uso en la piel lesionada.
- En caso de contacto con los ojos, lavar con abundante agua.
- Lavar las manos posterior a la aplicación de Dapsona gel al 7.5%

#### Grupo etario:

Hombres y mujeres mayores de 12 años

#### Condición de venta: Venta con fórmula médica

#### Norma farmacológica: 13.1.2.0.N10

Acta No. 26 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Así mismo, la Sala recomienda aprobar Información para Prescribir allegada mediante radicado No. 20191044757.

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

### 3.1.7 Estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia

#### 3.1.7.1. TIROXIN 88

Expediente : 20001113  
Radicado : 20191080809  
Fecha : 02/05/2019  
Interesado : Laboratorios Siegfried S.A.S  
Fabricante : Laboratorios Siegfried S.A.S

Composición: Cada tableta contiene 0.088 mg de Levotiroxina Sódica

Forma farmacéutica: Tableta

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

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

#### 3.1.7.2. TIROXIN® 112

Expediente : 20001059  
Radicado : 20191072839  
Fecha : 17/04/2019  
Interesado : Laboratorios Siegfried S.A.S  
Fabricante : Laboratorios Siegfried S.A.S

Composición: Cada tableta contiene 0.112 mg de Levotiroxina Sódica

Forma farmacéutica: Tableta

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

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

#### 3.1.7.3. VAROXRED TAB 10 MG

Expediente : 20121065  
Radicado : 2016184061 / 20181140243  
Fecha : 13/07/2018  
Interesado : Dr. Reddy's Laboratories S.A.S

Acta No. 26 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





Fabricante : Dr. Reddy's Laboratories Limited

Composición: Cada tableta recubierta contiene 10 mg de Ribaroxaban

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018005892 con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia in vivo / in vitro para el producto de la referencia.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto el interesado allego alcance mediante radicado No. 20191223092 del 13/11/2019.

#### 3.1.7.4. VAROXRED TAB 15 MG

Expediente : 20129727  
Radicado : 2017092442 / 20181241408  
Fecha : 23/11/2018  
Interesado : Dr. Reddy's Laboratories S.A.S  
Fabricante : Dr. Reddy's Laboratories Limited

Composición: Cada tableta recubierta contiene 15 mg de Ribaroxaban

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018011122 emitido mediante Acta No. 04 de 2017 SEM segunda parte numeral 3.1.7.29, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia in vivo para el producto de la referencia.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto el interesado allego alcance mediante radicado No. 20191223091 del 13/11/2019.

#### 3.1.7.5. VAROXRED TAB 20 MG

Expediente : 20129724  
Radicado : 2017092418 / 20191137096  
Fecha : 19/07/2019  
Interesado : Dr. Reddy's Laboratories S.A.S  
Fabricante : Dr. Reddy's Laboratories Limited

Composición: Cada tableta recubierta contiene 20 mg de Ribaroxaban

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019005252 emitido mediante Acta No. 07 de 2017 SEM numeral 3.1.7.13, 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, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto el interesado allego alcance mediante radicado No. 20191223090 del 13/11/2019

**3.1.7.6. GABAPENTINA SANDOZ® 300 MG CAPSULAS**

Expediente : 19996192  
Radicado : 20191040151  
Fecha : 06/03/2019  
Interesado : Novartis de Colombia S.A.  
Fabricante : Sandoz Private Limited

Composición: Cada cápsula contiene 300 mg de Gabapentina

Forma farmacéutica: Cápsula

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

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

- Adjuntar resultados de la evaluación del parámetros de repetibilidad y límite de cuantificación en la validación in vivo, allegar 20% de los cromatogramas completos (área, tiempo de retención, fecha de inyección, etc) de estas evaluaciones, los criterios de aceptación de los parámetros y la relación de este último con el menor valor de cuantificación del rango propuesto: 20%
- Adjuntar copia del cronograma del estudio de in vivo y las hojas de vida del investigador principal (Dra. Sandhya Ravi), del responsable del servicio analítico (Radha Shekar) y del responsable de la bioestadística ( K. Mani) del estudio No. 591/05
- Aclarar como fue establecido el valor de 0.0496ug/mL como la concentración de menor cuantificación dentro de la validación del estudio in vivo.
- Adjuntar los resultados del estudio de la estabilidad de las soluciones de trabajo analito y estándar interno en una concentración determinada
- Adjuntar Certificado de Buenas Prácticas de BE y BD para la etapa clínica y Certificado de Buenas Prácticas de BE y BD para la etapa analítica del instituto Lotus Labs Puv Ltd.
- Adjuntar certificado de análisis de los lotes 0126065 (gabapentina cápsula por 300mg, medicamento test) y KT-05-121 (gabapentina cápsula 300mg, medicamento referencia), indicar el pH de la lectura realizada con el medio de concentración 0,06N HCl, adjuntar 20% de los cromatogramas de la cuantificación del medicamento test y el medicamento referencia.
- Allegar el 20% de los cromatogramas completos (área, tiempo de retención, fecha de inyección, etc) de la valoración en el estudio de bioexención para gabapentina cápsula de 400mg realizado a los pH's de 4,5 (buffer de acetato) y 6,8 (buffer fosfato).
- Adjuntar las tres tablas y los tres perfiles comparativos del estudio in vitro (pH: 1,2; 4,5 y 6,8), donde se indiquen los respectivos porcentajes de cada una de las 12 muestras utilizadas en el ensayo de cada pH, tanto para medicamento test como para medicamento de referencia.

Acta No. 26 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



### 3.1.7.7. LEVETIRACETAM 500 MG

Expediente : 20115343  
Radicado : 20181247233 / 20191084199  
Fecha : 07/05/2019  
Interesado : Tecnoquimicas S.A.  
Fabricante : Tecnoquimicas S.A.

Composición: Cada tableta contiene 500 mg de Levetiracetam

Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019003946 emitido mediante Acta No. 05 de 2019 numeral 3.1.7.11, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia in vitro para el producto de la referencia.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento emitido mediante Acta No. 05 de 2019, numeral 3.1.7.11., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el estudio de bioexención del producto Levetiracetam 500 mg tabletas fabricado por Tecnoquímicas S.A. de frente al producto de la referencia Keppra 500mg tabletas de UCB Pharma.

### 3.1.7.8. LAVUDIN®

Expediente : 20064178  
Radicado : 20191053801  
Fecha : 22/03/2019  
Interesado : Seven Pharma Colombia S.A.S  
Fabricante : Hetero Labs Limited Unit III

Composición: Cada tableta contiene 150 mg de Lamivudina

Forma farmacéutica: Tableta

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

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe dar respuesta a los siguientes requerimientos:

#### Estudios in-vivo:

- **Fabricante lote E6018:** Certificar que el lugar de fabricación de este lote corresponde al mismo fabricante del producto para el cual solicitando el trámite de renovación (Lavudin 150 mg). De la misma manera, considerando la fecha de presentación de los estudios, certificar que tanto para la concentración de 150 mg como de 300 mg no se han producido cambios en la formulación o en el proceso de fabricación que puedan alterar la absorción del fármaco.
- **Debe aclarar si el tamaño (140.000 unidades) de lote E6018, corresponde a un lote piloto o industrial. Tener en cuenta lo establecido en numeral 7.3.1 de la Rsln. 1124 de 2016**

Acta No. 26 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- **Identificación de centros-etapa clínica:** Revisada la documentación no se evidencia claramente el centro en el cual se desarrolló la etapa clínica, confirmar nombre del centro y ubicación del mismo.
- **Dado que la fase analítica y estadística es realizada en el mismo centro,** confirmar como manejan el conflicto de intereses.
- **Allegar el soporte que demuestre que los centros en los cuales se desarrolló la etapa clínica y analítica del estudio in vivo se encontraban certificados o reconocidos por una autoridad sanitaria de referencia de acuerdo con lo establecido en el artículo 5 de la Resolución 1124 de 2016.** Lo anterior se solicita teniendo en cuenta que la certificación allegada en folios 806-807 corresponden a centros diferentes, estudios diferentes y son posteriores a la fecha de ejecución del estudio in vivo objeto de este trámite.
- **Debe sustentar técnica y científicamente las razones por las cuales se seleccionaron solo hombres en el estudio,** teniendo en cuenta que la guía de la FDA recomienda hombres y mujeres y que el producto está destinado al uso en ambos sexos.
- **Dando cumplimiento a lo establecido en el numeral 7.2.2 de la Resolución 1124 de 2016,** proporcionar los datos de concentración del plasma del sujeto 26.
- **Debe allegar los resultados del estudio in house referido en folio 777 y 778 y cuyo resultado de CV intrasujeto son la base para el cálculo del tamaño muestral del estudio in vivo allegado.**
- **Se solicita allegar validación del parámetro de estabilidad de muestras con anticoagulante K2EDTA siguiendo los lineamientos de la guía EMA de validación de métodos bioanalíticos.**
- **Se solicita confirmar la fórmula del biolote (lamivudina 300 mg) usado en el estudio in vivo pues la información de la fórmula reportada en las validaciones en folio 1111 no coincide con la reportada en el formulario para la concentración de 300 mg ni en folio 1052.**

#### Estudios in vitro:

- **Revisada la fórmula cualicuantitativa presentada en folio 1082 vs. la del producto en renovación,** se solicita aclarar las razones por las cuales estas no corresponden.
- **Revisada la documentación allegada y luego de realizar la calificación para una bioexención basada en el sistema de clasificación biofarmacéutica BCS,** se evidencia que el medicamento test es clase 3 y no cumple con lo establecido en el numeral 10.2 del anexo 1 de la resolución 1124 de 2016 en cuanto a la evaluación de excipientes, por tanto debe presentar los estudios in vitro por proporcionalidad de dosis comparándose con el lote con el cual se hizo el estudio in vivo (biolote) y no con el producto de referencia (innovador Epivir), dichos estudios así como la información relacionada (certificados de análisis, buenas prácticas de los centros, etc) deben cumplir con los criterios y requisitos de la Resolución 1124 de 2016.

Recuerde adicionalmente que deberá allegar prueba de solubilidad del IFA acorde con numeral 10.1.1.1 de la Resolución 1124 de 2016, certificado de análisis del producto test y referencia, la validación completa a los 3 pHs (1.2, 4.5 y 6.8), la descripción de la metodología de análisis validada, presentar el 20% de los cromatogramas correspondientes a la validación y el 20% de la respuesta instrumental correspondiente a las corridas de los perfiles de disolución in vitro, el cálculo de F2 y como se mencionó anteriormente dar cumplimiento a lo establecido en Artículo 5 de la Resolución 1124 de 2016.



- Presentar declaración firmada que confirme el producto con el cual se realizan los estudios in vitro es idéntico al producto farmacéutico para que el se presenta el Registro Sanitario y que no se produjeron cambios en la formulación o proceso de manufactura que puedan alterar la absorción del fármaco en el biolote.
- Aclarar el nombre del establecimiento y domicilio donde se realizan los estudios de disolución in vitro que presenta con la respuesta al auto. De acuerdo con lo señalado en Artículo 5 de la Resolución 1124 de 2016, allegar la certificación de buenas prácticas de biodisponibilidad/bioequivalencia del sitio donde se llevaron a cabo estos estudios.

### 3.1.7.9. ACIDO VALPROICO 500

Expediente : 20116618  
Radicado : 20191089884  
Interesado : Tecnoquimicas S.A.  
Fabricante : Tecnoquimicas S.A.

Composición: Cada tableta contiene 500 mg de Acido Valproico

Forma farmacéutica: Tableta

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

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

1. Aclarar el número de radicado mediante el cual solicitó la inclusión en normas farmacológicas del principio activo Divalproato de sodio (equivalente a Ácido valproico) para la forma farmacéutica Tableta de liberación retardada y concentración de 500 mg. Toda vez que no se evidenció esta inclusión en las normas farmacológicas al momento de la evaluación del trámite.
2. Justificar técnicamente el tamaño de muestra empleado en el estudio dado que se considera que este debió ser mayor, teniendo en cuenta que en el protocolo se estableció un CV intrasujeto de 27% como referencia para el cálculo del tamaño muestral en el estudio BIO-088. Tenga en cuenta el producto es de estrecho margen terapéutico y su diseño es cruzado de 2 periodos para cada condición (ayuno y comidas). Así mismo, allegue los resultados del estudio (concentración vs tiempo) para cada voluntario en archivo Excel.
3. Allegar certificado de calidad del producto test, Lote: EX6M24, dado que en los folios 1624 – 1631 solo se evidencia información de datos primarios del ensayo de valoración (Cromatogramas).
4. Allegar certificado de calidad del producto de Referencia, Lotes: 63998QA / 82853QA, dado que en los folios 1632 – 1640 solo se evidencia información de datos primarios del ensayo de valoración (Cromatogramas).
5. Allegar resultados de los exámenes practicados a los voluntarios antes y después de la realización del estudio.
6. Allegar la póliza del estudio, dado que solo se evidencia una certificación de la póliza en el folio 1641.
7. Aclarar los tiempos del desarrollo de la validación, dado que en el folio 645 se evidencia que el informe final de la validación es del 9 de Agosto de 2018 y

Acta No. 26 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- posteriormente se realizaron los parámetros de validación según se evidencia en los datos primarios de Cromatogramas; por ejemplo, el 11 de Agosto/2018 para la linealidad del método y 5 de Septiembre /2018 para límite de detección.
8. Presentar el informe de validación de coherente y con la descripción detallada de los datos presentados. Tenga en cuenta que un informe de validación debe ser lo más claro posible, en el sentido de explicar las tablas y gráficas presentadas, debe incluir criterios de aceptación en las tablas, describir el procedimiento de preparación de muestras, contener las firmas de aprobación, entre otras.
  9. Aclarar los resultados obtenidos para el parámetro de selectividad en la validación, dado que en el folio 651 presenta la información en tablas con datos sin la explicación robusta de los resultados obtenidos. Adicionalmente aclare las interferencias que pudieran estar presentes y cómo calcula el porcentaje de cada una, si estuviera presente. Tenga en cuenta que una validación debe contener información detallada de cada uno de los parámetros evaluados.
  10. Aclarar la preparación de las muestras para el parámetro de calibración del sistema y del método respecto a las seis concentraciones, según lo descrito en el folio 652.
  11. Allegar datos completos de los resultados obtenidos en el parámetro de exactitud intraensayo, dado que solo se emplearon 3 muestras para 3 niveles de concentración (Bajo, Medio y Alto). Tenga en cuenta que de acuerdo con lo establecido en la Guía de métodos analíticos de la EMA, se debe emplear 5 muestras para 4 niveles de concentración, los cuales deben cubrir el rango de la curva de calibración: el LLOQ, tres veces el LLOQ (QC bajo), alrededor del 30-50% del rango de la curva de calibración (QC medio) y al menos al 75% del rango superior de la curva de calibración (QC alto)
  12. Allegar datos completos de los resultados obtenidos en el parámetro de precisión intraensayo. Tenga en cuenta que debe haber un mínimo de cinco muestras para niveles de concentración de muestras QC en LLOQ, bajo, medio y alto en una sola corrida.
  13. Allegar datos completos de los resultados obtenidos en el parámetro de exactitud interensayo y precisión interensayo acorde a los lineamientos de las guías internacionales de validación de métodos bioanalíticos.
  14. Allegar la evaluación completa del efecto matriz, dado que en el folio 665 no se evidencia la información completa acorde a los lineamientos de la guía de métodos bioanalíticos de la EMA. Tenga en cuenta que se debe evaluar el efecto matriz para cada analito y estándar interno en cada lote de matriz (mínimo 6 lotes), midiendo el área del pico en presencia de la matriz vs el pico en ausencia de matriz (solución pura del analito). Así mismo no se describe el CV del efecto matriz obtenido del estándar interno normalizado, esta determinación debe ser realizada en el nivel de concentración bajo y alto. Adicionalmente allegar la investigación del efecto matriz en otras muestras ej. Muestras de plasma hemolizadas e hiperlipémicas. Se aclara que la información contenida en el reporte de validación debe ser presentada de forma clara, es decir no debe estar limitada a tablas sino que debe contener descripción del procedimiento empleado en la realización de cada uno de los parámetros.
  15. Allegar datos de estabilidad de la solución stock y de trabajo para el estándar interno (Acido benzoico). Tenga en cuenta que la Guía de validación de métodos bioanalíticos de la EMA establece que se debe evaluar la estabilidad de la solución stock y de trabajo del analito y estándar interno.
  16. Aclarar el tiempo real de almacenamiento de las muestras del estudio, dado que en el folio 141 se menciona que una vez extraída las muestras de sangre de los voluntarios, estas serían almacenadas en nevera de  $- 80^{\circ}\text{C}$  ubicada en la clínica Universidad de la Sabana, hasta el día que sean enviadas para su cuantificación garantizando el mantenimiento de la cadena de frío, para su análisis. Sin embargo, se evidencia que la recolección de las muestras inició el 7 de Julio de 2018 (periodo 1) y las muestras se inyectaron en Diciembre (por ejemplo el 2018/12/14 para el



sujeto 12) de acuerdo con los Cromatogramas presentados en el los folios 1255 a 1590.

17. Allegar los datos obtenidos del parámetro de la estabilidad a corto plazo y los datos obtenidos del parámetro estabilidad a largo plazo del analito en la matriz en condiciones de congelamiento. Tenga en cuenta que las muestras QC deben ser almacenadas en el congelador bajo las mismas condiciones y por lo menos por el mismo tiempo de duración que las muestras del estudio.
18. Aclarar la información presentada en los folios 655 y 656, respecto a los datos presentados en el parámetro de estabilidad del automuestreador.

### 3.1.7.10. ZIDO H® 300MG TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20064177  
Radicado : 20191076055  
Fecha : 24/04/2019  
Interesado : Seven Pharma Colombia S.A.S  
Fabricante : Hetero Labs Limited Unit III

Composición: Cada tableta contiene 300 mg de Zidovudina

Forma farmacéutica: Tableta

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

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

1. Aclarar la composición del producto test, dado que se evidencia que el producto con el cual se desarrolló el estudio de bioequivalencia es diferente al aprobado por Invima. Lo anterior teniendo en cuenta que la fórmula cualicuantitativa actual es diferente a la que se usó en el desarrollo del estudio de bioequivalencia. Tenga en cuenta que la resolución 1124 de 2016 numeral 7.8 Informe de resultados, indica que el solicitante debe presentar una declaración firmada que confirme que el producto de prueba es idéntico al producto farmacéutico que se presenta para su registro.
2. Allegar soporte que demuestre que el centro donde se desarrolló la etapa clínica y analítica se encuentra certificado o reconocido por una autoridad sanitaria de referencia de acuerdo con lo establecido en el artículo 5 de la resolución 1124 de 2016, previo a la realización del estudio.
3. Allegar información bibliográfica empleada para estimar el tamaño de la muestra del estudio de bioequivalencia realizado. Así mismo aclare el CV intrasujeto reportado en estudios previos y que empleó como referencia para el cálculo muestral.
4. Allegar la evaluación del efecto matriz de la metodología Bioanalítica con muestras hiperlipémicas.
5. Allegar resultados obtenidos de la validación del método bioanalítico, respecto a la evaluación del efecto concomitante de la medicación, el cual fue realizado con los siguientes medicamentos: Lamivudine, Tenofovir, Efavirenz, Nevirapine, y Emtricitabine.
6. De acuerdo con lo indicado en el formato de presentación de información respecto a la comercialización del producto, allegar CVL o CPP proveniente de

Acta No. 26 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



autoridades regulatorias de los países en los cuales se comercializa el producto ZIDO H® 300 MG TABLETAS Recubiertas.

7. Allegar el certificado de análisis del producto de referencia empleado en el estudio de bioequivalencia.
8. Allegar póliza del estudio.

### 3.1.7.11. LEVETIRACETAM 500 MG TABLETAS

Expediente : 20121331  
Radicado : 20181181137 / 20191074451  
Fecha : 23/04/2019  
Interesado : Laboratorios Laproff S.A.  
Fabricante : Laboratorio Profesional Farmaceutico Laproff S.A.

Composición: Cada tableta contiene 500 mg de Levetiracetam

Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019002925 emitido mediante Acta No. 38 de 2018 numeral 3.1.7.3, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia in vitro para el producto de la referencia.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, aunque el interesado presenta información respecto a los equipo utilizados en los ensayos estos no dan cumplimiento a lo establecido en la circular 1000-113-18 de bioequivalencia, donde una vez revisada el acta de visita de BPM se evidencia que no cuentan con la revisión de los aspectos relacionados con los perfiles de disolución. Por lo anterior se recomienda negar los perfiles de disolución para el producto de la referencia.

### 3.1.7.12. JANUMET XR 100/1000MG TABLETAS RECUBIERTAS DE LIBERACION PROLONGADA

Expediente : 20068050  
Radicado : 20191103957  
Fecha : 31/05/2019  
Interesado : MSD Colombia S.A.S  
Fabricante : AIAC International Pharma LLC

Composición: Cada tableta contiene 1000 mg de Clorhidrato de Metformina + 100 mg de Sitagliptina Base

Forma farmacéutica: Tableta recubierta de liberación prolongada

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

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





- **Aclarar como fue calculado el parámetro de Límite de Cuantificación dentro de la validación, los resultados obtenidos y la especificación del criterio de aceptación del mismo.**
- **Adjuntar el certificado de análisis del medicamento de referencia (Janumet® XR 100/1000, lote WL00051238) donde se incluya la potencia de los dos activos, resultado del ensayo de disolución de los dos activos e identificación de los mismos entre otros.**
- **A fin de reproducir los resultados obtenidos y presentados en los perfiles de disolución del Anexo 3, para el cálculo de f2 de cada activo a cada pH (1,2; 4,5 y 6,8); favor adjuntar las tablas de los porcentajes individuales de cada una de las 12 tabletas disueltas de cada analito: sitagliptina fosfato y metformina HCl, tanto para los lotes de medicamento test (43936AA, 43936AB y 43936AC) como el medicamento de referencia (Janumet® XR 100/1000, lote WL00051238) a cada uno de los tiempos de muestreo reportado (10, 15, 20, 30, 45, 60 y 120 minutos).**
- **Adjuntar el 20% de los cromatogramas completos (área de cada analito, tiempo de retención de cada analito, fecha de inyección, etc) tanto de las muestras test como de las muestras de referencia de la cuantificación de los dos activos en los ensayos de disolución a los tres pH's.**

### **3.1.7.13. JANUMET XR 50/1000MG TABLETAS RECUBIERTAS DE LIBERACION PROLONGADA**

Expediente : 20068049  
Radicado : 20191121226  
Fecha : 26/06/2019  
Interesado : MSD Colombia S.A.S  
Fabricante : AIAC International Pharma LLC

Composición: Cada Cada tableta contiene 1000 mg de Clorhidrato de Metformina + 50 mg de Sitagliptina Base

Forma farmacéutica: Tableta recubierta de liberación prolongada

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

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

- **Aclarar como fue calculado el parámetro de Limite de Cuantificación dentro de la validación, los resultados obtenidos y la especificación del criterio de aceptación del mismo.**
- **Adjuntar el certificado de análisis del medicamento de referencia (Janumet® XR 50/1000, lote WL00051240) donde se incluya la potencia de los dos activos, resultado del ensayo de disolución de los dos activos e identificación de los mismos entre otros.**
- **A fin de reproducir los resultados obtenidos y presentados en los perfiles de disolución del Anexo 3, para el cálculo de f2 de cada activo a cada pH (1,2; 4,5 y 6,8); favor adjuntar las tablas de los porcentajes individuales de cada una de las 12 tabletas disueltas de cada analito: sitagliptina fosfato y metformina HCl, tanto para los lotes de medicamento test (43962AD, 43962AC y 43962AB) como el medicamento de referencia (Janumet® XR 50/1000, lote WL00051240) a cada uno de los tiempos de muestreo reportado (10, 15, 20, 30, 45, 60 y 120 minutos).**

Acta No. 26 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- **Adjuntar el 20% de los cromatogramas completos (área de cada analito, tiempo de retención de cada analito, fecha de inyección, etc) tanto de las muestras test como de la muestra de referencia de la cuantificación de los dos activos en los ensayos de disolución a los tres pH's.**

#### **3.1.7.14. LEVETIRACETAM 500mg**

Expediente : 20133337  
Radicado : 2017130557 / 20191011416  
Fecha : 23/01/2019  
Interesado : Novartis de Colombia S.A.  
Fabricante : Lek Pharmaceuticals D.D.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 500 mg de Levetiracetam

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018014900 emitido mediante Acta No. 04 de 2017 SEM segunda parte numeral 3.1.7.6, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia in vitro para el producto de la referencia.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado no presenta respuesta satisfactoria al concepto emitido mediante Acta No. 04 de 2017 segunda parte, numeral 3.1.7.6., la Sala recomienda no aceptar los perfiles de disolución por cuanto la validación no se realizó a los 3 pHs y lo allegado se realizó (2017) posterior a los perfiles (2010).

#### **3.1.7.15. DESVENLAFAXINA 50 MG**

Expediente : 20141471  
Radicado : 20181038123 / 20191046720  
Fecha : 14/03/2019  
Interesado : Momenta Farmacéutica S.A.S  
Fabricante : Eurofarma Laboratorios S.A.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 50 mg de Desvenlafaxina

Forma farmacéutica: Tableta recubierta de liberación prolongada

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019000199 emitido mediante Acta No. 30 de 2018 SEM numeral 3.1.7.13, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia in vivo / in vitro para el producto de la referencia.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado no presenta respuesta satisfactoria al concepto emitido mediante Acta No. 30 de 2018 SEM, numeral 3.1.7.13., la Sala recomienda negar el estudio de bioequivalencia. Lo anterior, por cuanto en la validación allegada en la respuesta auto, no se evidencia que se hayan realizado las pruebas de carry-over, recuperación, ni estabilidad del analito en matriz biológica.

#### **3.1.7.16. DESVENLAFAXINA 100 MG**

Expediente : 20141473

Acta No. 26 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Radicado : 20181038140 / 20191039946 / 20191094323  
Fecha : 20/05/2019  
Interesado : Momenta Farmacéutica S.A.S  
Fabricante : Eurofarma Laboratorios S.A.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 100 mg de Desvenlafaxina

Forma farmacéutica: Tableta recubierta de liberación prolongada

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019000200 emitido mediante Acta No. 30 de 2018 SEM numeral 3.1.7.14, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia in vivo / in vitro para el producto de la referencia.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado no presenta respuesta satisfactoria al concepto emitido mediante Acta No. 30 de 2018 SEM, numeral 3.1.7.14., la Sala recomienda negar el estudio de bioequivalencia. Lo anterior, por cuanto en la validación allegada en la respuesta auto, no se evidencia que se hayan realizado las pruebas de carry-over, recuperación ni estabilidad del analito en matriz biológica. Adicionalmente, no allegan los respectivos soportes cromatográficos (mínimo 20%) de análisis de las muestras de los voluntarios, que permitan verificar la trazabilidad, los cromatogramas allegados son de la validación bioanalítica.

### 3.1.7.17. PARKEN® 25/250 MG TABLETAS

Expediente : 47458  
Radicado : 20191147997  
Fecha : 02/08/2019  
Interesado : Laboratorios Siegfried S.A.S  
Fabricante : Laboratorios Siegfried S.A.S

Composición: Cada tableta contiene 25 mg de Carbidopa

Forma farmacéutica: Tableta

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

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

- Aclarar como fue determinado el parámetro de límite de detección (LOD) y el nivel de recuperación de la metodología bioanalítica, adjuntar los resultados obtenidos y el criterio de aceptación para cada uno de los analitos evaluados.
- Indicar la fecha de vigencia al momento de la validación de los siguientes estándares: Carbidopa USP lote J0F258, Levodopa USP lote R03ST0, L-Carbidopa-d5 lote 8-DPM-94-2 y L-DOPA-2,5,6-d3 lote 1AMZ-63-1.
- Solicitar al patrocinador en Colombia los datos primarios y 20% de los cromatogramas de la valoración del producto de referencia Sinemet® 25/250 lote W180236 y del producto test Parken® 25/250, lote 0418-LP09. Aclarar demás, a que porcentaje del lote industrial corresponde el lote piloto utilizado para el estudio (16.000 tabletas).

Acta No. 26 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- **Ampliar la información en lo relacionado con lo reportado en el informe del estudio sobre el retiro de 5 voluntarios por eventos adversos (náuseas y vomito), ¿fue realizada alguna actividad adicional a la Evaluación Final de Seguridad una vez concluido el estudio para esos voluntarios?**

### **3.1.7.18. INVEGA SUSTENNA ® SUSPENSION DE LIBERACION PROLONGADA DE 150 MG**

Expediente : 20020735  
Radicado : 2017038492 / 20181177173 / 20191123510  
Fecha : 28/06/2019  
Interesado : Jassen Cilag S.A  
Fabricante : Janssen Pharmaceutica N.V

Composición: Cada jeringa prellenada por 1.5 mL contiene 234 mg de Palmitato de Paliperidona equivalente a 150 mg de Paliperidona

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018006601 emitido mediante Acta No. 09 de 2018 SEM numeral 3.1.7.13, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia in vitro para el producto de la referencia.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado presentó respuesta satisfactoria al concepto emitido mediante Acta No. 09 de 2018, numeral 3.1.7.13, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera adecuados los perfiles comparativos para el producto de la referencia como soporte de la adición de fabricante. Se recomienda al Grupo de Registros Sanitarios continuar con la evaluación de la modificación solicitada en los aspectos correspondientes.

### **3.1.7.19. LATOREN® 2,5 MG TABLETAS RECUBIERTAS**

Expediente : 20136242  
Radicado : 2017161301 / 20181215836 / 20191002977  
Fecha : 09/01/2019  
Interesado : Laboratorios Legrand S.A.  
Fabricante : Synthon Hispania

Composición: Cada tableta recubierta contiene 2.5 mg de Letrozol

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018013153 emitido mediante Acta No. 24 de 2018 SEM numeral 3.1.7.1, y alcance al radicado No. 2017161301, 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 dio respuesta satisfactoria al requerimiento emitido mediante Acta No. 24 de 2018, numeral 3.1.7.1., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el estudio de bioequivalencia para el producto Letrozol 2.5 mg tabletas



recubiertas fabricado por Synthron BV de Países bajos frente al producto de la referencia Femara® de Novartis.

**3.1.7.20. ANASTROZOL 1mg**

Expediente : 20135463  
Radicado : 2017152471 / 20181219972  
Fecha : 25/10/2018  
Interesado : Laboratorios Legrand S.A.  
Fabricante : Synthron Hispania, S.L.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 1 mg de Anastrozol

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018010573 emitido mediante Acta No. 21 de 2018 SEM numeral 3.1.7.11, 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 dio respuesta satisfactoria al requerimiento emitido mediante Acta No. 21 de 2018, numeral 3.1.7.11., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el estudio de bioequivalencia para el producto Anastrozol 1 mg tabletas recubiertas fabricado por Synthron Hispania S.L de España frente al producto de la referencia Arimidex® de AstraZeneca.

**3.1.7.21. TIRLEB® 150 MG**

Expediente : 20116587  
Radicado : 20181159210 / 20191023597 / 20191117474  
Fecha : 20/06/2019  
Interesado : Biotoscana Farma S.A.  
Fabricante : Laboratorio LKM S.A

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 163.92 mg de Erlotinib Clorhidrato equivalente a 150 mg de Erlotinib

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recurso de reposición contra la Resolución No. 2019017776 del 14 de Mayo de 2019, con el fin de:

1. Revocar el artículo segundo de la Resolución No. 2019017776 del 14 de Mayo de 2019.
2. Se proceda a aprobar los perfiles de disolución comparativos frente al biolote Tirleb® 150 mg comprimidos recubiertos para el producto Tirleb® 100 mg.

**CONCEPTO:** Revisados los argumentos enviados en el recurso de reposición, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora ratifica el concepto del acta 07 de 2019 SEM, numeral 3.1.7.32., en el sentido de negar los perfiles de disolución para el producto Tirleb® (Erlotinib 100mg comprimidos recubiertos), por cuanto el interesado no desvirtuó los argumentos de la negación.

Acta No. 26 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Lo anterior, por cuanto si bien el interesado manifiesta que la decisión se basa en “una errónea interpretación de la metodología analítica implementada” se precisa que el interesado no demostró la estabilidad de la muestra desde la disolución y hasta la preparación del mix y en el mix, la estabilidad del fármaco podría estar comprometida en ese pH desconocido del mix.

Se aclara que el ensayo de disolución no solo contempla someter el producto a agitación en un equipo con condiciones de pH establecidas, sino cuantificar el principio activo disuelto bajo un método analítico correctamente validado. Esto se puede evidenciar en las monografías de la USP que exigen pruebas de disolución.

Finalmente se precisa que en cuanto a los países de referencia, éstos son un punto de apoyo en los procesos de evaluación que lleva la Sala en su función como grupo asesor, sin embargo, no implica que productos desarrollados en dichos países sean evaluados favorablemente sin el cumplimiento de los criterios que a juicio de la Sala permitan concluir positivamente sobre su seguridad y eficacia.

### 3.1.7.22. CARBOLITIUM® 450 MG (CARBONATO DE LITIO)

Expediente : 20142864  
Radicado : 20181060097  
Fecha : 28/03/2018  
Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

Composición: Cada tableta de liberación prolongada contiene 450 mg de Litio

Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada

Indicaciones:

Profilaxis en la enfermedad maniaco depresiva recurrente y depresión endógena. Tratamiento de episodios agudos de manía e hipomanía (posiblemente en combinación con neurolépticos).

Contraindicaciones y advertencias

Por lo general, no se debe administrar litio a pacientes con:

- enfermedades renales significativas
- enfermedades cardiovasculares
- hipotiroidismo sin tratamiento
- desequilibrio sódico que conduce a deshidratación
- enfermedad de Addison
- consumo alimenticio bajo en sales

Debido a un aumento en el riesgo de toxicidad ocasionada por la administración de litio. Sin embargo, si la indicación psiquiátrica es potencialmente mortal, y si alguno de los pacientes no exhibe respuesta alguna a otras medidas, entonces es posible emprender el tratamiento con litio con extrema cautela. En estos casos, se debe hospitalizar al paciente y, asimismo, deben determinarse diariamente las concentraciones séricas de litio

Síndrome de brugada

El litio es un conocido inhibidor de los canales de sodio cardiacos y además puede desenmascarar el síndrome de brugada. Por esta razón el litio debería evitarse en

Acta No. 26 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



pacientes con síndrome de brugada. Si no hay alternativas terapéuticas y se toma la decisión de usar litio, se debe hacer en un ambiente médico controlado, realizando un ecg al inicio del tratamiento y posteriormente de forma periódica.

#### Efecto en los riñones

La terapia crónica con litio podría asociarse con una disminución en la capacidad de concentración renal, la cual en algunas ocasiones se presenta como diabetes insípida nefrótica, con poliuria y polidipsia. Aquellos pacientes que presentan los síntomas mencionados anteriormente deben ser tratados cuidadosamente, con el fin de evitar una deshidratación que conlleve a retención de litio y toxicidad ocasionada por este fármaco. Este trastorno suele ser reversible al suspender la terapia con litio.

Después de administrar un tratamiento con litio a largo plazo, se han reportado cambios histológicos (incluyendo nefropatía tubulointersticial). Estos cambios podrían conducir a un deterioro de la función renal. No es claro si estos cambios siempre son reversibles al momento de interrumpir el tratamiento con litio. Es aconsejable vigilar periódicamente la función renal.

Se han reportado casos de microquistes, oncocitomas y carcinoma del túbulo renal en pacientes con insuficiencia renal grave a los que se les ha administrado litio durante más de 10 años.

#### Terapia electroconvulsiva

Se han presentado reportes de un incremento en el riesgo de desarrollar efectos adversos neurológicos (p.ej., delirio, convulsiones prolongadas y confusión) cuando los pacientes bajo tratamiento con litio reciben terapia electroconvulsiva (ect). Si se indica clínicamente la combinación de un tratamiento con litio y una ect, se deberá aplicar con precaución esta última y vigilar estrechamente al paciente.

#### Terapia de combinación



Se deberá vigilar estrechamente a los pacientes que reciban neurolépticos de manera concomitante con litio en busca de indicios tempranos de toxicidad neurológica, y suspender inmediatamente el tratamiento si aparecen síntomas.

En ocasiones extremadamente raras, la administración concurrente de litio con neurolépticos podría ocasionar síndrome encefalopático (caracterizado por delirio, convulsiones o un incremento en la incidencia de síntomas extrapiramidales), los cuales podrían ser similares o iguales a los del síndrome neuroléptico maligno. En algunos casos, el síndrome fue seguido por un daño cerebral irreversible.

Durante el tratamiento con litio, sólo se deben emplear diuréticos si se administran con precaución. Se deben vigilar las concentraciones de litio a intervalos menores de tiempo, realizando ajustes adecuados en la dosificación

#### Toxicidad

La capacidad de tolerancia al litio es mayor durante la fase de manía aguda y disminuye cuando desaparecen los síntomas maníacos.

La toxicidad del litio se encuentra estrechamente relacionada con las concentraciones séricas de este fármaco, y podría esperarse a concentraciones séricas de litio iguales o superiores a 1.5 mmol/l, aunque en individuos particularmente sensibles, podría producirse a concentraciones terapéuticas convencionales.

El tratamiento debe suspenderse de inmediato a los primeros signos de toxicidad. Estos incluyen:

- eventos cardiovasculares por ejemplo, prolongación qt/qtC
- efectos gastrointestinales p.ej., diarrea, vómito y deshidratación
- efectos neurológicos p.ej., ataxia, temblores, hipertonía, contracciones musculares involuntarias, neuropatía periférica, hipoactividad o ausencia de reflejos osteotendinosos, hiperreflexia, trastornos del habla, confusión, somnolencia y nistagmo.

En raras ocasiones, se ha comunicado insuficiencia renal aguda con toxicidad ocasionada por la administración de litio.

En casos severos, se podrían producir convulsiones, coma y muerte.

#### Reabsorción de sodio y de potasio

Inicialmente, el litio reduce el grado de reabsorción de sodio y de potasio, a través de los túbulos renales, pudiendo conducir a una pérdida de sodio, a pesar de que el grado de excreción de sodio y de potasio regresa a las concentraciones previas al tratamiento al transcurrir una semana de terapia continua.

Se debe advertir a los pacientes ambulatorios y a sus familiares

- que los pacientes deben contactar a su médico en forma inmediata, si experimentan los signos clínicos característicos de la toxicidad ocasionada por litio.
- acerca de la necesidad de llevar a cabo un consumo adecuado y constante de agua y sales.
- que la medicación debe tomarse a la hora estipulada. Si se omite una dosis, el paciente debe esperarse hasta la siguiente hora de dosificación programada. No se debe tomar alguna dosis doble como reemplazo de la dosis omitida.

Los siguientes factores podrían reducir la depuración renal de litio, precipitando una intoxicación:

Acta No. 26 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





- vómito - diarrea - infección intercurrente
- deshidratación
- medicaciones.

Pacientes de edad avanzada

El litio debe administrarse con especial cuidado en los pacientes de edad avanzada, ya que este grupo de edad podría ser especialmente sensible a su toxicidad, debido a la disminución de la función renal y, como consecuencia, de la eliminación por esta vía.

Agravamiento clínico y riesgo de suicidio asociados con depresión o trastorno bipolar.

Los pacientes que padecen depresión o trastorno bipolar podrían experimentar un agravamiento de sus síntomas depresivos y/o el surgimiento de ideación y conductas suicidas (suicidalidad), independientemente si se encuentran o no tomando medicaciones antidepressivas. Es preciso vigilar estrechamente a los pacientes en busca de signos de agravamiento clínico y suicidalidad, especialmente al inicio de un ciclo de tratamiento o al momento de realizar cambios en la dosificación.

los pacientes de alto riesgo, como aquellos que tienen antecedentes de conducta o pensamientos suicidas, los adultos jóvenes y aquellos pacientes que exhiben un grado significativo de ideación suicida antes de iniciar el tratamiento, se encuentran en mayor riesgo de experimentar pensamientos suicidas o intentos de suicidio, por lo cual deben ser vigilados cuidadosamente durante el tratamiento.

Se debe advertir a los pacientes (y a los que los cuidan) sobre la necesidad de vigilar cualquier agravamiento de su trastorno y/o el surgimiento de ideación/conductas suicidas o pensamientos de autoagresión. Asimismo, se les debe indicar que busquen asesoría médica de manera inmediata en caso de presentar estos síntomas.

Se debe considerar la realización de un cambio en el régimen terapéutico, incluyendo la posible suspensión de la terapia medicamentosa, en aquellos pacientes que experimenten un agravamiento clínico (incluyendo el desarrollo de nuevos síntomas) y/o el surgimiento de ideación/conducta suicida, especialmente si estos síntomas son severos, de aparición abrupta o si no formaban parte de los síntomas que ya presentaba el paciente.

Solicitud: El grupo de registros sanitarios de la dirección de medicamentos y productos biológicos solicita a la sala especializada de medicamentos y productos biológicos de la comisión revisora conceptuar sobre la respuesta a requerimiento emitido por la sala en acta 22 de 2018 numeral 3.1.7.13 en relación a los estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

### 3.1.8 PROTOCOLOS DE BIODISPONIBILIDAD Y BIOEQUIVALENCIA

#### 3.1.8.1. DIVALPROATO SÓDICO 250 MG

Expediente : 20168318  
Radicado : 20191160759  
Fecha : 21/08/2019  
Interesado : Tecnoquímicas S.A.  
Fabricante : Tecnoquímicas S.A.

Acta No. 26 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Composición: Cada tableta recubierta de liberación prolongada contiene 250 mg de Ácido Valpróico

Forma farmacéutica: Tableta recubierta de liberación prolongada

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

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

### 3.1.8.2. DIVALPROATO SÓDICO 500 MG

Expediente : 20168316  
Radicado : 20191160755  
Fecha : 21/08/2019  
Interesado : Tecnoquímicas S.A.  
Fabricante : Tecnoquímicas S.A.

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

Forma farmacéutica: Tableta recubierta de liberación prolongada

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

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

### 3.1.9. Modificación de dosificación y posología

#### 3.1.9.1. JADENU 90 MG JADENU 180 MG JADENU 360 MG

Expediente : 20084962 / 20096376 / 20096377  
Radicado : 20181193774 / 20191084453  
20181193778 / 20191084367  
20181193783/20191084378  
Fecha : 07/05/2019  
Interesado : Novartis Pharma AG

Composición:

- Cada tableta contiene 90 mg de Deferasirox
- Cada tableta contiene 180 mg de Deferasirox
- Cada tableta contiene 360 mg de Deferasirox

Forma farmacéutica: Tabletas recubiertas

Acta No. 26 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**Solicitud:** El Grupo de Apoyo de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar la Posología para el producto Jadenu Tabletas recubiertas en las concentraciones de 90, 180 y 360 mg

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

### Posología y administración

#### Sobrecarga transfusional de hierro

#### Posología

Se recomienda iniciar el tratamiento con Jadenu después de la transfusión de unas 20 unidades de concentrado de eritrocitos (unos 100 ml/kg) o cuando la monitorización clínica indique la presencia de una sobrecarga crónica de hierro (p. ej., ferritina sérica > 1000 µg/l). Las dosis (en miligramos por kilogramo de peso corporal) deben calcularse y redondearse al tamaño más próximo de comprimido entero.

Los objetivos de la terapia quelante de hierro son la eliminación de la cantidad de hierro administrado en las transfusiones y, si procede, la reducción de la carga de hierro existente. La decisión de eliminar el hierro acumulado se tomará caso por caso, en función de los beneficios y los riesgos clínicos previsibles del tratamiento quelante.

#### Dosis inicial

La dosis diaria inicial recomendada de Jadenu es de 14 mg/kg de peso corporal.

Si el paciente recibe más de 14 ml/kg de concentrado de eritrocitos al mes (> 4 unidades al mes en el caso de un adulto, aproximadamente) y si el objetivo es reducir la sobrecarga de hierro, considérese la posibilidad de administrar una dosis inicial diaria de 21 mg/kg.

Si el paciente recibe menos de 7 ml/kg de concentrado de eritrocitos al mes (< 2 unidades al mes en el caso de un adulto, aproximadamente) y si el objetivo es mantener la cantidad de hierro en el organismo, considérese la posibilidad de administrar una dosis diaria inicial de 7 mg/kg. Si el paciente ya está tratado adecuadamente con deferoxamina, se puede administrar una dosis inicial de Jadenu igual a un tercio de la dosis de deferoxamina como se muestra en las Tablas 1 y 3 (p. ej., un paciente que recibe 40 mg/kg al día de deferoxamina durante 5 días a la semana, o una dosis equivalente, podría pasar a recibir una dosis diaria inicial de 14 mg/kg al día de Jadenu).

#### Ajuste de la dosis

Se recomienda controlar a intervalos mensuales la ferritina sérica y, si es necesario, ajustar cada 3 a 6 meses la dosis de Jadenu, según la tendencia de las cifras de ferritina sérica. Los reajustes de la dosis se pueden realizar gradualmente a razón de 3,5 mg/kg a 7 mg/kg por vez y deberán adaptarse a los objetivos terapéuticos y la respuesta de cada paciente (mantenimiento o reducción de la carga de hierro). Si no se logra un control suficiente con dosis de 21 mg/kg (p. ej., si las concentraciones séricas de ferritina siguen por encima de los 2500 µg/l y no dan muestras de disminuir con el tiempo), puede plantearse la administración de hasta 28 mg/kg. Se desaconsejan las



dosis superiores a los 28 mg/kg, pues apenas se tiene experiencia con dosis superiores a ese valor.

Si las concentraciones séricas de ferritina han alcanzado el valor deseado (que habitualmente oscila entre los 500 µg/l y los 1000 µg/l), se planteará la reducción gradual de la dosis a razón de 3,5 mg/kg o 7 mg/kg por vez a fin de mantener las concentraciones séricas de ferritina dentro del intervalo de valores deseados. Si la concentración de ferritina sérica se mantiene persistentemente por debajo de los 500 µg/l, se planteará la posibilidad de interrumpir el tratamiento. Como sucede con otros tratamientos quelantes de hierro, es posible que aumente el riesgo de toxicidad de Jadenu si se administran dosis demasiado altas a pacientes que tienen una carga de hierro baja o concentraciones séricas de ferritina levemente altas.

En la Tabla 1 se muestran las dosis recomendadas correspondientes a ambas formulaciones.

Tabla 1 Sobrecarga transfusional de hierro: dosis recomendadas

	Comprimidos recubiertos de Jadenu	Transfusiones	Ferritina sérica
Dosis inicial	14 mg/kg al día	Tras 20 unidades (sobre 100 ml/kg) de CE*	> 1000 µg/l
Dosis iniciales alternativas	21 mg/kg al día	> 14 ml/kg/mes de CE* (aprox. > 4 unidades/mes para un adulto)	
	7 mg/kg al día	< 7 ml/kg/mes de CE* (aprox. <2 unidades/mes para un adulto)	
Para pacientes tratados adecuadamente con deferoxamina**	Un tercio de la dosis de deferoxamina**		
Escalones de ajuste (cada 3 a 6 meses)	Aumentar 3,5 a 7 mg/kg al día Hasta 28 mg/kg al día		> 2500 µg/l
	Reducir 3,5 a 7 mg/kg al día		
	Cuando se alcanza el objetivo		500 a 1000 µg/l
Dosis máxima	28 mg/kg al día		
Considerar la suspensión del tratamiento			< 500 µg/l



**Síndromes talasémicos no dependientes de transfusiones (TNDT)  
Posología**

Solamente debe instituirse el tratamiento quelante cuando existan indicios de sobrecarga de hierro (concentración hepática de hierro [CHH]  $\geq 5$  mg de hierro por gramo [Fe/g] de peso seco [p.s.] o ferritina sérica que no baja de 800  $\mu\text{g/l}$ ). Si no se determina la CHH, se recomienda precaución durante el tratamiento quelante a fin de reducir al mínimo el riesgo de quelación excesiva.

**Dosis inicial**

La dosis diaria inicial recomendada de Jadenu es de 7 mg/kg de peso corporal.

**Ajuste de la dosis**

Se recomienda vigilar la ferritina sérica una vez por mes. Cada 3 a 6 meses durante el tratamiento hay que considerar la posibilidad de aumentar la dosis a razón de 3,5 mg/kg a 7 mg/kg cada vez si la CHH es  $\geq 7$  mg Fe/g p.s., o la ferritina sérica no baja de 2000  $\mu\text{g/l}$  y no tiende a disminuir, siempre que el paciente tolere bien el medicamento. Se desaconsejan las dosis superiores a los 14 mg/kg, pues no se tiene experiencia con dichas dosis en los pacientes con síndromes talasémicos no dependientes de transfusiones.

Si no se ha determinado la CHH del paciente y la ferritina sérica es  $\leq 2000$   $\mu\text{g/l}$ , la dosis no debe sobrepasar los 7 mg/kg.

Si se ha aumentado la dosis a  $> 7$  mg/kg, se recomienda reducirla a 7 mg/kg o menos cuando la CHH se reduzca a  $< 7$  mg Fe/g p.s. o la ferritina sérica baje a  $\leq 2000$   $\mu\text{g/l}$ .

El tratamiento debe interrumpirse una vez que se haya logrado una concentración satisfactoria de hierro en el organismo (CHH  $< 3$  mg Fe/g p.s. o ferritina sérica  $< 300$   $\mu\text{g/l}$ ), y reanudarse cuando la vigilancia clínica indique la presencia de una sobrecarga crónica de hierro.

En la Tabla 2 se muestran las dosis recomendadas correspondientes a ambas formulaciones.

**Tabla 2 Síndromes TNDT: dosis recomendadas**

	Comprimidos recubiertos de Jadenu	Concentración hepática de hierro (CHH)*	Ferritina sérica
Dosis inicial	7 mg/kg al día	$\geq 5$ mg Fe/g p.s.	$> 800$ $\mu\text{g/l}$
Escalones de ajuste (cada 3 a 6 meses)	$\geq 7$ mg Fe/g p.s. 3,5 a 7 mg/kg al día	$> 2000$ $\mu\text{g/l}$	
	$< 7$ mg Fe/g p.s. 3,5 a 7 mg/kg al día	$\leq 2000$ $\mu\text{g/l}$	
Dosis máxima	14 mg/kg al día		

Acta No. 26 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Comprimidos recubiertos de Jadenu	Concentración hepática de hierro (CHH)*	Ferritina sérica
7 mg/kg al día	Sin determinar	≤ 2000 µg/l
Suspensión del tratamiento	< 3 mg Fe/g p.s.	o < 300 µg/l
Reanudación	si existen signos clínicos de una sobrecarga crónica de hierro	

\*La CHH es el método preferido para la determinación de la sobrecarga de hierro. Sobrecarga transfusional de hierro y síndromes talasémicos no dependientes de transfusiones.

En la Tabla 3 a continuación se muestra información sobre la conversión de dosis entre comprimidos recubiertos y deferoxamina.

Tabla 3

Conversión de dosis	
Dosis de deferoxamina**	Dosis diaria de Jadenu, comprimidos recubiertos
10 mg/kg	3,5 mg/kg
20 mg/kg	7 mg/kg
30 mg/kg	10,5 mg/kg
40 mg/kg	14 mg/kg
50 mg/kg	17,5 mg/kg
60 mg/kg	21 mg/kg
No procede*	24,5 mg/kg
No procede*	28 mg/kg

\*No recomendada en la información para la prescripción de la deferoxamina

\*\*Para pacientes ya tratados adecuadamente con deferoxamina

### Poblaciones especiales

#### Pacientes con disfunción renal

El tratamiento con Jadenu se administrará con cautela a los pacientes cuyas concentraciones séricas de creatinina sobrepasen el límite superior del intervalo normal de valores para su edad. Deben extremarse las precauciones cuando la depuración de creatinina esté entre 40 ml/min y < 60 ml/min, sobre todo si existen otros factores de riesgo que puedan afectar a la función renal, como la polimedicación, la deshidratación o las infecciones severas. Las recomendaciones posológicas iniciales para los pacientes con disfunción renal son las mismas que las descritas anteriormente. Se controlará todos los meses la concentración de creatinina sérica de todos los pacientes y, en caso necesario, se puede reducir la dosis diaria en 7 mg/kg.

#### Pacientes con disfunción hepática

Se ha estudiado el deferasirox en un ensayo clínico con pacientes con disfunción hepática. En los pacientes con disfunción hepática moderada (clase B de Child-Pugh), la dosis inicial debe reducirse en un 50% aproximadamente. Jadenu no debe administrarse a pacientes con disfunción hepática severa (clase C de Child-Pugh). Se debe vigilar la función hepática de todos los pacientes antes de instaurar el tratamiento, cada dos semanas durante el primer mes y posteriormente con periodicidad mensual.

#### Pacientes pediátricos



Las recomendaciones posológicas para los adultos también son válidas para los pacientes pediátricos. A la hora de calcular la dosis es necesario tener en cuenta la evolución del peso de los pacientes pediátricos.

#### Pacientes geriátricos

Las recomendaciones posológicas para los pacientes geriátricos son idénticas a las descritas anteriormente. En los ensayos clínicos, los ancianos presentaron una mayor frecuencia de reacciones adversas que los pacientes más jóvenes, por lo que es necesaria la observación atenta ante posibles reacciones adversas que requieran un ajuste de la dosis.

#### Modo de administración

Los comprimidos recubiertos deben ingerirse enteros con un poco de agua. También se pueden triturar y administrar espolvoreando la dosis completa sobre un alimento blando, por ejemplo un yogur o compota de manzana (puré de manzana) si el paciente no es capaz de ingerirlos enteros. La dosis debe ingerirse de inmediato y por completo; no debe conservarse para tomarla más tarde.

Jadenu debe tomarse una vez al día, de preferencia a la misma hora todos los días, y puede tomarse con el estómago vacío o con una comida ligera.

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto para el usuario Ref.: NA de fecha de Distribución 17 de Octubre de 2016 y la declaración sucinta (BSS) No. Ref.: NA de fecha de Distribución 17 de Octubre de 2016.

#### 3.1.9.2. TRAVASOL PLUS 15% LIBRE DE BISULFITO

Expediente : 19908160  
Radicado : 20181093709 / 20191026647  
Fecha : 15/02/2019  
Interesado : Laboratorios Baxter S.A

Composición: Cada 100 ml de solución contiene: Lisina (como Acetato de Lisina) 1.18 g, Leucina 1.04 g, Fenilalanina 1.04 g, Valina 960 mg, Isoleucina 749 mg, Metionina 749 mg, Treonina 749 mg, Triptófano 250 mg, Alanina 2.17 g, Arginina 1.47 g, Glicina 1.04 g, Histidina 894 mg, Prolina 894 mg, Ácido Glutámico 749 mg, Serina 592 mg, Ácido Aspártico 434 mg, Tirosina 39 mg.

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicación: Nutrición parenteral en pacientes que no pueden utilizar la vía oral.

Contraindicaciones: hipersensibilidad a alguno de los aminoácidos, anuria, coma hepático, desordenes metabólicos, enfermedad severa del hígado, lesión en la función renal o azotemia de alguna causa.

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 advertencias y precauciones.
- Modificación de dosificación.
- Inserto para el usuario, Versión: Junio 2018

Acta No. 26 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

**3.1.9.3. TRIMEDAT 75 mg Tableta recubierta**

Radicado : 20181266290  
No. Intención : 2018001525  
Fecha : 30/07/2019  
Interesado : Laboratorios Mintlab S.A.S

Composición: Cada tableta recubierta contiene 75 mg de Clopidogrel

Solicitud: El Grupo de Apoyo a Salas Especializadas de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora emitir concepto sobre la dosificación e interacciones para el producto de referencia, debido a que una vez revisada las actas no se encontró información aprobada al respecto.

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

**Nueva dosificación:**

- **Adultos y pacientes de edad avanzada**

**Clopidogrel se debe administrar como dosis única diaria de 75 mg.**

**En pacientes con síndrome coronario agudo:**

- **Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (angina inestable o infarto de miocardio sin onda Q):** el tratamiento con clopidogrel se debe iniciar con una dosis única de carga de 300 mg y posteriormente se debe continuar con una dosis de 75 mg una vez al día (en combinación con entre 75 y 325 mg diarios de ácido acetilsalicílico (AAS)). Debido a que dosis superiores de AAS se asocian con un mayor riesgo de hemorragia, se recomienda que la dosis de AAS no sea superior a 100 mg. La duración óptima del tratamiento no se ha establecido formalmente. Los datos clínicos apoyan su utilización hasta 12 meses y se ha observado un beneficio máximo a los 3 meses.
- **Infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST:** clopidogrel se debe administrar como dosis única de 75 mg, una vez al día, comenzando con una dosis de carga de 300 mg y en combinación con AAS, con o sin trombolíticos. En pacientes mayores de 75 años el tratamiento con clopidogrel se debe iniciar sin administrar dosis de carga. El tratamiento combinado se debe iniciar lo antes posible tras la aparición de los primeros síntomas y debe continuarse durante al menos cuatro semanas. En este contexto, no se ha estudiado el beneficio de la administración de clopidogrel en combinación con AAS durante más de cuatro semanas.

**En pacientes con fibrilación auricular, clopidogrel se debe administrar como una dosis única diaria de 75 mg. En combinación con el clopidogrel hay que iniciar y mantener tratamiento con AAS (75-100 mg diarios).**

**Si se olvida una dosis:**

Acta No. 26 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





- Dentro de las 12 horas siguientes al momento programado habitualmente para la toma: los pacientes deberían tomar la dosis inmediatamente y tomar la dosis siguiente en el momento que esté normalmente programado.
- Después de 12 horas: los pacientes deberían tomar la siguiente dosis en el momento programado y no deberían doblar la dosis.
- Población pediátrica

**Clopidogrel no debe utilizarse en niños por motivos de eficacia.**

- Insuficiencia renal

**La experiencia terapéutica en pacientes con insuficiencia renal es limitada.**

- Insuficiencia hepática

**La experiencia terapéutica en pacientes con enfermedad hepática moderada que pueden presentar diátesis hemorrágica es limitada.**

**Nuevas interacciones:**

**Medicamentos asociados con el riesgo de hemorragia: Existe un riesgo incrementado de hemorragia debido al potencial efecto aditivo. La administración concomitante de medicamentos asociados con el riesgo de hemorragia se debe realizar con precaución.**

**Anticoagulantes orales: no se recomienda la administración concomitante de clopidogrel y anticoagulantes orales debido a que puede aumentar la intensidad de las hemorragias. Aunque la administración de clopidogrel 75 mg/día no modificó la farmacocinética de la S-warfarina o la Relación Normalizada Internacional (INR) en pacientes que estaban recibiendo un tratamiento a largo plazo con warfarina, la coadministración de clopidogrel con warfarina aumenta el riesgo de hemorragia debido a efectos independientes sobre la hemostasia.**

**Inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa: clopidogrel se debe administrar con precaución en pacientes a los que se les administra clopidogrel junto con inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa.**

**Ácido acetilsalicílico (AAS): AAS no modificó la inhibición, mediada por clopidogrel, de la agregación plaquetaria inducida por ADP, pero clopidogrel potenció el efecto del AAS en la agregación plaquetaria inducida por colágeno. Sin embargo, la administración concomitante de 500 mg de AAS dos veces al día durante un día no prolongó significativamente el tiempo de sangría producido por la administración de clopidogrel. Es posible que se produzca una interacción farmacodinámica entre clopidogrel y ácido acetilsalicílico, que conlleve un aumento del riesgo de hemorragia. Por tanto, la administración concomitante de ambos medicamentos debe realizarse con precaución. No obstante, clopidogrel y AAS se han administrado de forma concomitante durante un período de hasta 1 año.**

**Heparina: en un ensayo clínico realizado en individuos sanos, la administración de clopidogrel no requirió la modificación de la dosis de heparina ni alteró el efecto de ésta sobre la coagulación. La administración conjunta de heparina no tuvo ningún efecto sobre la inhibición de la agregación plaquetaria inducida por clopidogrel. Es posible que se produzca una interacción farmacodinámica entre clopidogrel y heparina,**



que conlleve un aumento del riesgo de hemorragia. Por tanto, la administración concomitante de ambos medicamentos debe realizarse con precaución.

**Trombolíticos:** la seguridad de la administración concomitante de clopidogrel y agentes trombolíticos fibrino o no fibrino específicos y heparinas se estudió en pacientes que habían sufrido un infarto agudo de miocardio. La incidencia de hemorragias clínicamente relevantes fue similar a la observada cuando se administraron concomitantemente agentes trombolíticos y heparina junto con AAS.

**Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs):** en un ensayo clínico realizado en voluntarios sanos, la administración concomitante de clopidogrel y naproxeno produjo un aumento de presencia de sangre oculta en heces. Sin embargo, debido a la falta de estudios sobre interacciones con otros AINEs, en la actualidad no está claro, si se produce un aumento del riesgo de hemorragia gastrointestinal con todos los AINEs. Por consiguiente, la administración de clopidogrel y AINEs, incluidos los inhibidores de la COX- 2, debe realizarse con precaución.

**ISRS:** como los ISRS afectan a la activación plaquetaria e incrementan el riesgo de hemorragia, la administración concomitante de ISRS con clopidogrel debe realizarse con precaución.

**Otros tratamientos concomitantes:**

Debido a que clopidogrel es parcialmente metabolizado a su metabolito activo por el CYP2C19, sería esperable que el uso de medicamentos que inhiben la actividad de esta enzima de lugar a una reducción de los niveles del metabolito activo de clopidogrel. La relevancia clínica de esta interacción es incierta. Como precaución debe desaconsejarse el uso concomitante de inhibidores, fuertes o moderados, del CYP2C19.

Entre los medicamentos que son inhibidores potentes o moderados del CYP2C19 se incluyen, por ejemplo, omeprazol y esomeprazol, fluvoxamina, fluoxetina, moclobemida, voriconazol, fluconazol, ticlopidina, carbamazepina y efavirenz.

**Inhibidores de la Bomba de Protones (IBP):**

La administración de omeprazol 80 mg una vez al día, bien al mismo tiempo que clopidogrel, o bien con un intervalo de 12 horas entre las administraciones de los dos medicamentos, disminuyó la exposición del metabolito activo un 45% (dosis de carga) y un 40% (dosis de mantenimiento). El descenso se asoció con una reducción de la inhibición de la agregación plaquetaria de un 39% (dosis de carga) y un 21% (dosis de mantenimiento). Es de esperar que esomeprazol tenga una interacción similar con clopidogrel.

En estudios clínicos y observacionales, se han notificado datos inconsistentes sobre las implicaciones clínicas de esta interacción farmacocinética (PK)/farmacodinámica (PD) en términos de acontecimientos cardiovasculares mayores. Como precaución debe desaconsejarse el uso concomitante de omeprazol o esomeprazol.

Se han observado reducciones menos pronunciadas de la exposición al metabolito con pantoprazol o lansoprazol.

Las concentraciones plasmáticas del metabolito activo se redujeron un 20% (dosis de carga) y un 14 % (dosis de mantenimiento) durante el tratamiento concomitante con pantoprazol 80 mg una vez al día. Esto, fue asociado con una reducción de la inhibición de la media de la agregación plaquetaria de un 15% y 11%, respectivamente. Estos resultados indican que clopidogrel puede administrarse con pantoprazol.



No existe evidencia de que otros medicamentos que disminuyen los ácidos del estómago como los bloqueantes H<sub>2</sub> o los antiácidos, interfieran con la actividad antiagregante de clopidogrel.

**Otros medicamentos:**

Se han realizado diversos estudios clínicos en los que se administró clopidogrel junto con otros medicamentos para investigar el potencial de interacción farmacocinético y farmacodinámico. No se observaron interacciones farmacodinámicas clínicamente significativas al administrar de forma conjunta clopidogrel y atenolol, nifedipino o ambos. Además, la actividad farmacodinámica de clopidogrel no se vio significativamente influenciada por la administración concomitante de fenobarbital o estrógenos.

Tras la administración conjunta con clopidogrel no se observaron cambios en la farmacocinética de digoxina o teofilina. Los antiácidos no modificaron la absorción de clopidogrel.

Los datos obtenidos del ensayo CAPRIE indican que fenitoína y tolbutamida, que son metabolizadas por el CYP2C9, pueden administrarse junto con clopidogrel de forma segura.

**Medicamentos sustratos del CYP2C8:** Clopidogrel ha mostrado un incremento a la exposición de repaglinida en voluntarios sanos. Estudios in vitro han mostrado un incremento en la exposición de repaglinida debido a la inhibición del CYP2C8 por el metabolito glucuronido de clopidogrel. Debido al riesgo de incremento en las concentraciones plasmáticas, la administración concomitante de clopidogrel y medicamentos metabolizados principalmente por el metabolismo del CYP2C8 (p. ej. repaglinida, paclitaxel) se debe realizar con precaución.

Aparte de la información sobre las interacciones medicamentosas específicas anteriormente descritas, no se han realizado estudios de interacción entre clopidogrel y otros medicamentos frecuentemente administrados a pacientes con enfermedades aterotrombóticas. Sin embargo, los pacientes incluidos en ensayos clínicos con clopidogrel recibieron diversos medicamentos de forma concomitante, incluidos diuréticos, betabloqueantes, IECAs, antagonistas del calcio, medicamentos que reducen el colesterol, vasodilatadores coronarios, antidiabéticos (incluyendo insulina), antiepilépticos y antagonistas del GPIIb/IIIa, sin que exista evidencia de interacciones adversas clínicamente relevantes.

**3.1.9.4. PRELUN® 500 MG**

Expediente : 20130441  
Radicado : 20191139851 / 20191172795  
Fecha : 05/09/2019  
Interesado : Laboratorios Legrand S.A.

Composición: Cada vial contiene 500 mg de Pemetrexed Hemipentahidrato Disodico equivalente a 500 mg de Pemetrexed

Forma farmacéutica: Polvo para solución inyectable

**Indicaciones:**

En combinación con un agente platino, está indicado para el tratamiento de pacientes con mesotelioma pleural maligno cuya enfermedad no es resecable o que de cualquier modo no son candidatos a cirugía curativa. Monoterapia para el tratamiento de pacientes con cáncer

Acta No. 26 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



pulmonar a células no pequeñas localmente avanzado o metastásico después de quimioterapia previa.

Contraindicaciones:

Pemetrexed está contraindicado en pacientes con antecedentes de reacciones de hipersensibilidad severas a pemetrexed o a cualquiera de los demás excipientes que componen la fórmula. Lactancia. No administrar concomitantemente con vacuna de fiebre amarilla.

**Solicitud:** El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora solicitud inicial y alcance al radicado No. 20191139851, allegando documentación ajustando el ítem de indicaciones, de acuerdo a lo conceptualizado en el Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB numeral 3.4.1.9 y en el Acta No. 05 de 2019 SEMNNIMB numeral 3.7.4, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de dosificación
- Modificación de grupo etario
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto Versión 1 / 2019
- Información para Prescribir Versión 1 / 2019

Nueva dosificación

Dosificación: adulto

Nota: Comience a tomar suplementos vitamínicos 1 semana antes de la dosis inicial de pemetrexed: ácido fólico 400 a 1,000 mcg por vía oral una vez al día (comience 7 días antes del inicio del tratamiento; continúe diariamente durante el tratamiento y 21 días después de la última dosis de pemetrexed) y vitamina B<sub>12</sub> 1,000 mcg IM 7 días antes del inicio del tratamiento y luego cada 3 ciclos. Administre dexametasona 4 mg por vía oral dos veces al día durante 3 días, comenzando el día antes del tratamiento para minimizar las reacciones cutáneas. Los nuevos ciclos de tratamiento no deben comenzar a menos que el Recuento de neutrófilos  $\geq 1,500 / \text{mm}^3$ , las plaquetas  $\geq 100,000 / \text{mm}^3$ , el CrCl  $\geq 45 \text{ mL} / \text{minuto}$  y la recuperación de la toxicidad no hematológica a  $\leq$  grado 2.

Mesotelioma pleural maligno: IV: 500 mg / m<sup>2</sup> en el día 1 de cada ciclo de 21 días (en combinación con cisplatino); continuar hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable o (fuera de etiqueta) en combinación con carboplatino (Castagneto 2008; Ceresoli 2006) o (sin etiqueta) como terapia de agente único (Taylor 2008)

Cáncer de pulmón de células no pequeñas, no escamoso: IV:

El tratamiento inicial de NSCLC localmente avanzado o metastásico: 500 mg / m<sup>2</sup> en el día 1 de cada ciclo de 21 días (en combinación con cisplatino) para un máximo de 6 ciclos o hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable

El tratamiento inicial de NSCLC metastásico: 500 mg / m<sup>2</sup> en el día 1 de cada ciclo de 21 días (en combinación con pembrolizumab y, o bien carboplatino o cisplatino) durante 4 ciclos; después de la terapia con base de platino, puede continuar el tratamiento con pemetrexed (solo o con pembrolizumab) como terapia de mantenimiento hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable (Gandhi 2018)



El tratamiento de mantenimiento de NSCLC localmente avanzado o metastásico (después de 4 ciclos de terapia inicial basada en platino): 500 mg / m<sup>2</sup> en el día 1 de cada ciclo de 21 días (como agente único); Continuar hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Tratamiento de segunda línea de la enfermedad recurrente / metastásica (después de la quimioterapia previa): 500 mg / m<sup>2</sup> en el día 1 de cada ciclo de 21 días (como agente único); Continuar hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Dosificación: Insuficiencia renal: adulto

La función renal puede estimarse utilizando la fórmula de Cockcroft-Gault.

CrCl ≥45 mL / minuto: No es necesario ajustar la dosis.

CrCl <45 mL / minuto: el fabricante no recomienda su uso (se ha estudiado un número insuficiente de pacientes para las recomendaciones de dosis).

Toxicidad renal durante el tratamiento: retener pemetrexed hasta que CrCl sea de 45 mL / minuto o más.

Según un estudio de fase I en pacientes con cáncer avanzado con insuficiencia renal, las dosis de pemetrexed hasta 500 mg / m<sup>2</sup> (con suplementos vitamínicos) fueron bien toleradas en pacientes con tasa de filtración glomerular (GFR) de 40 a 79 mL / minuto; sin embargo, la acumulación se detuvo en pacientes con GFR <29 mL / minuto (debido a la toxicidad) y la acumulación no se produjo en pacientes con GFR de 30 a 39 mL / minuto. Pacientes con GFR ≥80 mL / minuto dosis toleradas de 600 mg / m<sup>2</sup> (Mita 2006).

Uso concomitante de ibuprofeno con disfunción renal:

CrCl ≥80 mL / minuto: No es necesario ajustar la dosis.

CrCl 45 a 79 mL / minuto: evite el ibuprofeno durante 2 días antes, el día y durante 2 días después de una dosis de pemetrexed. Controle con más frecuencia las toxicidades de mielosupresión, renal y GI si no se puede evitar la administración concomitante de ibuprofeno.

Dosificación: Insuficiencia hepática: adulto

No hay ajustes de dosis provistos en el etiquetado del fabricante; sin embargo, el aumento de AST, AST o bilirrubina total no parece afectar la farmacocinética de pemetrexed.

Dosificación: Obesidad: Adulto

Directrices de la ASCO para la dosificación adecuada de quimioterapia en adultos obesos con cáncer: utilizar el peso corporal real del paciente (peso total) para el cálculo del área de superficie corporal o la dosificación basada en el peso, especialmente cuando la intención de la terapia es curativa; manejar las toxicidades relacionadas con el régimen de la misma manera que para los pacientes no obesos; si se utiliza una reducción de la dosis debido a la toxicidad, considere la posibilidad de reanudar la dosificación basada en el peso total con ciclos subsiguientes, especialmente si se resuelve la causa de la toxicidad (p. ej., insuficiencia hepática o renal) (Griggs 2012).

Dosificación: Ajuste por Toxicidad: Adulto

Nota: Cuando se usa en combinación con otros agentes (por ejemplo, cisplatino, carboplatino, pembrolizumab), esos agentes también pueden requerir una modificación de la dosis.

Toxicidad hematológica: tras la recuperación, reiniciar el tratamiento de la siguiente manera:



- Recuento de Neutrófilo  $<500 / \text{mm}^3$  y plaquetas  $\geq 50,000 / \text{mm}^3$  : reducir la dosis de pemetrexed al 75% de la dosis previa
- Plaquetas  $<50,000 / \text{mm}^3$  sin sangrado : reducir la dosis de pemetrexed al 75% de la dosis previa
- Plaquetas  $<50,000 / \text{mm}^3$  con sangrado : reducir la dosis de pemetrexed al 50% de la dosis previa
- Recurrente grado 3 o 4 mielosupresión después de 2 reducciones de dosis: discontinuar
- Toxicidad no hematológica: retener el tratamiento hasta la recuperación a  $\leq$  grado 2; tras la recuperación, reinicie o interrumpa la terapia de la siguiente manera:
- Toxicidad de grado 3 o 4 (excluyendo mucositis y neurotoxicidad): reducir la dosis de pemetrexed al 75% de la dosis previa
- Grado 3 o 4 diarrea o cualquier diarrea que requiera hospitalización: reduzca la dosis de pemetrexed al 75% de la dosis anterior
- Mucositis de grado 3 o 4: reducir la dosis de pemetrexed al 50% de la dosis previa
- Neurotoxicidad de grado 3 o 4: discontinuar permanentemente
- Neumonitis intersticial: discontinuar permanentemente
- Signos / síntomas de recuerdo de radiación: discontinuar permanentemente
- Toxicidad dermatológica grave o potencialmente mortal: discontinuar de forma permanente

Toxicidad no hematológica recurrente de grado 3 o 4 después de 2 reducciones de dosis: discontinuar de forma permanente

Nuevo grupo etario

Poblaciones especiales: Embarazo

Según los hallazgos en estudios de reproducción animal y en el mecanismo de acción, el pemetrexed puede causar daño fetal si se administra a una hembra embarazada. Las hembras con potencial reproductivo deben usar un anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y durante al menos 6 meses después de la última dosis de pemetrexed. Los machos con parejas femeninas con potencial reproductivo deben usar un anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y durante los 3 meses posteriores a la última dosis de pemetrexed. Pemetrexed puede perjudicar la fertilidad en los hombres.

Lactancia

No se sabe si pemetrexed está presente en la leche materna. Debido al potencial de reacciones adversas graves en el lactante amamantado, no se recomienda la lactancia durante el tratamiento y durante 1 semana después de la última dosis de pemetrexed.

Insuficiencia renal

Pemetrexed se elimina principalmente por los riñones; la disminución de la función renal resulta en una mayor toxicidad. El fabricante no recomienda su uso si  $\text{CrCl} < 45 \text{ mL} / \text{minuto}$ . Tenga cuidado en los pacientes que reciben nefrotoxinas concurrentes; puede dar lugar a un retraso de la depuración de pemetrexed

Nuevas contraindicaciones

Contraindicaciones: Hipersensibilidad severa al pemetrexed o a cualquiera de los demás excipientes que componen la fórmula.

Precauciones y Advertencias: Preocupaciones relacionadas con los efectos adversos:

- Supresión de la médula ósea: el pemetrexed puede causar mielosupresión grave, como anemia, neutropenia, trombocitopenia y / o pancitopenia; es necesario un seguimiento

Acta No. 26 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



frecuente de laboratorio (la mielosupresión suele ser limitante de la dosis). La mielosupresión grave puede requerir transfusión de sangre. Los suplementos de ácido fólico profiláctico y vitamina B 12 son necesarios para reducir la toxicidad hematológica, la neutropenia febril y la infección; iniciar la suplementación 1 semana antes de la primera dosis de pemetrexed y continuar durante 21 días después de la última dosis de pemetrexed (el riesgo de mielosupresión es mayor en los pacientes que no recibieron suplementos vitamínicos). Monitoree los recuentos sanguíneos al comienzo de cada ciclo y según lo indicado clínicamente. La reducción de la dosis en ciclos subsiguientes puede ser necesaria debido a la mielosupresión.

- Reacciones cutáneas: puede producirse toxicidad dermatológica grave y ocasionalmente mortal; El tratamiento previo con dexametasona es necesario para reducir la incidencia y la gravedad de las reacciones cutáneas. En raras ocasiones, se han notificado el síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica. Suspender de forma permanente el pemetrexed por toxicidad dermatológica ampollosa, con ampollas o exfoliante grave y potencialmente mortal.
- Toxicidad gastrointestinal: puede producirse toxicidad gastrointestinal; Los suplementos de ácido fólico profiláctico y vitamina B 12 son necesarios para reducir la toxicidad gastrointestinal. Inicie la suplementación 1 semana antes de la primera dosis de pemetrexed y continúe durante 21 días después de la última dosis de pemetrexed.
- Hipersensibilidad: se ha notificado hipersensibilidad (incluida una reacción alérgica) con pemetrexed.
- Nefrotoxicidad: el pemetrexed puede causar toxicidad renal grave (y potencialmente mortal) (puede producirse toxicidad renal con pemetrexed de agente único o cuando se usa en combinación con otros agentes de quimioterapia). Mida el aclaramiento de creatinina antes de cada dosis y vigile la función renal durante todo el tratamiento. Puede requerir la interrupción de la terapia. Retenga el tratamiento con pemetrexed para el aclaramiento de creatinina  $<45$  mL / minuto.
- Toxicidad pulmonar: se ha observado neumonitis intersticial con el uso; Puede ser grave y / o fatal. Interrumpa la terapia y evalúe de inmediato si hay síntomas pulmonares nuevos o progresivos de inicio agudo (p. Ej., Disnea, tos o fiebre). Si se confirma la neumonitis intersticial, suspenda permanentemente el pemetrexed.
- Memoria de radiación: la memoria de radiación puede ocurrir en pacientes a los que se les administró pemetrexed que recibieron radiación previamente (semanas a años). Monitoree la inflamación o formación de ampollas en áreas de radioterapia previa; suspenda permanentemente el pemetrexed si se confirma la recuperación de la radiación.

Vacuna concomitante contra la fiebre amarilla

Nuevas reacciones adversas:

- Sistema nervioso central: Fatiga (18% a 34%)
- Dermatológico: descamación ( $\leq 14\%$ ), erupción cutánea ( $\leq 14\%$ )
- Gastrointestinal: náuseas (12% a 31%), anorexia (19% a 22%), vómitos (6% a 16%), estomatitis ( $\leq 15\%$ ), diarrea (5% a 13%)
- Hematológica y oncológica: anemia (15% a 19%; grados 3/4: 3% a 5%), neutropenia (6% a 11%; grados 3/4: 3% a 5%)
- Respiratorio: faringitis ( $\leq 15\%$ )
- Cardiovascular: Edema (5%)
- Sistema nervioso central: neuropatía (sensorial: 9%; motor:  $\leq 5\%$ )
- Dermatológico: prurito (7%), alopecia (6%), eritema multiforme ( $\leq 5\%$ )

Acta No. 26 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Gastrointestinal: Mucositis ( $\leq 7\%$ ), estreñimiento (6%), dolor abdominal (1% a  $< 5\%$ )
- Hematológica y oncológica: trombocitopenia (8%; grados 3/4: 2%), neutropenia febril ( $< 5\%$ )
- Hepático: aumento de la alanina aminotransferasa sérica (8% a 10%), aumento de la aspartato aminotransferasa sérica (7% a 8%)
- Hipersensibilidad: reacción de hipersensibilidad ( $< 5\%$ )
- Infección: infección (1% a  $< 5\%$ ), sepsis (1%)
- Oftálmica: conjuntivitis ( $\leq 5\%$ ), aumento de lagrimeo (1% a  $< 5\%$ )
- Varios: Fiebre (8%)
- $< 1\%$ , posterior a la comercialización y / o informes de casos: erupción ampollosa, arritmia cardíaca, colitis, depresión, esofagitis, obstrucción gastrointestinal, anemia hemolítica, neumonitis intersticial, dolor, pancreatitis, embolia pulmonar, fenómeno de retiro de radiación, síndrome de insuficiencia renal, estériles Síndrome de Johnson, arritmia cardíaca supraventricular, síncope, necrólisis epidérmica tóxica, taquicardia ventricular

Nuevas interacciones:

Baricitinib: los inmunosupresores pueden aumentar el efecto inmunosupresor de baricitinib.

Manejo: No se recomienda el uso de baricitinib en combinación con inmunosupresores potentes como la azatioprina o la ciclosporina. Se permite el uso simultáneo con dosis antirreumáticas de metotrexato o fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad no biológica (DMARD, por sus siglas en inglés). Riesgo D: considerar la modificación de la terapia

BCG (intravesical): los inmunosupresores pueden disminuir el efecto terapéutico de BCG (intravesical). Riesgo X: evitar la combinación

BCG (intravesical): los agentes mielosupresores pueden disminuir el efecto terapéutico de BCG (intravesical). Riesgo X: evitar la combinación

Cloranfenicol (oftálmico): puede aumentar el efecto adverso / tóxico de los agentes mielosupresores. Riesgo C: monitorizar la terapia

Clozapine: los agentes mielosupresores pueden aumentar el efecto adverso / tóxico de Clozapine. Específicamente, el riesgo de neutropenia puede aumentar. Riesgo C: monitorizar la terapia

Prueba cutánea de Coccidioides immitis: los inmunosupresores pueden disminuir el efecto diagnóstico de la prueba cutánea de Coccidioides immitis. Riesgo C: monitorizar la terapia

Deferiprona: los agentes mielosupresores pueden aumentar el efecto neutropénico de la deferiprona. Riesgo X: evitar la combinación

Denosumab: puede aumentar el efecto adverso / tóxico de los inmunosupresores. Específicamente, el riesgo de infecciones graves puede aumentar. Riesgo C: monitorizar la terapia

Dipirona: Puede aumentar el efecto adverso / tóxico de los agentes mielosupresores. Específicamente, el riesgo de agranulocitosis y pancitopenia puede aumentar. Riesgo X: evitar la combinación

Echinacea: Puede disminuir el efecto terapéutico de los inmunosupresores. Riesgo D: considerar la modificación de la terapia

Fingolimod: los inmunosupresores pueden aumentar el efecto inmunosupresor de Fingolimod.

Acta No. 26 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





**Manejo:** Evite el uso concomitante de fingolimod y otros inmunosupresores cuando sea posible. Si se combina, vigile de cerca a los pacientes para detectar efectos inmunosupresores aditivos (p. Ej., Infecciones). **Riesgo D:** considerar la modificación de la terapia

**Ibuprofeno:** Puede aumentar la concentración sérica de Pemetrexed. **Manejo:** En pacientes con un aclaramiento de creatinina estimado de 45 a 79 mL / min, evite el ibuprofeno durante 2 días antes, el día y 2 días después de la administración de pemetrexed. Controle el aumento de toxicidades de pemetrexed si se combina. **Riesgo D:** considerar la modificación de la terapia

**Leflunomida:** los inmunosupresores pueden aumentar el efecto adverso / tóxico de la leflunomida. Específicamente, puede aumentar el riesgo de toxicidad hematológica como pancitopenia, agranulocitosis y / o trombocitopenia. **Manejo:** considere no utilizar una dosis de carga de leflunomida en pacientes que reciben otros inmunosupresores. Los pacientes que reciben tanto leflunomida como otro inmunosupresor deben ser monitorizados para la supresión de la médula ósea al menos una vez al mes. **Riesgo D:** considerar la modificación de la terapia

**Lenograstim:** los agentes antineoplásicos pueden disminuir el efecto terapéutico de Lenograstim. **Manejo:** Evite el uso de lenograstim 24 horas antes y hasta 24 horas después de completar la quimioterapia citotóxica mielosupresora. **Riesgo D:** considerar la modificación de la terapia

**Lipegfilgrastim:** los agentes antineoplásicos pueden disminuir el efecto terapéutico de Lipegfilgrastim. **Manejo:** Evite el uso concomitante de lipegfilgrastim y quimioterapia citotóxica mielosupresora. Lipegfilgrastim debe administrarse al menos 24 horas después de completar la quimioterapia citotóxica mielosupresora. **Riesgo D:** considerar la modificación de la terapia

**Natalizumab:** los inmunosupresores pueden aumentar el efecto adverso / tóxico de natalizumab. Específicamente, el riesgo de infección concurrente puede aumentar. **Riesgo X:** evitar la combinación

**Nivolumab:** los inmunosupresores pueden disminuir el efecto terapéutico de Nivolumab. **Riesgo D:** considerar la modificación de la terapia

**Ocrelizumab:** puede aumentar el efecto inmunosupresor de los inmunosupresores. **Riesgo C:** monitorizar la terapia

**Palifermin:** Puede aumentar el efecto adverso / tóxico de los agentes antineoplásicos. Específicamente, la duración y la severidad de la mucositis oral pueden aumentar. **Manejo:** No administrar palifermina dentro de las 24 horas antes, durante la perfusión o dentro de las 24 horas posteriores a la administración de quimioterapia mielotóxica. **Riesgo D:** considerar la modificación de la terapia

**Pidotimod:** los inmunosupresores pueden disminuir el efecto terapéutico de Pidotimod. **Riesgo C:** monitorizar la terapia

**Pimecrolimus:** puede aumentar el efecto adverso / tóxico de los inmunosupresores. **Riesgo X:** evitar la combinación

**Promazina:** puede aumentar el efecto mielosupresor de los agentes mielosupresores. **Riesgo C:** monitorizar la terapia

**Pirimetamina:** puede aumentar el efecto adverso / tóxico de PEMEtrexed. **Riesgo C:** monitorizar la terapia



Roflumilast: puede aumentar el efecto inmunosupresor de los inmunosupresores. Riesgo D: considerar la modificación de la terapia

Sipuleucel-T: los inmunosupresores pueden disminuir el efecto terapéutico de Sipuleucel-T. Riesgo C: monitorizar la terapia

Tacrolimus (tópico): puede aumentar el efecto adverso / tóxico de los inmunosupresores. Riesgo X: evitar la combinación

Teriflunomida: puede aumentar la concentración sérica de los sustratos OAT3. Riesgo C: monitorizar la terapia

Tertomotide: los inmunosupresores pueden disminuir el efecto terapéutico de Tertomotide. Riesgo C: monitorizar la terapia

Tofacitinib: Los inmunosupresores pueden aumentar el efecto inmunosupresor de Tofacitinib. Manejo: se permite el uso concomitante con dosis antirreumáticas de metotrexato o fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad no biológicos (DMARD), y esta advertencia parece centrarse especialmente en inmunosupresores más potentes. Riesgo D: considerar la modificación de la terapia

Tolvaptán: puede aumentar la concentración sérica de los sustratos OAT3. Riesgo D: considerar la modificación de la terapia

Trastuzumab: puede aumentar el efecto neutropénico de los inmunosupresores. Riesgo C: monitorizar la terapia

Vacunas (inactivadas): los inmunosupresores pueden disminuir el efecto terapéutico de las vacunas (inactivadas). Manejo: La eficacia de la vacuna puede ser reducida. Complete todas las vacunas apropiadas para su edad al menos 2 semanas antes de comenzar un inmunosupresor. Si se vacunó durante la terapia inmunosupresora, revacunar al menos 3 meses después de la interrupción del tratamiento inmunosupresor. Riesgo D: considerar la modificación de la terapia

Vacunas (Live): los inmunosupresores pueden aumentar el efecto adverso / tóxico de las vacunas (Live). Los inmunosupresores pueden disminuir el efecto terapéutico de las vacunas (Live). Manejo: Evite el uso de vacunas de organismos vivos con inmunosupresores; Las vacunas vivas atenuadas no deben administrarse durante al menos 3 meses después de los inmunosupresores. Riesgo X: evitar la combinación

**CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.**

### 3.1.9.5. FLUTIFORM® 50 mcg / 5 mcg

Expediente : 20091147  
Radicado : 20191097194  
Fecha : 23/05/2019  
Interesado : Mundipharma Colombia S.A.S.

#### Composición:

Cada activación (dosis) contiene 50 mcg de Propionato de Fluticasona (micronizado) + 5 mcg de Fumarato de Formoterol Dihidratado (micronizado)

Acta No. 26 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Forma farmacéutica: Suspensión para Inhalación.

Indicaciones:

Esta combinación de dosis fija de propionato de fluticasona y fumarato de formoterol es indicada para el tratamiento regular del asma cuando es apropiado el uso de un producto combinado (un corticosteroide inhalado y un agonista  $\beta_2$  de acción prolongada):

- en pacientes no controlados adecuadamente con corticosteroides inhalados y agonistas  $\beta_2$  inhalados de acción corta "según necesidad".
- en pacientes que ya fueron controlados adecuadamente con un corticosteroide inhalado y un agonista  $\beta_2$  de acción prolongada. flutiform® 50 microgramos / 5 microgramos y 125 microgramos / 5 microgramos es indicado para adultos y adolescentes de 12 años o más. flutiform® 250 microgramos / 10 microgramos es indicado solo para adultos.

Contraindicaciones:

Contraindicaciones: hipersensibilidad a cualquiera de los principios activos o a cualquiera de los excipientes. precauciones y advertencias: el tratamiento del asma debe seguir normalmente un programa escalonado, las respuestas de los pacientes deben ser controladas clínicamente y mediante pruebas de función pulmonar. Este medicamento para inhalación no debe utilizarse para tratar los síntomas agudos del asma para los que se necesita un broncodilatador de acción rápida y corta. Se debe aconsejar a los pacientes que tengan siempre su medicamento disponible para ser utilizado para el alivio en caso de ataque de asma agudo. El uso profiláctico de este medicamento para inhalación en asma inducida por ejercicio no ha sido estudiado. Para tal uso, un broncodilatador separado de acción rápida debe ser considerado.

Se les debe recordar a los pacientes que hagan uso de su dosis indicada de mantenimiento de este medicamento para inhalación, aun cuando estén asintomáticos. Los pacientes no deben iniciar el tratamiento con este medicamento para inhalación durante una exacerbación, o si presentan empeoramiento significativo o deterioro agudo del asma.

Durante el tratamiento con este medicamento para inhalación pueden producirse eventos adversos serios relacionados con el asma y exacerbaciones. Se les debe pedir a los pacientes que continúen con el tratamiento pero que acudan a un médico si los síntomas del asma permanecen sin control o si empeoran después del inicio del tratamiento con este medicamento para inhalación.

Este medicamento para inhalación no debe ser utilizado como el primer tratamiento para el asma. Si se necesita el uso creciente de broncodilatadores de acción corta para aliviar el asma, si los broncodilatadores de acción corta se vuelven menos eficaces o ineficaces o si persisten los síntomas del asma, el paciente debe ser examinado por su médico lo antes posible ya que cualquiera de ellos puede indicar un deterioro del control del asma y tal vez sea necesario cambiar su tratamiento.

El deterioro repentino y progresivo del control del asma es potencialmente un riesgo para la vida y el paciente debe someterse a una evaluación médica urgente. Debería considerarse la posibilidad de aumentar la terapia con corticosteroides. El paciente también debe ser examinado por un médico cuando la dosis actual de este medicamento para inhalación no ha proporcionado un control adecuado del asma. Se deben considerar otras terapias con corticosteroides. Una vez que los síntomas del asma estén controlados, puede considerarse la posibilidad de reducir gradualmente la dosis de este medicamento para inhalación. Es

Acta No. 26 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



importante la revisión periódica de los pacientes en la fase de disminución de la dosis. Debe ser usada la dosis mínima efectiva de este medicamento para inhalación. El tratamiento con este medicamento para inhalación no debe interrumpirse de manera brusca en pacientes con asma debido al riesgo de exacerbación.

El tratamiento debe ir disminuyéndose bajo la supervisión de un médico. La exacerbación de los síntomas clínicos del asma puede deberse a una infección bacteriana aguda del tracto respiratorio y es posible que el tratamiento necesite antibióticos apropiados, el aumento de los corticosteroides inhalados y un curso corto de corticosteroides orales. Un broncodilatador inhalado de acción rápida debe ser utilizado como medicación de rescate. Al igual que con todos los medicamentos inhalados que contienen corticosteroides, este medicamento para inhalación se debe administrar con precaución en pacientes con tuberculosis pulmonar, tuberculosis latente o pacientes con infecciones fúngicas, virales o de otro tipo de las vías aéreas. Cualquier tipo de infección siempre debe ser tratada adecuadamente si se hace uso de este medicamento para inhalación.

Este medicamento para inhalación debe utilizarse con precaución en pacientes con tirotoxicosis, feocromocitoma, diabetes mellitus, hipopotasemia no corregida o en pacientes predispuestos a bajos niveles de potasio sérico, la miocardiopatía hipertrófica obstructiva, estenosis aórtica subvalvular idiopática, hipertensión severa, aneurisma u otros trastornos cardiovasculares severos, tales como enfermedad isquémica cardíaca, arritmias cardíacas o insuficiencia cardíaca severa.

La hipopotasemia potencialmente grave puede ser consecuencia de las altas dosis de agonistas  $\beta_2$ . El tratamiento concomitante de agonistas  $\beta_2$  con fármacos que pueden inducir hipopotasemia o potenciar un efecto hipopotasémico como por ejemplo, derivados de la xantina, esteroides y diuréticos, pueden agregar un posible efecto hipopotasémico de los agonistas  $\beta_2$ . Se recomienda especial precaución en el asma inestable con un uso variable de broncodilatadores de rescate, en el asma severo agudo ya que el riesgo asociado puede aumentar por hipoxia y en otras condiciones, cuando aumenta la probabilidad de efectos adversos de hipopotasemia.

Se recomienda controlar los niveles de potasio sérico durante estas circunstancias. Se deberá tener precaución al tratar a pacientes con intervalo qtc prolongado. El formoterol en sí puede inducir la prolongación del intervalo qtc. Como para todos los  $\beta_2$  agonistas, se deben considerar los controles adicionales de glucosa en pacientes diabéticos. Se debe tener cuidado cuando los pacientes pasan a hacer uso de la terapia con este medicamento para inhalación, sobre todo si hay alguna razón para suponer que la función suprarrenal está alterada a causa de un tratamiento previo con esteroides sistémicos. Al igual que con otras terapias de inhalación, pueden producirse broncoespasmos paradójicos con un aumento inmediato de las sibilancias y falta de aliento después de la dosificación. El broncoespasmo paradójico responde a un broncodilatador inhalado de acción rápida, y debe tratarse de inmediato.

Este medicamento para inhalación debe interrumpirse inmediatamente, se debe evaluar al paciente y debe comenzar una terapia alternativa en caso de ser necesario. Pueden aparecer efectos sistémicos con cualquier corticosteroide inhalado, particularmente a dosis elevadas prescritas durante largos periodos.

Es menos probable que estos efectos ocurran con los corticosteroides orales. Los posibles efectos sistémicos incluyen síndrome de cushing, rasgos cushingoides, supresión suprarrenal, retraso del crecimiento en niños y adolescentes, disminución de la densidad mineral ósea, cataratas, glaucoma y más raramente, una serie de efectos psicológicos o de comportamiento, tales como hiperactividad psicomotora, trastornos del sueño, ansiedad, depresión o agresividad (especialmente en niños).

Acta No. 26 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Es importante, por lo tanto, que el paciente sea examinado periódicamente y que la dosis de corticosteroides inhalados sea reducida a la dosis más baja con la que se mantenga un control eficaz del asma. El tratamiento prolongado en pacientes con dosis altas de corticosteroides inhalados puede causar supresión suprarrenal y crisis suprarrenal aguda. Los niños y adolescentes <16 años que reciben dosis altas de propionato de fluticasona (habitualmente = 1000 microgramos / día) pueden estar en riesgo particular. También se han descrito casos muy raros de supresión suprarrenal y crisis suprarrenal aguda con dosis de propionato de fluticasona entre 500 y menos de 1000 microgramos. Las situaciones que potencialmente podrían desencadenar una crisis suprarrenal aguda incluyen trauma, cirugía, infección o cualquier reducción rápida de la dosis. Los síntomas que aparecen son habitualmente vagos y pueden incluir anorexia, dolor abdominal, pérdida de peso, cansancio, dolor de cabeza, náuseas, vómitos, hipotensión, disminución del nivel de consciencia, hipoglucemia y convulsiones.

Se debe considerar el tratamiento adicional con corticosteroides sistémicos durante períodos de estrés o cirugía electiva. Los beneficios de la terapia inhalada con propionato de fluticasona deben reducir al mínimo la necesidad de esteroides orales, pero los pacientes que son transferidos de esteroides orales pueden permanecer en riesgo de alteración de la reserva suprarrenal durante un tiempo considerable. Los pacientes que necesitaron terapia de altas dosis de corticosteroides de emergencia en el pasado también pueden estar en riesgo. Esta posibilidad de alteración residual deberá siempre tenerse en cuenta en situaciones de emergencia y electivas que probablemente produzcan estrés, y debe considerarse el tratamiento con corticosteroides apropiados.

El grado de insuficiencia suprarrenal puede ser que necesite el asesoramiento de especialistas antes de los procedimientos electivos. En situaciones de posible deterioro de la función suprarrenal, la función del eje hipotalámico pituitario adrenocortical (hpa) debe ser monitoreada regularmente. Existe un mayor riesgo de efectos colaterales sistémicos cuando se combina el propionato de fluticasona con inhibidores potentes del cyp3a4. El paciente debe ser consciente de que esta inhalación combinada de dosis fija es una terapia profiláctica y como tal tiene que ser utilizada con regularidad incluso en períodos asintomáticos para obtener el máximo beneficio. El uso de una cámara inhaladora puede conducir a un posible aumento de la deposición pulmonar y un aumento potencial de absorción sistémica y efectos adversos sistémicos.

Como las fracciones de fluticasona y formoterol que llegan a la circulación sistémica se eliminan principalmente por medio del metabolismo hepático, se puede esperar un aumento de la exposición en pacientes con insuficiencia hepática severa. Se debe informar a los pacientes que este medicamento para inhalación contiene una pequeña cantidad de etanol (aproximadamente 1,00 mg por pulsación), sin embargo esta cantidad de etanol es insignificante y no representa riesgo para los pacientes. El uso de agentes beta 2 inhalados de acción prolongada esta asociado al incremento de mortalidad en pacientes asmáticos.

Advertencias y precauciones: aumento del riesgo de exacerbaciones severas y de muerte, relacionado con su consumo, como monoterapia en el tratamiento del asma. El uso de un laba solo, sin el uso de un medicamento para el control del asma a largo plazo, tal como un corticosteroide inhalado, está contraindicado en el tratamiento del asma.

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

- Modificación de dosificación
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de interacciones
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto Versión SmPC - CCDS fluticasona/formoterol 08-Abr-2019, V4

Acta No. 26 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Información para Prescribir Versión SmPC - CCDS fluticasona/formoterol 08-Abr-2019, V4

Nueva dosificación

Posología y modo de uso

Posología

Para uso por inhalación.

Los pacientes deben recibir capacitación para el uso del inhalador y su asma debe ser controlada regularmente por un médico, para que la dosis de Flutiform® por inhalación que están recibiendo siga siendo la dosis óptima y solamente sea modificada por consejo médico. La dosis debe ajustarse a la dosis mínima con la cual se mantenga un control efectivo de los síntomas.

Una vez que se logra controlar el asma con la dosis más baja de Flutiform® por inhalación administrado dos veces al día, es necesario revisar el tratamiento y considerar si los pacientes deben ser tratados con un solo corticosteroide inhalado. Como principio general, la dosis debe ajustarse a la dosis más baja con la que se mantenga un control eficaz de los síntomas. Es extremadamente importante la revisión periódica de los pacientes en la fase de disminución de la dosis.

No existen datos disponibles para el uso de Flutiform® por inhalación en pacientes con EPOC. Flutiform® por inhalación no debe ser utilizado en pacientes con EPOC.

Los pacientes deben recibir la dosis de Flutiform® por inhalación que contenga la dosis de propionato de fluticasona adecuada a la gravedad de su enfermedad. Nota: La dosis de Flutiform® 50 microgramos / 5 microgramos no es adecuada para adultos y adolescentes con asma severa. Los médicos deben ser conscientes de que, en los pacientes con asma, el propionato de fluticasona es tan eficaz como algunos otros esteroides inhalados cuando se administra aproximadamente la mitad de la dosis total diaria (en microgramos). En caso de que un paciente en particular necesite dosis fuera de los regímenes de dosis recomendados, se le deben prescribir las dosis adecuadas de  $\beta$ 2 agonistas y del corticosteroide inhalado en inhaladores separados, o las dosis apropiadas de corticosteroide inhalado solo.

Flutiform® para inhalación se administra mediante un inhalador presionando el dosificador presurizado y respirando la dosis medida (pMDI), que también contiene un indicador de dosis integrado. Cada inhalador proporcionará al menos 120 activaciones (60 dosis).

Sólo para Flutiform® para inhalación 50 mcg/5 mcg

Dosis recomendada para adultos, adolescentes y niños de 5 años en adelante:

Flutiform® para inhalación 50 microgramos / 5 microgramos - dos inhalaciones dos veces por día normalmente administradas por la mañana y por la tarde.

Si el asma del paciente permanece poco controlada, la dosis diaria total de los corticosteroides inhalados se puede aumentar mediante la administración de una dosis mayor de esta combinación de productos - es decir Flutiform® para inhalación 125 microgramos / 5 microgramos - dos inhalaciones (activaciones) dos veces al día.

Sólo para adultos:

La dosis diaria total se puede aumentar más si el asma sigue estando mal controlado mediante la administración de la dosis más alta de este producto combinado - es decir



Flutiform® para inhalación 250 microgramos/10 microgramos - dos inhalaciones dos veces por día. La concentración más alta está destinada sólo para el uso en adultos.

Niños menores de 5 años: No hay experiencia clínica en niños menores de 4 años. Se dispone de datos limitados en niños de 4 a 5 años de edad. No se recomienda el uso por inhalación presurizada de Flutiform® en ninguna concentración en niños menores de 5 años de edad.

Sólo para Flutiform® para inhalación 125 mcg/5 mcg

Dosis recomendada para adultos y adolescentes de 12 años o más:

Flutiform® 125 mcg/5 mcg para inhalación - dos inhalaciones dos veces por día normalmente administradas por la mañana y por la tarde.

Los pacientes pueden ser transferidos a la concentración más baja de esta combinación de productos - es decir Flutiform® 50 mcg/5 mcg para inhalación - si su asma se controla adecuadamente. La dosis de un paciente debe ajustarse a la dosis mínima con la que se mantenga un control eficaz de los síntomas.

Sólo para adultos:

La dosis diaria total se puede aumentar más si el asma sigue estando mal controlado mediante la administración de la dosis más alta de este producto combinado - es decir Flutiform® para inhalación 250 microgramos/10 microgramos - dos inhalaciones dos veces por día. La concentración más alta está destinada sólo para el uso en adultos, no debe utilizarse en adolescentes a partir de los 12 años.

Niños menores de 12 años:

No existen datos disponibles para esta concentración de Flutiform® para inhalación en niños. La experiencia en niños menores de 12 años de edad es limitada.

Sólo para Flutiform® para inhalación 250mcg/10 mcg

Dosis recomendada para adultos:

Flutiform® 250 mcg/10 mcg para inhalación - dos inhalaciones dos veces por día normalmente administradas por la mañana y por la tarde.

Los pacientes pueden ser transferidos a la concentración más baja de esta combinación de productos - es decir Flutiform® 125 mcg/5 mcg para inhalación o en última instancia Flutiform® 50 mcg/5 mcg para inhalación - si su asma se controla adecuadamente. La dosis de un paciente debe ajustarse a la dosis mínima con la que se mantenga un control eficaz de los síntomas.

Adolescentes menores de 18 años y niños:

No existen datos disponibles para esta concentración de Flutiform® para inhalación en niños o adolescentes. La experiencia en niños es limitada.

Flutiform® 250 mcg/10 mcg para inhalación no se debe utilizar en los adolescentes. Sin embargo, existen menores concentraciones disponibles - es decir, 50 mcg/5 mcg o 125 mcg/5 mcg - que se pueden usar en los adolescentes.

Flutiform® inhalador - todas las concentraciones



#### Grupos especiales de pacientes:

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

No existen datos disponibles para el uso de Flutiform® para inhalación en pacientes con insuficiencia hepática o renal (ver sección FARMACOCINÉTICA). Estos pacientes deben ser periódicamente monitoreados por un médico para asegurarse de ajustar a la dosis mínima con la que se mantenga un control eficaz de los síntomas. Como las fracciones de fluticasona y formoterol que llegan a la circulación sistémica se eliminan principalmente por el metabolismo hepático, en los pacientes con insuficiencia hepática grave se puede esperar un aumento de la exposición.

#### Información general:

Los corticosteroides inhalados solos son la primera línea de tratamiento para la mayoría de los pacientes. Flutiform® para inhalación no está destinado para el tratamiento inicial del asma leve. Para los pacientes con asma severa debe establecerse el tratamiento con corticosteroides inhalados antes de recetar un producto combinado de dosis fija.

Los pacientes deben ser conscientes de que Flutiform® para inhalación debe ser usado diariamente para obtener el máximo beneficio, incluso en períodos asintomáticos.

Los pacientes que utilizan Flutiform® para inhalación no deben usar  $\beta_2$  agonistas de acción prolongada adicionales por ningún motivo. Si en el período comprendido entre las dosis surgen síntomas de asma, deben tomarse agonistas  $\beta_2$  inhalados de acción corta para lograr un alivio inmediato.

Para los pacientes que actualmente están recibiendo terapias con dosis medianas a altas de corticosteroides inhalados, y cuya severidad de la enfermedad justifica claramente el tratamiento con dos terapias de mantenimiento, la dosis inicial recomendada es de dos inhalaciones dos veces por día de Flutiform® para inhalación 125 microgramos / 5 microgramos.

El uso de una cámara inhaladora con Flutiform® es recomendada para inhalación en pacientes que tienen dificultades para sincronizar la activación del aerosol con la inspiración. Se debe instruir a los pacientes para el uso y cuidado adecuados de su inhalador y la cámara inhaladora y su técnica debe ser controlada para asegurar la administración óptima del fármaco inhalado en los pulmones.

El reajuste a la dosis efectiva más baja debe realizarse siempre después de la incorporación de la cámara inhaladora.

#### Nuevas precauciones o advertencias

El tratamiento del asma debe seguir normalmente un programa escalonado, las respuestas de los pacientes deben ser controladas clínicamente y mediante pruebas de función pulmonar. Flutiform® para inhalación no debe utilizarse para tratar los síntomas agudos del asma para los que se necesita un broncodilatador de acción rápida y corta. Se debe aconsejar a los pacientes que tengan siempre su medicamento disponible para ser utilizado para el alivio en caso de ataque de asma agudo.

El uso profiláctico de Flutiform® para inhalación en asma inducida por ejercicio no ha sido estudiado. Para tal uso, un broncodilatador separado de acción rápida debe ser considerado. Se les debe recordar a los pacientes que hagan uso de su dosis indicada de mantenimiento de Flutiform® para inhalación, aun cuando estén asintomáticos. Los pacientes no deben





iniciar el tratamiento con Flutiform® para inhalación durante una exacerbación, o si presentan empeoramiento significativo o deterioro agudo del asma.

Durante el tratamiento con Flutiform® para inhalación pueden producirse eventos adversos serios relacionados con el asma y exacerbaciones. Se les debe pedir a los pacientes que continúen con el tratamiento pero que acudan a un médico si los síntomas del asma permanecen sin control o si empeoran después del inicio del tratamiento con Flutiform® para inhalación.

Flutiform® para inhalación no debe ser utilizado como el primer tratamiento para el asma.

Si se necesita el uso creciente de broncodilatadores de acción corta para aliviar el asma, si los broncodilatadores de acción corta se vuelven menos eficaces o ineficaces o si persisten los síntomas del asma, el paciente debe ser examinado por su médico lo antes posible ya que cualquiera de ellos puede indicar un deterioro del control del asma y tal vez sea necesario cambiar su tratamiento.

El deterioro repentino y progresivo del control del asma es potencialmente un riesgo para la vida y el paciente debe someterse a una evaluación médica urgente. Debería considerarse la posibilidad de aumentar la terapia con corticosteroides. El paciente también debe ser examinado por un médico cuando la dosis actual de Flutiform® para inhalación no ha proporcionado un control adecuado del asma. Se deben considerar otras terapias con corticosteroides.

Una vez que los síntomas del asma estén controlados, puede considerarse la posibilidad de reducir gradualmente la dosis de Flutiform® para inhalación. Es importante la revisión periódica de los pacientes en la fase de disminución de la dosis. Debe ser usada la dosis mínima efectiva de Flutiform® para inhalación (ver sección POSOLOGÍA y MODO DE USO). El tratamiento con Flutiform® para inhalación no debe interrumpirse de manera brusca en pacientes con asma debido al riesgo de exacerbación.

El tratamiento debe ir disminuyéndose bajo la supervisión de un médico.

La exacerbación de los síntomas clínicos del asma puede deberse a una infección bacteriana aguda del tracto respiratorio y es posible que el tratamiento necesite antibióticos apropiados, el aumento de los corticosteroides inhalados y un curso corto de corticosteroides orales. Un broncodilatador inhalado de acción rápida debe ser utilizado como medicación de rescate. Al igual que con todos los medicamentos inhalados que contienen corticosteroides, Flutiform® para inhalación se debe administrar con precaución en pacientes con tuberculosis pulmonar, tuberculosis latente o pacientes con infecciones fúngicas, virales o de otro tipo de las vías aéreas.

Cualquier tipo de infección siempre debe ser tratada adecuadamente si se hace uso de Flutiform® para inhalación. Flutiform® para inhalación debe utilizarse con precaución en pacientes con tirotoxicosis, feocromocitoma, diabetes mellitus, hipopotasemia no corregida o en pacientes predispuestos a bajos niveles de potasio sérico, la miocardiopatía hipertrófica obstructiva, estenosis aórtica subvalvular idiopática, hipertensión severa, aneurisma u otros trastornos cardiovasculares severos, tales como enfermedad isquémica cardíaca, arritmias cardíacas o insuficiencia cardíaca severa.

La hipopotasemia potencialmente grave puede ser consecuencia de las altas dosis de agonistas  $\beta_2$ . El tratamiento concomitante de agonistas  $\beta_2$  con fármacos que pueden inducir hipopotasemia o potenciar un efecto hipopotasémico como, por ejemplo, derivados de la xantina, esteroides y diuréticos, pueden agregar un posible efecto hipopotasémico de los agonistas  $\beta_2$ . Se recomienda especial precaución en el asma inestable con un uso variable de broncodilatadores de rescate, en el asma severo agudo ya que el riesgo asociado puede aumentar por hipoxia y en otras condiciones, cuando aumenta la probabilidad de efectos

Acta No. 26 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



adversos de hipopotasemia. Se recomienda controlar los niveles de potasio sérico durante estas circunstancias.

Se deberá tener precaución al tratar a pacientes con intervalo QTc prolongado. El formoterol en sí puede inducir la prolongación del intervalo QTc.

Como para todos los  $\beta_2$  agonistas, se deben considerar los controles adicionales de glucosa en pacientes diabéticos.

Se debe tener cuidado cuando los pacientes pasan a hacer uso de la terapia con Flutiform® para inhalación, sobre todo si hay alguna razón para suponer que la función suprarrenal está alterada a causa de un tratamiento previo con esteroides sistémicos.

Al igual que con otras terapias de inhalación, pueden producirse broncoespasmos paradójicos con un aumento inmediato de las sibilancias y falta de aliento después de la dosificación. El broncoespasmo paradójico responde a un broncodilatador inhalado de acción rápida, y debe tratarse de inmediato. Flutiform® para inhalación debe interrumpirse inmediatamente, se debe evaluar al paciente y debe comenzar una terapia alternativa en caso de ser necesario.

Pueden aparecer efectos sistémicos con cualquier corticosteroide inhalado, particularmente a dosis elevadas prescritas durante largos periodos. Es menos probable que estos efectos ocurran con los corticosteroides orales. Los posibles efectos sistémicos incluyen síndrome de Cushing, rasgos cushingoides, supresión suprarrenal, retraso del crecimiento en niños y adolescentes, disminución de la densidad mineral ósea, cataratas, glaucoma y más raramente, una serie de efectos psicológicos o de comportamiento, tales como hiperactividad psicomotora, trastornos del sueño, ansiedad, depresión o agresividad (especialmente en niños). Es importante, por lo tanto, que el paciente sea examinado periódicamente y que la dosis de corticosteroides inhalados sea reducida a la dosis más baja con la que se mantenga un control eficaz del asma. El tratamiento prolongado en pacientes con dosis altas de corticosteroides inhalados puede causar supresión suprarrenal y crisis suprarrenal aguda. Los niños y adolescentes <16 años que reciben dosis altas de propionato de fluticasona (habitualmente  $\geq 1000$  microgramos / día) pueden estar en riesgo particular. También se han descritos casos muy raros de supresión suprarrenal y crisis suprarrenal aguda con dosis de propionato de fluticasona entre 500 y menos de 1000 microgramos. Las situaciones que potencialmente podrían desencadenar una crisis suprarrenal aguda incluyen trauma, cirugía, infección o cualquier reducción rápida de la dosis. Los síntomas que aparecen son habitualmente vagos y pueden incluir anorexia, dolor abdominal, pérdida de peso, cansancio, dolor de cabeza, náuseas, vómitos, hipotensión, disminución del nivel de consciencia, hipoglucemia y convulsiones. Se debe considerar el tratamiento adicional con corticosteroides sistémicos durante periodos de estrés o cirugía electiva.

Los beneficios de la terapia inhalada con propionato de fluticasona deben reducir al mínimo la necesidad de esteroides orales, pero los pacientes que son transferidos de esteroides orales pueden permanecer en riesgo de alteración de la reserva suprarrenal durante un tiempo considerable. Los pacientes que necesitaron terapia de altas dosis de corticosteroides de emergencia en el pasado también pueden estar en riesgo. Esta posibilidad de alteración residual deberá siempre tenerse en cuenta en situaciones de emergencia y electivas que probablemente produzcan estrés, y debe considerarse el tratamiento con corticosteroides apropiados. El grado de insuficiencia suprarrenal puede ser que necesite el asesoramiento de especialistas antes de los procedimientos electivos. En situaciones de posible deterioro de la función suprarrenal, la función del eje hipotalámico pituitario adrenocortical (HPA) debe ser monitoreada regularmente.

Existe un mayor riesgo de efectos colaterales sistémicos cuando se combina el propionato de fluticasona con inhibidores potentes del CYP3A4



El paciente debe ser consciente de que esta inhalación combinada de dosis fija es una terapia profiláctica y como tal tiene que ser utilizada con regularidad incluso en períodos asintomáticos para obtener el máximo beneficio.

El uso de una cámara inhaladora puede conducir a un posible aumento de la deposición pulmonar y un aumento potencial de absorción sistémica y efectos adversos sistémicos. Como las fracciones de fluticasona y formoterol que llegan a la circulación sistémica se eliminan principalmente por medio del metabolismo hepático, se puede esperar un aumento de la exposición en pacientes con insuficiencia hepática severa.

Se debe informar a los pacientes que Flutiform® para inhalación contiene una pequeña cantidad de etanol (aproximadamente 1,00 mg por pulsación), sin embargo, esta cantidad de etanol es insignificante y no representa riesgo para los pacientes.

El uso de agentes  $\beta$  2 inhalados de acción prolongada está asociado al incremento de mortalidad en pacientes asmáticos.

Los agonistas  $\beta$ 2-adrenérgicos de acción prolongada (ABAP), como el formoterol, uno de los ingredientes activos en FLUTIFORM, aumenta el riesgo de muerte relacionada con el asma. Los datos de un gran estudio controlado con placebo de los EE.UU comparó la seguridad de otro agonista  $\beta$ 2-adrenérgicos de acción prolongada (salmeterol) o placebo añadido al tratamiento habitual del asma mostraron un aumento en las muertes relacionadas con el asma en los pacientes que recibieron salmeterol. Esta constatación con salmeterol se considera un efecto de la clase de los ABAP, incluyendo formoterol. Los datos actualmente disponibles no son suficientes para determinar si el uso concurrente de corticosteroides inhalados u otros medicamentos de control del asma a largo plazo mitiga el aumento de riesgo de muerte relacionada con el asma de ABAP. Los datos disponibles de ensayos clínicos controlados sugieren que los ABAP incrementan el riesgo de hospitalización relacionada con el asma en pacientes pediátricos y adolescentes.

Aumento del riesgo de exacerbaciones severas y de muerte, relacionado con su consumo, como monoterapia en el tratamiento del asma.

El uso de un LABA solo, sin el uso de un medicamento para el control del asma a largo plazo, tal como un corticosteroide inhalado, está contraindicado en el tratamiento del asma.

El uso sistémico y tópico de corticosteroides puede producir alteraciones visuales. Si un Paciente presenta síntomas como visión borrosa u otras alteraciones visuales, debe consultar con un oftalmólogo, para evaluar la presencia de cataratas, glaucoma o enfermedades raras como Coriorretinopatía Serosa Central (CRSC).

#### Población pediátrica

Se recomienda controlar regularmente la altura de los niños que reciben tratamiento prolongado con corticosteroides inhalados. Si se ralentiza el crecimiento, se debe revisar la terapia con el objetivo de reducir la dosis de corticosteroides inhalados, si es posible, a la dosis más baja a la que se mantiene un control efectivo del asma. Además, se debe considerar la posibilidad de remitir al paciente a un especialista en respiración pediátrica.

Los posibles efectos sistémicos informados para los componentes individuales de Flutiform® incluyen el síndrome de Cushing, las características de Cushingoid, la supresión suprarrenal y el retraso del crecimiento en niños y adolescentes. Los niños también pueden experimentar ansiedad, trastornos del sueño y cambios de comportamiento, como hiperactividad e irritabilidad.

Para uso por inhalación.



Se dispone de datos limitados en niños menores de 5 años. No se recomienda el uso de Flutiform® en niños menores de 5 años de edad.

#### Nuevas interacciones

No se han realizado estudios formales de interacción de Flutiform® para inhalación con otros fármacos. Flutiform® para inhalación contiene cromoglicato de sodio en niveles no farmacológicos. Los pacientes no deben interrumpir ningún fármaco que contenga cromoglicato.

El propionato de fluticasona, un componente individual de Flutiform® para inhalación, es un sustrato de CYP3A4. Los efectos de la administración concomitante a corto plazo de inhibidores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, ritonavir, atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazol, nelfinavir, saquinavir, ketoconazol, telitromicina, cobicistatina), junto con Flutiform® para inhalación es de menor relevancia clínica, pero deben adoptarse precauciones en el tratamiento a largo plazo y en lo posible debe evitarse la administración conjunta con esos fármacos.

Es esperado que aumente el riesgo de efectos secundarios sistémicos. La combinación debe evitarse a menos que el beneficio supere el aumento del riesgo de efectos secundarios sistémicos de los corticosteroides, en cuyo caso los pacientes deben ser monitoreados para detectar efectos secundarios sistémicos de los corticosteroides.

Particularmente, la medicación concomitante de ritonavir debe evitarse a menos que el beneficio supere el aumento del riesgo de efectos colaterales de glucocorticoides sistémicos. Falta información acerca de esta interacción de propionato de fluticasona. Se han notificado casos de síndrome de Cushing y supresión suprarrenal.

Los cambios en el ECG y / o la hipopotasemia que pueden resultar de la administración de diuréticos ahorradores de potasio (como los diuréticos de asa o tiazidas) pueden ser sumamente agravados por los agonistas  $\beta$ , especialmente cuando se supera la dosis recomendada del agonista  $\beta$ . Aunque el significado clínico de estos efectos no se conoce, se recomienda precaución en la administración conjunta de un agonista  $\beta$  con diuréticos ahorradores de potasio.

Los derivados de xantina y glucocorticosteroides pueden añadirse a un posible efecto hipopotasémico de los agonistas  $\beta$ .

Además, la L-dopa, L-tiroxina, la oxitocina y el alcohol pueden reducir la tolerancia cardíaca a los simpaticomiméticos  $\beta_2$ .

El tratamiento concomitante con inhibidores de la monoaminoxidasa, incluidos los agentes con propiedades similares como la furazolidona y procarbazona, pueden provocar reacciones hipertensivas.

Existe un riesgo elevado de arritmias en pacientes que reciben anestesia concomitante con hidrocarburos halogenados.

El uso concomitante de otros fármacos  $\beta$  adrenérgicos puede tener un efecto potencialmente aditivo.

La hipopotasemia puede aumentar el riesgo de arritmias en pacientes que son tratados con glucósidos digitálicos. El fumarato de formoterol, al igual que con otros agonistas  $\beta_2$ , se debe administrar con extrema precaución a pacientes que están siendo tratados con antidepresivos tricíclicos o inhibidores de la monoaminoxidasa, y durante las dos semanas siguientes después de la interrupción, o de otros fármacos que prolonguen el intervalo QTc, tales como

Acta No. 26 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



antipsicóticos (incluyendo fenotiazinas), quinidina, disopiramida, procainamida y antihistamínicos. Los fármacos que se sabe que prolongan el intervalo QTc pueden aumentar el riesgo de arritmias ventriculares.

Si los fármacos adicionales adrenérgicos se van a administrar por cualquier vía, deben usarse con precaución, porque pueden potenciarse los efectos simpáticos farmacológicamente predecibles de formoterol.

Los antagonistas de los receptores beta-adrenérgicos (bloqueadores  $\beta$ ) y fumarato de formoterol pueden inhibir el efecto de los mismos cuando se administran conjuntamente. Los betabloqueantes también pueden producir broncoespasmo severo en pacientes asmáticos. Por lo tanto, los pacientes con asma no deberían ser tratados con bloqueadores  $\beta$  y esto incluye bloqueadores  $\beta$  utilizados como gotas para los ojos para el tratamiento de glaucoma. Sin embargo, en ciertas circunstancias, por ejemplo, como profilaxis después de infarto de miocardio, es posible que no haya alternativas aceptables para el uso de bloqueadores  $\beta$  en pacientes con asma. En este contexto, podrían considerarse los bloqueadores cardioselectivos  $\beta$ , aunque se deben administrar con precaución.

#### Nuevas reacciones adversas

Las reacciones adversas que se han asociado con Flutiform® para inhalación durante el desarrollo clínico se muestran en la tabla que figura a continuación, enumeradas por el sistema de clasificación de órganos. Las siguientes categorías de frecuencia constituyen la base para la clasificación de las reacciones adversas como: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  y  $<1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1,000$  y  $<1/100$ ), raras ( $\geq 1/10,000$  y  $<1/1,000$ ), muy raras ( $<1/10,000$ ) y frecuencia no conocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden de gravedad decreciente.

Sistema de clasificación de órganos	Eventos Adversos	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Candidiasis oral Sinusitis aguda	Raro
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hiperglucemia	Poco frecuente
Trastornos psiquiátricos	Sueños anormales Agitación Insomnio	Raro
	Hiperactividad psicomotora, ansiedad, depresión, agresividad, cambios de comportamiento (principalmente en niños)	No se conoce
Trastornos del Sistema Nervioso	Dolor de cabeza Temblor Mareo Disgeusia	Poco frecuente
Trastornos auditivos y laberínticos	Vértigo	Raro
Trastornos cardíacos	Palpitaciones Extrasístoles ventriculares	Poco frecuente
	Angina de pecho Taquicardia	Raro
Trastornos vasculares	Hipertensión	Raro
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Exacerbación del asma Afonía Irritación de la garganta	Poco frecuente
	Disnea	Raro

Acta No. 26 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Sistema de clasificación de órganos	Eventos Adversos	Frecuencia
	Tos	
Trastornos gastrointestinales	Sequedad en la boca	Poco frecuente
	Diarrea Dispepsia	Raro
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción	Raro
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Espasmos musculares	Raro
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración	Edema periférico	Poco frecuente
	Astenia	Raro

Al igual que con otros tratamientos por inhalación, puede presentarse broncoespasmo paradójico con un aumento inmediato de las sibilancias y falta de aliento después de la administración. El broncoespasmo paradójico responde a un broncodilatador inhalado de acción rápida, y debe tratarse de inmediato. Flutiform® para inhalación debe interrumpirse inmediatamente, se debe evaluar al paciente y comenzar una terapia alternativa en caso de ser necesario.

Ya que Flutiform® para inhalación contiene propionato de fluticasona y fumarato de formoterol, puede presentarse el mismo patrón de efectos indeseables como el que se ha informado para estas sustancias. Los siguientes efectos adversos se asocian con propionato de fluticasona y fumarato de formoterol, pero no se han visto durante el desarrollo clínico de Flutiform® para inhalación.

#### Población Pediátrica

Los posibles efectos sistémicos informados para los componentes individuales de Flutiform® incluyen el síndrome de Cushing, las características de Cushingoid, la supresión suprarrenal y el retraso del crecimiento en niños y adolescentes. Los niños también pueden experimentar ansiedad, trastornos del sueño y cambios de comportamiento, como hiperactividad e irritabilidad. Los estudios realizados con Flutiform® demostraron un perfil de seguridad y tolerabilidad similar al de la monoterapia con fluticasona en niños de 5 a 11 años y fluticasona / salmeterol en niños de 4 a 12 años. El tratamiento a largo plazo con Flutiform® durante 6 meses en niños no mostró ningún indicio de retraso del crecimiento o supresión suprarrenal. Otro estudio farmacodinámico realizado en niños de 5 a 11 años de edad mostró un efecto similar en la tasa de crecimiento de la pierna más baja según lo medido por la knemometría después del tratamiento con Flutiform® en comparación con la monoterapia con fluticasona durante 2 semanas.

Propionato de fluticasona: reacciones de hipersensibilidad como urticaria, prurito, angioedema, (principalmente facial y orofaríngeo), reacciones anafilácticas. Pueden presentarse efectos sistémicos de los corticosteroides inhalados, especialmente en dosis elevadas prescritas durante periodos prolongados. Estos pueden incluir el síndrome de Cushing, rasgos cushingoides, supresión suprarrenal, retraso del crecimiento en niños y adolescentes, disminución de la densidad mineral ósea, cataratas y glaucoma, trastornos del sueño, contusión, atrofia de la piel y susceptibilidad a las infecciones. La capacidad de adaptarse al estrés podría verse afectada. Sin embargo, es menos probable que ocurran los efectos sistémicos descritos con los corticosteroides inhalados que con los corticosteroides orales. El tratamiento prolongado con dosis altas de corticosteroides inhalados puede causar supresión suprarrenal clínicamente significativa y crisis suprarrenal aguda. La administración adicional de corticosteroides sistémicos puede ser necesaria durante periodos de estrés (trauma, cirugía, infección).

Acta No. 26 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Fumarato de formoterol: Reacciones de hipersensibilidad (incluyendo hipotensión, urticaria, edema, angioneurótico, prurito, exantema), prolongación del intervalo QTc, hipopotasemia, náuseas, mialgia, aumento de los niveles de lactato en sangre. El tratamiento con  $\beta_2$  agonistas tal como formoterol puede dar como resultado un aumento en los niveles de insulina en sangre, ácidos grasos libres, glicerol y cuerpos cetónicos.

Se han informado reacciones de hipersensibilidad en pacientes que utilizan el cromoglicato de sodio inhalado como un ingrediente activo. Aunque Flutiform® para inhalación contiene sólo una baja concentración de cromoglicato de sodio como excipiente, se desconoce si las reacciones de hipersensibilidad son dosis dependientes.

En el caso improbable de una reacción de hipersensibilidad a Flutiform® para inhalación, el tratamiento debe iniciarse de acuerdo con el tratamiento estándar para cualquier otra reacción de hipersensibilidad, que puede incluir el uso de antihistamínicos y otros tratamientos según se requiera. Es posible que Flutiform® para inhalación deba interrumpirse en forma inmediata y que deba comenzarse un tratamiento alternativo del asma en caso de ser necesario.

La disfonía y la candidiasis pueden aliviarse haciéndose gárgaras o enjuagándose la boca con agua o cepillándose los dientes después de usar el producto. La candidiasis sintomática puede ser tratada con terapia antifúngica tópica mientras se continúa el tratamiento con Flutiform® para inhalación.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

### 3.1.9.6. VENOFER INYECTABLE

Expediente : 13358  
Radicado : 20181256903/ 20191151904  
Fecha : 08/08/2019

Composición:

Cada ampolla de 5 mL contiene 100 mg de Hierro como (Hierro sacarato (HIERRO III-complejo de hidroxido sucrosa)

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicación: Donde hay una necesidad clínica de una suplementación rápida de hierro. En paciente que no pueden tolerar el tratamiento con hierro por vía oral o que son incumplidores. Cuando los preparados de hierro por vía oral sean ineficaces (por ejemplo, en la enfermedad inflamatoria intestinal activa).

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

- Modificación de Dosificación.
- Información para el prescriptor, allegado mediante radicado 20191151904

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.



### 3.1.9.7. SECNIDAZOL 500 MG / 15 ML POLVO PARA SUSPENSION

Expediente : 19930278  
Radicado : 20181269595 / 20191155711  
Fecha : 13/08/2019  
Interesado : Genfar S.A.

Composición: Cada frasco de 5.6 g de polvo para reconstituir contiene 500 mg de Secnidazol Micronizado

Forma farmacéutica: Polvo para reconstituir a suspensión oral

Indicaciones:  
Tricomoniasis, amebiasis.

Contraindicaciones:  
Antecedentes de discrasias sanguíneas, enfermedades del sistema nervioso central, niños menores de dos años de edad, primer trimestre de embarazo. Durante el tratamiento no deben ingerirse bebidas alcohólicas. En la promoción al cuerpo médico debe advertirse que el secnidazol produce cáncer en animales de experimentación por lo tanto se considera potencialmente peligroso en humanos.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019005041 emitido mediante Acta No. 08 de 2019 numeral 3.1.9.10 y amplian información mediante alcance.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio

### 3.1.9.8. NIMENRIX®

Expediente : 20051113  
Radicado : 20191176610  
Fecha : 10/09/2019  
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición:

Cada dosis de 0,5 mL (después de reconstituido el polvo liofilizado) contiene 5 mcg de Polisacárido de Neisseria meningitidis del serogrupo A\* + 5 mcg de Polisacárido de Neisseria meningitidis del serogrupo C\* + 5 mcg de Polisacárido de Neisseria meningitidis del serogrupo W-135\* + 5 mcg de Polisacárido de Neisseria meningitidis del serogrupo Y\* + 44 mcg de Conjugado con toxoide tetánico como proteína portadora

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Inmunización activa para individuos desde las 6 semanas de edad contra las enfermedades meningocócicas invasivas causadas por los serogrupos a, c, w-135 e y de neisseria meningitidis.

Contraindicaciones:

Acta No. 26 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





Nimenrix® no debe administrarse a sujetos con hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los excipientes incluidos en la vacuna.

Nuevas precauciones y advertencias

Enfermedad intercurrente.

Síncope.

Trombocitopenia y trastornos de la coagulación.

Inmunodeficiencia.

Es posible que no se produzca una respuesta inmune adecuada en pacientes que reciben tratamiento inmunosupresor o en pacientes con inmunodeficiencia.

Personas con ciertas deficiencias del complemento y personas que estén recibiendo tratamiento que inhiba la activación de la vía terminal del complemento (por ejemplo, eculizumab) se encuentran en un riesgo más alto de enfermedad invasiva causada por el polisacárido meningocócico serogrupos a, c, w-135 e y, incluso si ellos desarrollan anticuerpos después de la vacunación con nimenrix.

Poblaciones especiales.

Se dispone de información de seguridad e inmunogenicidad de un número limitado de pacientes con mayor susceptibilidad de padecer una infección meningocócica debido a afecciones tales como asplenia funcional o anatómica (como enfermedad de células falciformes).

Protección contra la enfermedad meningocócica.

Respuesta inmune en niños pequeños de 12 a 14 meses.

Un mes posterior a la vacunación, los niños pequeños de 12 a 14 meses tuvieron respuestas de rsba a los grupos a, c, w-135 e y similares después de una dosis de nimenrix o después de dos dosis de nimenrix administradas con intervalos de dos meses. Un año después de la vacunación, las respuestas rsba para los grupos a, c, w-135 e y fueron similares tanto en el grupo de una como en el de dos dosis.

Medido con un ensayo bactericida en suero utilizando complemento humano (hsba), 1 mes después de la vacunación, las respuestas a los grupos w-135 e y fueron menores después de una dosis única que después de 2 dosis administradas con dos meses de diferencia, mientras que las respuestas a los grupos a y c fueron similares en los dos grupos. La relevancia clínica de estos hallazgos es desconocida. Si se espera que un niño pequeño tenga un riesgo inmediato de enfermedad meningocócica invasiva debido a la exposición a los grupos w-135 e y, se puede considerar la administración de una segunda dosis después de un intervalo de 2 meses. En el año posterior a la vacunación, las respuestas de hsba para los grupos a, c, w-135 e y fueron similares en los grupos de una y dos dosis.

Persistencia de valores de anticuerpos bactericidas en suero.

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
- Inseto Versión CDS versión 15.0 13 Mayo del 2019
- Información para Prescribir Versión CDS versión 15.0 13 Mayo del 2019

Acta No. 26 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Nueva dosificación

Grupo Etario	Inmunización primaria	Refuerzo
Infantes a partir de 6 semanas a menos de 6 meses de edad*	Dos dosis, cada una de 0.5 mL, con la primera dosis proporcionada a partir de las 6 semanas de edad, con un intervalo de 2 meses entre dosis	A los 12 meses de edad
Infantes no vacunados desde 6 meses a menos de 12 meses de edad**	Una dosis de 0.5 mL proporcionada a partir de los 6 meses de edad	A los 12 meses de edad con un intervalo mínimo de por lo menos 2 meses después de la dosis primaria
Niños de 12 meses de edad, adolescentes y adultos**	Una dosis de 0.5 mL	No administrada rutinariamente

\* Consulte “Efectos Farmacodinámicos” para información adicional.

\*\* En algunas situaciones, se debe tener consideración en la administración de la dosis primaria inicial o una dosis de refuerzo.

Nimenrix puede administrarse como dosis de refuerzo a individuos que han recibido vacunación primaria con Nimenrix u otras vacunas antimeningocócicas de polisacáridos conjugadas o simples

Nimenrix debe ser usado de acuerdo con las recomendaciones oficiales disponibles.

Poblaciones especiales

Individuos que posean condiciones subyacentes que los predispongan a infección meningocócica debido a asplenia anatómica o funcional (como enfermedad de células falciformes) pueden recibir al menos una dosis de Nimenrix

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

Nueva dosificación

Grupo Etario	Inmunización primaria	Refuerzo
Infantes a partir de 6 semanas a menos de 6 meses de edad*	Dos dosis, cada una de 0.5 mL, con la primera dosis proporcionada a partir de las 6 semanas de edad, con un intervalo de 2 meses entre dosis	A los 12 meses de edad
Infantes no vacunados desde 6 meses a menos de 12 meses de edad**	Una dosis de 0.5 mL proporcionada a partir de los 6 meses de edad	A los 12 meses de edad con un intervalo mínimo de por lo menos 2 meses después de la dosis primaria
Niños de 12 meses de edad, adolescentes y adultos**	Una dosis de 0.5 mL	No administrada rutinariamente

\* Consulte “Efectos Farmacodinámicos” para información adicional.

\*\* En algunas situaciones, se debe tener consideración en la administración de la dosis primaria inicial o una dosis de refuerzo.

Nimenrix puede administrarse como dosis de refuerzo a individuos que han recibido vacunación primaria con Nimenrix u otras vacunas antimeningocócicas de polisacáridos conjugadas o simples



**Nimenrix debe ser usado de acuerdo con las recomendaciones oficiales disponibles.**

#### **Poblaciones especiales**

**Individuos que posean condiciones subyacentes que los predispongan a infección meningocócica debido a asplenia anatómica o funcional (como enfermedad de células falciformes) pueden recibir al menos una dosis de Nimenrix.**

**Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto versión CDS versión 15.0 13 Mayo del 2019 y la información para Prescribir Versión CDS versión 15.0 13 Mayo del 2019.**

#### **3.1.9.9. EFEXOR® XR 37.5 MG CAPSULAS EFEXOR® XR 75 MG CÁPSULAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA EFEXOR® XR 150 MG. CAPSULAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA**

Expediente : 19931663 / 227311 / 227312  
Radicado : 20191173445 / 20191173449 / 20191173450  
Fecha : 05/09/2019  
Interesado : Pfizer S.A.S.

#### Composición:

- Cada cápsula de liberación prolongada contiene 37.5 mg de Venlafaxina Base
- Cada cápsula de liberación prolongada contiene 75 mg de Venlafaxina Base
- Cada cápsula de liberación prolongada contiene 150 mg de Venlafaxina Base

Forma farmacéutica: Cápsula de liberación prolongada

#### Indicaciones:

- Tratamiento de depresión, incluyendo depresión asociada con ansiedad.
- Para la prevención de la recaída y de la recurrencia de la depresión
- Tratamiento de la ansiedad y del trastorno de ansiedad generalizada, incluyendo el tratamiento a largo plazo.
- Tratamiento del trastorno de ansiedad social, incluyendo el tratamiento a largo plazo.
- Tratamiento del trastorno de pánico, incluyendo el tratamiento a largo plazo.

#### Contraindicaciones:

Nuevas contraindicaciones, precauciones o advertencias

#### Contraindicaciones

Hipersensibilidad al medicamento, embarazo, lactancia y menores de 18 años. Tratamiento concomitante con inhibidores de la mao. No administrar antes de 14 días después de haber suspendido los inhibidores de la mao, ni administrar inhibidores mao antes de 7 días de haber suspendido la venlafaxina. Hipertensión persistente o no controlada. Debe administrarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal y/o hepática, los cuales requieren ajustes en la dosificación. Después de administrar el medicamento durante varios días, su supresión requiere un descenso gradual de la medicación. Debe establecerse un monitoreo periódico de la presión arterial.

#### Precauciones o advertencias

Acta No. 26 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Puede desarrollar síndrome serotoninérgico, con la utilización concomitante de otros medicamentos serotoninérgicos (incluyendo isrs, irsn, anfetaminas y triptanos, fentanil, dextrometorfano, tramadol, tapentadol, meperidina, metadona y pentazocina)

Se pueden presentar aumentos en la frecuencia cardíaca, con dosis elevadas.

Pueden ocurrir convulsiones; puede producir anomalías en la agregación plaquetaria, pudiendo generar sangrado; si se presentan consulte a su médico.

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

- Modificación de dosificación
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Información para Prescribir basada en CDS versión 34.0 10 Julio del 2019

Nueva dosificación

Dosis y método de administración.

Se recomienda que las cápsulas de liberación prolongada sean tomadas con la comida y aproximadamente a la misma hora cada día. Las cápsulas deben ser tragadas enteras con líquido y no deben ser partidas, trituradas, masticadas o disueltas, o también puede ser administrado abriendo cuidadosamente la cápsula y colocando el contenido completo en una cucharada de compota de manzana.

Esta mezcla debe ser ingerida inmediatamente, sin masticar, y debe estar seguida de un vaso de agua que asegure la ingestión completa de los microgránulos.

Con la excepción de los pacientes con trastorno de ansiedad social (TAS), los pacientes que no responden a la dosis de 75 mg/día, pueden beneficiarse de un incremento en la dosis desde 75 mg/día hasta un máximo de 225 mg/día. Los incrementos de la dosis de venlafaxina de liberación prolongada pueden hacerse a intervalos de aproximadamente 2 semanas o más, pero no menores a 4 días.

Pacientes tratados con tabletas de liberación inmediata de venlafaxina pueden ser cambiados a las cápsulas de liberación prolongada de venlafaxina a una dosis equivalente cercana a la dosis diaria. Por ejemplo, las tabletas de liberación inmediata de venlafaxina de 37,5 mg administradas dos veces al día pueden ser cambiadas por cápsulas de liberación prolongada de venlafaxina 75 mg cada día.

Ajustes individuales en la dosis pueden ser necesarios.

Trastorno Depresivo Mayor.

La dosis de inicio recomendada de venlafaxina cápsulas de liberación prolongada es de 75 mg administrada una vez al día. Los pacientes que no responden a la dosis inicial de 75 mg/día pueden beneficiarse de un aumento en la dosis hasta un máximo de 225 mg/día.

Mientras que para pacientes moderadamente deprimidos, la dosis recomendada de tabletas de venlafaxina de liberación inmediata es hasta 225 mg/día, en un estudio los pacientes más severamente deprimidos respondieron a la dosis media de 350 mg/día (rango de 150 a 375 mg/día).

Trastorno de Ansiedad Generalizada (TAG).

Acta No. 26 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La dosis de inicio recomendada de venlafaxina cápsulas de liberación prolongada es de 75 mg administrada una vez al día. Los pacientes que no responden a la dosis de inicio de 75 mg/día, se les puede beneficiar con un incremento en la dosis a un máximo de 225 mg/día.

Trastorno de Ansiedad Social (TAS).

La dosis recomendada de venlafaxina cápsulas de liberación prolongada es de 75 mg administrada una vez al día. No hay evidencia de que a dosis mayores se conceda algún beneficio adicional.

Trastorno de Pánico.

La dosis recomendada de venlafaxina cápsulas de liberación prolongada es de 37,5 mg, administrada una vez al día durante 7 días. La dosis luego deberá ser incrementada a 75 mg/día. Los pacientes que no responden a la dosis de 75 mg/día pueden beneficiarse con un incremento en la dosis a un máximo de 225 mg/día.

Descontinuación de Venlafaxina.

Se recomienda la disminución escalonada gradual de la dosis, cuando se discontinúa la terapia con venlafaxina. En los estudios clínicos con venlafaxina cápsulas de liberación prolongada, la disminución gradual se logró al reducir la dosis diaria a 75 mg/día, con intervalos de una semana. Sin embargo el período de tiempo requerido para la disminución escalonada y la cantidad de dosis a reducir depende de la dosis, de la duración de la terapia y del paciente en forma individual. En algunos pacientes, se puede requerir que la descontinuación de la dosis ocurra de una manera muy gradual por periodos de meses o incluso periodos más largos.

Uso en Pacientes con Deterioro Renal.

La dosis diaria total de venlafaxina debería reducirse entre un 25% a un 50% en pacientes con deterioro renal con una tasa de filtración glomerular (TFG) de 10 a 70 mL/min.

La dosis diaria total de venlafaxina debería reducirse en un 50% en pacientes que se encuentran en hemodiálisis.

Debido a la variabilidad individual en la depuración, es deseable la individualización de dosis en estos pacientes.

Uso en Pacientes con Deterioro Hepático.

El total de la dosis de venlafaxina debería reducirse en un 50% en pacientes con deterioro hepático leve a moderado. Puede ser apropiado para algunos pacientes una reducción de más del 50%.

Debido a la variabilidad individual en la depuración, es deseable la individualización de dosis en estos pacientes.

Uso en Niños y Adolescentes.

Venlafaxina no debe usarse en el tratamiento de niños y adolescentes menores de 18 años, puesto que no se ha demostrado la seguridad y eficacia.

Uso en Pacientes Ancianos.



No son necesarios los ajustes específicos de las dosis de venlafaxina basados en la edad del paciente.

Las cápsulas de Efexor XR de 37,5 mg, 75 mg y 150 mg están disponibles en Colombia. Las formas disponibles permiten a los profesionales de la salud calcular las dosis de acuerdo con las necesidades individuales del paciente de acuerdo con la información de dosificación aprobada. Los siguientes son ejemplos de cómo la dosis máxima; en número de cápsulas, se pueden prescribir / dispensar a un paciente:

Indicaciones	Máxima dosis	Número de cápsulas
Trastorno Depresivo Mayor	375 mg/día	2 X 150mg cápsulas + 1 X 75mg cápsulas.
Trastorno de ansiedad generalizada	225 mg/día	3 X 75mg cápsulas; 1 X 150mg cápsulas + 1 X 75 mg cápsulas
Trastorno de ansiedad social	75 mg/día "No hay evidencia de que una dosis mayor confiera beneficios adicionales"	1 X 75 mg cápsulas; 2 X 37,5 mg cápsulas
Trastorno de pánico	225mg/día	3 X 75mg cápsulas; 1 X 150mg cápsulas + 1 X 75 mg cápsulas

Debido al riesgo de efectos adversos relacionados con la dosis, sólo deben realizarse aumentos de la dosis tras una evaluación clínica. Debe mantenerse la menor dosis efectiva.

#### Nuevas contraindicaciones

Hipersensibilidad al medicamento, embarazo, lactancia y menores de 18 años. Tratamiento concomitante con inhibidores de la MAO. No administrar antes de 14 días después de haber suspendido los inhibidores de la MAO, ni administrar inhibidores MAO antes de 7 días de haber suspendido la Venlafaxina. Hipertensión persistente o no controlada. Debe administrarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal y/o hepática, los cuales requieren ajustes en la dosificación. Después de administrar el medicamento durante varios días, su supresión requiere un descenso gradual de la medicación. Debe establecerse un monitoreo periódico de la presión arterial.

#### Nuevas precauciones o advertencias

##### Advertencias especiales.

##### Suicidio / pensamientos suicidas o empeoramiento clínico.

Todos los pacientes tratados con venlafaxina deben ser monitoreados apropiadamente y observados estrechamente por un empeoramiento o suicidalidad. A los pacientes, familiares y sus cuidadores, se les debe advertir acerca de la aparición de ansiedad, agitación, ataques de pánico, insomnio, irritabilidad, hostilidad, agresividad, impulsividad, acatisia (inquietud psicomotora), hipomanía, manía, otros cambios inusuales en el comportamiento, empeoramiento de la depresión y generación de ideas suicidas, especialmente al inicio de la terapia o durante cualquier cambio de la dosis o del régimen de dosificación. Se debe considerar el riesgo de intento de suicidio especialmente en pacientes con depresión y se debe proporcionar la menor cantidad de medicamento, que sea consistente con el buen manejo del paciente, para reducir el riesgo de sobredosis.

El suicidio es un riesgo conocido de la depresión y de ciertos otros trastornos psiquiátricos, y estos trastornos, por sí mismos, son fuertes predictores de suicidio.

Análisis conjuntos de ensayos de corto plazo controlados con placebo, de medicamentos antidepressivos (inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina [ISRS] y otros)



mostraron que estos medicamentos incrementaban el riesgo de suicidio en niños, adolescentes y adultos jóvenes (entre 18 – 24 años) con depresión mayor y otros trastornos psiquiátricos. Estudios de corto plazo no mostraron un incremento en el riesgo de suicidio con antidepresivos comparados con placebo en adultos mayores de 24 años de edad. Hubo una reducción en el riesgo de suicidio con antidepresivos comparado con el placebo en adultos de 65 años o más.

#### Agresión

Se puede presentar comportamientos agresivos en algunos pacientes que hayan recibido antidepresivos, incluyendo el tratamiento, la reducción de la dosis o la discontinuación del tratamiento con venlafaxina. Como con otros antidepresivos, venlafaxina debe ser usada cuidadosamente en pacientes con historial de agresión.

#### Descontinuación del tratamiento

Es bien conocido que se producen efectos por la discontinuación del tratamiento con antidepresivos, y algunas veces estos efectos pueden ser prolongados y severos. Se han observado suicidio/pensamientos suicidas y comportamientos agresivos en pacientes durante los cambios en el régimen de dosificación de venlafaxina, incluida la discontinuación del tratamiento. Por lo tanto, se recomienda que la dosificación de venlafaxina sea reducida gradualmente y de manera individual, también que los pacientes sean monitoreados estrechamente durante la discontinuación. En algunos pacientes, la discontinuación puede durar meses o periodos más largos.

#### Disfunción Sexual

Los inhibidores de la recaptación de la serotonina-norepinefrina (IRSN) pueden causar síntomas de disfunción sexual. Se han presentado reportes de disfunción sexual prolongada en donde los síntomas han persistido después de la discontinuación del tratamiento con IRSN.

#### Fracturas Óseas

Los estudios epidemiológicos muestran aumento en el riesgo de fracturas óseas en pacientes que están recibiendo inhibidores de la recaptación de serotonina (IRS) incluida venlafaxina. Aún no se comprende completamente el mecanismo que conlleva a ese riesgo.

#### Uso en niños y Adolescentes.

Venlafaxina no debe usarse en el tratamiento de niños y adolescentes menores de 18 años. Los comportamientos suicidas (intentos de suicidio e ideas de suicidio), y la hostilidad (predominantemente agresión, comportamiento de confrontación e irritación) fueron constatados con más frecuencia en ensayos clínicos con niños y adolescentes tratados con antidepresivos frente a aquellos tratados con placebo.

Además, no hay evidencia sobre la seguridad a largo plazo en niños y adolescentes en lo referente al crecimiento, madurez y el desarrollo cognitivo y conductual.

Los estudios que se han realizado sugieren que venlafaxina podría afectar adversamente el peso y la estatura. La seguridad de venlafaxina para el tratamiento de pacientes pediátricos no se ha evaluado de forma sistemática para el tratamiento crónico mayor a seis meses de duración. En los estudios realizados en pacientes pediátricos (edades de 6 a 17), la ocurrencia de aumento en la presión arterial y en el colesterol considerado clínicamente relevante en pacientes pediátricos fue similar a la observada en pacientes adultos. En



consecuencia, las precauciones para adultos se aplican para pacientes pediátricos. La seguridad de venlafaxina en niños menores de 6 años no ha sido evaluada.

Reacciones similares al SNM.

Como con otros agentes serotoninérgicos, puede ocurrir síndrome de la serotonina, una afección potencialmente mortal o reacciones similares al SNM que potencialmente amenazan la vida, en el tratamiento con venlafaxina, particularmente con el uso concomitante de otros medicamentos serotoninérgicos incluidos IRSS, IRNS, anfetaminas y triptanos, fentanil, dextrometorfano, tramadol, tapentadol, meperidina, metadona y pentazocina, con medicamentos que deterioran el metabolismo de la serotonina incluidos los IMAO, por ejemplo, azul de metileno, o con antipsicóticos u otros antagonistas de la dopamina. Los síntomas del síndrome de serotonina pueden incluir cambios en el estado mental (por ejemplo, agitación, alucinaciones y coma), inestabilidad autonómica (por ejemplo taquicardia, tensión arterial inestable e hipertermia), afecciones neuromusculares (por ejemplo hiperreflexia, falta de coordinación), y/o síntomas gastrointestinales (por ejemplo náuseas, vómito y diarrea). El síndrome de serotonina, en su forma más grave, puede asemejarse al SNM, que incluye hipertermia, rigidez muscular, inestabilidad autonómica con posible fluctuación rápida de los signos vitales y cambios en el estado mental.

Si el tratamiento concomitante con venlafaxina y otros medicamentos que pueden afectar el sistema neurotransmisor serotoninérgico y/o dopaminérgico se justifica clínicamente, se aconseja observación cuidadosa del paciente, específicamente durante el inicio del tratamiento y cuando se incrementa la dosis.

No se recomienda la utilización concomitante de venlafaxina con precursores de la serotonina, por ejemplo suplementos de triptófano.

Glaucoma de Ángulo Estrecho.

Puede ocurrir midriasis asociada al uso de venlafaxina. Se recomienda que los pacientes que presenten presión intraocular elevada o pacientes en riesgo de un glaucoma agudo de ángulo estrecho (glaucoma de ángulo cerrado) sean vigilados estrechamente.

Sistema cardiovascular.

La venlafaxina no ha sido evaluada en pacientes con una historia reciente de infarto de miocardio o con enfermedad cardíaca inestable. Por lo tanto, debe usarse con precaución en estos pacientes. Se han reportado aumentos en la tensión arterial relacionados con la dosis en algunos pacientes tratados con venlafaxina. En la experiencia poscomercialización se han reportado casos de tensión arterial elevada que requirieron tratamiento inmediato. Se recomienda monitorear la tensión arterial para pacientes que reciben venlafaxina. La hipertensión pre-existente debe ser controlada antes de iniciar el tratamiento con venlafaxina. Se debe tener precaución con los pacientes cuyas otras condiciones de base pueden verse comprometidas con un incremento en la presión sanguínea.

Se pueden presentar aumentos en la frecuencia cardíaca, particularmente con dosis elevadas. Debe ejercerse precaución en pacientes cuyas condiciones subyacentes puedan comprometerse con aumentos en la frecuencia cardíaca.

Se han informado casos de prolongación de la QTc, Torsade de Pointes (TdP), taquicardia ventricular y muerte súbita durante el uso posterior a la comercialización de venlafaxina. La mayoría de los informes ocurrió en asociación con sobredosis o en pacientes con otros factores de riesgo para prolongación de la QTc/TdP. Por lo tanto, la venlafaxina debe emplearse con precaución en pacientes con factores de riesgo para prolongación de la QTc.





#### Convulsiones.

Las convulsiones pueden ocurrir con la terapia de venlafaxina. Como con todos los antidepresivos, la venlafaxina debe ser iniciada con precaución en pacientes con antecedentes de convulsiones.

#### Manía/ Hipomanía.

Puede ocurrir manía/hipomanía en una pequeña proporción de pacientes con trastornos del humor y que hayan recibido antidepresivos, incluyendo la venlafaxina. Como con otros antidepresivos, la venlafaxina debe usarse con precaución en pacientes con historia o con antecedentes familiares de trastorno bipolar.

#### Hiponatremia.

Pueden ocurrir casos de hiponatremia y/o el síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH) con venlafaxina, usualmente en pacientes con un volumen disminuido o pacientes deshidratados. Pacientes ancianos, pacientes que toman diuréticos y pacientes quienes están de una u otra manera con un volumen disminuido, pueden tener un mayor riesgo en este evento.

#### Hemorragia.

Los inhibidores de la recaptación de serotonina pueden producir anomalías en la agregación plaquetaria. Se han reportado anomalías de sangrado con la venlafaxina, desde sangrado a nivel de la piel, las membranas mucosas, que incluye la hemorragia gastrointestinal, hasta hemorragia potencialmente mortal. De igual forma que se hace con otros IRS, se debe utilizar la venlafaxina con precaución en pacientes con predisposición a hemorragias que incluyen a los pacientes bajo tratamiento con anticoagulantes e inhibidores plaquetarios.

#### Pérdida de peso.

La seguridad y eficacia de la terapia con venlafaxina en combinación con los agentes para perder peso, incluyendo la fentermina, no han sido establecidas. La administración de venlafaxina clorhidrato concomitantemente con agentes para perder peso no está recomendada. La venlafaxina clorhidrato no está indicada para la pérdida de peso por sí sola o en combinación con otros productos.

#### Colesterol sérico.

En estudios controlados con placebo de al menos 3 meses de duración, se han registrado incrementos del colesterol sérico clínicamente relevantes en 5,3% de los pacientes tratados con venlafaxina y en 0,0% de los pacientes tratados con placebo. Deben considerarse las mediciones del colesterol sérico en pacientes con tratamientos prolongados.

#### Abuso y Dependencia.

Los estudios clínicos no mostraron evidencia de búsqueda compulsiva del medicamento desarrollo de tolerancia o aumento escalado de dosis en el tiempo.

Los estudios *in vitro* revelaron que la venlafaxina virtualmente no tiene ninguna afinidad con los receptores opiáceos, de benzodiazepinas, de fenciclidina (PCP), o sobre los receptores del ácido N-metil-D-aspartico (NMDA). Tampoco se encontró que la venlafaxina tenga una actividad estimulante significativa sobre el sistema nervioso central (SNC) de roedores. En estudios de discriminación de la droga realizados en primates, la venlafaxina no mostró

Acta No. 26 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



efectos estimulantes o depresivos significativos por riesgo de abuso. En un estudio de auto-administración en monos rhesus se ha observado la auto-administración de venlafaxina intravenosamente.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

### 3.1.9.10. ODEFSEY® 200 MG - 25 MG - 25 MG TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20119027  
Radicado : 20191158547  
Fecha : 16/08/2019  
Interesado : Biotoscana Farma S.A.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 27.5 mg de Rilpivirina HCl equivalente a 25 mg de Rilpivirina + 200 mg de Emtricitabina + 28.04 mg de Tenofovir Alafenamida Fumarato equivalente a 25 mg de Tenofovir Alafenamida

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Odefsey está indicado para el tratamiento de adultos infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH 1) sin mutaciones conocidas asociadas con resistencia a los inhibidores de la transcriptasa reversa no análogos de nucleósidos (ITRNN), tenofovir o emtricitabina y con una carga viral de arn del VIH 1  $\leq$  100 000 copias/ml

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes.

Odefsey no se debe administrar de forma concomitante con medicamentos que puedan causar disminuciones significativas de las concentraciones plasmáticas de rilpivirina (debido a la inducción enzimática del citocromo p450 [CYP] 3A o al aumento del pH gástrico), lo que puede dar como resultado la pérdida del efecto terapéutico de odefsey, entre ellos:

- carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital y fenitoína
- rifabutina, rifampicina, rifapentina
- omeprazol, esomeprazol, dexlansoprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol
- dexametasona (dosis por vía oral o parenteral), excepto como tratamiento de dosis única
- hierba de san juan (*hypericum perforatum*).

Precauciones y advertencias:

- fracaso virológico y aparición de resistencias
- enfermedades cardiovasculares
- pacientes coinfectados por el vih y el virus de la hepatitis b o c
- enfermedad hepática
- peso y parámetros metabólicos
- disfunción mitocondrial tras la exposición in utero
- síndrome de reconstitución inmunitaria

Acta No. 26 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- infecciones oportunistas
- osteonecrosis
- nefrotoxicidad
- administración concomitante de otros medicamentos
- excipientes
- la disminución en reacciones adversas a nivel renal no está demostrada en el tratamiento a largo plazo es teórica y no ha sido demostrada
- pacientes con falla renal deben seguir lo recomendado para el tratamiento con emtricitabina

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento

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

- Modificación de dosificación
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto Versión CO-JUL19-EU-JUN19
- Información para Prescribir Versión CO-JUL19-EU-JUN19

#### Nueva dosificación

El tratamiento se debe iniciar por un médico con experiencia en el tratamiento de la infección por el VIH.

#### Posología

Una tableta que se debe tomar por vía oral una vez al día con alimentos.

Si el paciente omite una dosis de Odefsey en el plazo de 12 horas desde la hora normal de administración, debe tomar Odefsey lo antes posible con alimentos y continuar la pauta habitual de administración. Si el paciente omite una dosis de Odefsey durante más de 12 horas, no debe tomar la dosis omitida y simplemente debe continuar la pauta habitual de administración.

Si el paciente vomita en el plazo de 4 horas después de tomar Odefsey, debe tomar otra tableta con alimentos. Si el paciente vomita más de 4 horas después de tomar Odefsey, no necesita tomar otra dosis de Odefsey hasta la próxima dosis habitual programada.

#### Pacientes de edad avanzada

No se requiere un ajuste de la dosis de Odefsey en pacientes de edad avanzada

#### Insuficiencia renal

No se requiere un ajuste de la dosis de Odefsey en adultos con un aclaramiento de creatinina estimado (ClCr)  $\geq 30$  ml/min. Odefsey se debe suspender en los pacientes cuyo ClCr estimado descienda por debajo de 30 ml/min durante el tratamiento.



No se requiere un ajuste de la dosis de Odefsey en adultos con nefropatía terminal (CICr estimado  $< 15$  ml/min) en hemodiálisis crónica; aunque en general Odefsey se debe evitar, se puede utilizar con precaución en estos pacientes si se considera que los posibles beneficios superan a los posibles riesgos. En los días de hemodiálisis, Odefsey se debe administrar cuando esta haya finalizado.

Odefsey se debe evitar en pacientes con CICr estimado  $\geq 15$  ml/min y  $< 30$  ml/min, o  $< 15$  ml/min que no reciben hemodiálisis crónica, ya que no se ha establecido la seguridad de Odefsey en estas poblaciones.

No se dispone de datos que permitan hacer recomendaciones sobre la dosis en menores de 18 años con nefropatía terminal.

#### Insuficiencia hepática

No se requiere un ajuste de la dosis de Odefsey en pacientes con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh) o moderada (clase B de Child-Pugh). Odefsey se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada. No se ha estudiado Odefsey en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh), por tanto, no se recomienda el uso de Odefsey en pacientes con insuficiencia hepática grave.

#### Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Odefsey en pacientes pediátricos menores de 18 años de edad. No se dispone de datos.

#### Embarazo

Durante el embarazo se observaron exposiciones inferiores de rilpivirina (uno de los componentes de Odefsey), por lo que se debe realizar un seguimiento estrecho de la carga viral. De forma alternativa, se puede considerar cambiar a otra pauta de tratamiento antirretroviral.

#### Forma de administración

Odefsey se debe tomar por vía oral, una vez al día con alimentos. La tableta recubierta no se debe masticar, machacar ni partir.

#### Nuevas precauciones o advertencias

- Fracaso virológico y aparición de resistencias
- Enfermedades cardiovasculares
- Pacientes coinfectados por el VIH y el virus de la hepatitis B o C
- Enfermedad hepática
- Peso y parámetros metabólicos
- Disfunción mitocondrial tras la exposición *in utero*
- Síndrome de reconstitución inmune
- Infecciones oportunistas
- Osteonecrosis
- Nefrotoxicidad
- Pacientes con nefropatía terminal que reciben hemodiálisis crónica
- Embarazo
- Administración concomitante de otros medicamentos
- Excipientes



A pesar de que se ha comprobado que una supresión viral eficaz con tratamiento antirretroviral reduce sustancialmente el riesgo de transmisión sexual, no se puede excluir un riesgo residual. Se deben tomar precauciones, conforme a las directrices nacionales, para prevenir la transmisión.

#### Fracaso virológico y aparición de resistencias

No hay datos suficientes para justificar el uso en pacientes con fracaso previo con ITINN. La realización de pruebas de resistencia y/o los antecedentes de resistencias deben guiar el uso de Odefsey.

En el análisis combinado de eficacia de los dos estudios clínicos de fase III en adultos (C209 [ECHO] y C215 [THRIVE]) durante 96 semanas, los pacientes tratados con emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato + rilpivirina con una carga viral basal de ARN del VIH-1 > 100.000 copias/ml tuvieron un mayor riesgo de fracaso virológico (17,6 % con rilpivirina *frente a* 7,6 % con efavirenz) en comparación con los pacientes con una carga viral basal de ARN del VIH ≤ 100.000 copias/ml (5,9 % con rilpivirina *frente a* 2,4 % con efavirenz). La tasa de fracaso virológico en los pacientes tratados con emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato + rilpivirina en la semana 48 y la semana 96 fue del 9,5 % y el 11,5 %, respectivamente, y del 4,2 % y el 5,1 % en el grupo de emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato + efavirenz. La diferencia en la tasa de nuevos fracasos virológicos desde la semana 48 a la semana 96 entre los grupos de rilpivirina y efavirenz no fue estadísticamente significativa. Los pacientes con una carga viral basal de ARN del VIH-1 > 100.000 copias/ml que presentaron fracaso virológico mostraron una mayor tasa de resistencia emergente al tratamiento para los ITINN. Más pacientes que habían fracasado virológicamente con rilpivirina que los que habían fracasado virológicamente con efavirenz desarrollaron resistencia asociada a lamivudina/emtricitabina.

Los hallazgos en los adolescentes (de 12 a menos de 18 años de edad) en el estudio C213 estuvieron generalmente en consonancia con estos datos.

#### Enfermedades cardiovasculares

A dosis supraterapéuticas (75 mg una vez al día y 300 mg una vez al día), se ha asociado a rilpivirina con la prolongación del intervalo QTc del electrocardiograma (ECG). Rilpivirina a la dosis recomendada de 25 mg una vez al día no está asociada a un efecto clínicamente relevante sobre el QTc. Odefsey se debe utilizar con precaución cuando se administre de forma concomitante con medicamentos con un riesgo conocido de Torsade de Pointes.

#### Pacientes coinfectados por el VIH y el virus de la hepatitis B o C

Los pacientes con hepatitis B o C crónica, tratados con terapia antirretroviral tienen un riesgo mayor de padecer reacciones adversas hepáticas graves y potencialmente mortales.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Odefsey en pacientes coinfectados por el VIH-1 y el virus de la hepatitis C (VHC).

Tenofovir alafenamida es activo frente al virus de la hepatitis B (VHB). La interrupción del tratamiento con Odefsey en pacientes coinfectados por VIH y VHB puede estar asociada con exacerbaciones agudas graves de la hepatitis. En pacientes coinfectados por VIH y VHB que interrumpen el tratamiento con Odefsey hay que realizar un seguimiento estrecho, clínico y de laboratorio, durante al menos varios meses después de suspender el tratamiento.



## Enfermedad hepática

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Odefsey en pacientes con trastornos hepáticos significativos subyacentes.

Los pacientes con insuficiencia hepática preexistente, incluida hepatitis crónica activa, tienen una frecuencia mayor de alteraciones de la función hepática durante la terapia antirretroviral combinada (TARC) y se deben monitorizar de acuerdo con las prácticas habituales. Si hay evidencia de empeoramiento de la enfermedad hepática en dichos pacientes, se debe considerar la interrupción o suspensión del tratamiento.

## Peso y parámetros metabólicos

Durante el tratamiento antirretroviral se puede producir un aumento en el peso y en los niveles de glucosa y lípidos en la sangre. Tales cambios pueden estar relacionados en parte con el control de la enfermedad y en parte con el estilo de vida. Para los lípidos, hay en algunos casos evidencia de un efecto del tratamiento, mientras que para la ganancia de peso no hay una evidencia sólida que relacione esto con un tratamiento en particular. Para monitorizar los niveles de lípidos y de glucosa en la sangre, se hace referencia a pautas establecidas en las guías de tratamiento del VIH. Los trastornos lipídicos se deben tratar como se considere clínicamente apropiado.

## Disfunción mitocondrial tras la exposición *in utero*

Los análogos de nucleósidos o nucleótidos pueden afectar a la función mitocondrial en grados variables, lo cual es más pronunciado con estavudina, didanosina y zidovudina. Existen informes de disfunción mitocondrial en lactantes VIH negativo expuestos *in utero* y/o posparto a análogos de nucleósidos; predominantemente esto ha afectado al tratamiento con pautas de tratamiento que contienen zidovudina. Las principales reacciones adversas notificadas son trastornos hematológicos (anemia, neutropenia) y trastornos metabólicos (hiperlactacidemia, hiperlipasemia). Estas reacciones son a menudo transitorias. Se han notificado de forma rara trastornos neurológicos de aparición tardía (hipertonía, convulsión, comportamiento anormal). Actualmente no se sabe si dichos trastornos neurológicos son transitorios o permanentes. Estos hallazgos se deben tener en cuenta para cualquier niño expuesto *in utero* a análogos de nucleósidos o nucleótidos que presente hallazgos clínicos graves de etiología desconocida, particularmente hallazgos neurológicos. Estos hallazgos no afectan a las recomendaciones nacionales actuales para utilizar tratamiento antirretroviral en mujeres embarazadas para prevenir la transmisión vertical del VIH.

## Síndrome de reconstitución inmune

Cuando se instaura una TARC en pacientes infectados por VIH con deficiencia inmune grave puede aparecer una respuesta inflamatoria frente a patógenos oportunistas latentes o asintomáticos y provocar situaciones clínicas graves, o un empeoramiento de los síntomas. Normalmente estas reacciones se han observado en las primeras semanas o meses después del inicio de la TARC. Algunos ejemplos relevantes de estas reacciones incluyen: retinitis por citomegalovirus, infecciones micobacterianas generalizadas y/o localizadas y neumonía por *Pneumocystis jirovecii*. Se debe evaluar cualquier síntoma inflamatorio y establecer un tratamiento cuando sea necesario.

Se han notificado también trastornos autoinmunes (como la enfermedad de Graves y la hepatitis autoinmune) en caso de reconstitución inmune; no obstante, el tiempo hasta el inicio notificado es más variable y estos acontecimientos se pueden producir varios meses después del inicio del tratamiento.



## Infecciones oportunistas

Los pacientes que reciban Odefsey pueden continuar adquiriendo infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección por el VIH y deben permanecer, por lo tanto, bajo la observación clínica estrecha de médicos expertos en el tratamiento de pacientes con enfermedades asociadas al VIH.

## Osteonecrosis

Se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con infección avanzada por VIH y/o exposición prolongada a la TARV, aunque se considera que la etiología es multifactorial (incluyendo uso de corticosteroides, consumo de alcohol, inmunodepresión grave, índice de masa corporal elevado). Se debe aconsejar a los pacientes que consulten al médico si experimentan molestias o dolor articular, rigidez articular o dificultad para moverse.

## Nefrotoxicidad

No se puede excluir un posible riesgo de nefrotoxicidad resultante de la exposición crónica a niveles bajos de tenofovir debida a la administración de tenofovir alafenamida.

## Pacientes con nefropatía terminal que reciben hemodiálisis crónica

En general, Odefsey se debe evitar pero se puede utilizar con precaución en adultos con nefropatía terminal (ClCr estimado < 15 ml/min) que reciben hemodiálisis crónica si los posibles beneficios superan a los posibles riesgos. En un estudio de emtricitabina + tenofovir alafenamida en combinación con elvitegravir + cobicistat en una tableta de combinación a dosis fija (E/C/F/TAF) en adultos infectados por el VIH-1 con nefropatía terminal (ClCr estimado < 15 ml/min) en hemodiálisis crónica, la eficacia se mantuvo durante 48 semanas, pero la exposición a emtricitabina fue significativamente superior a la obtenida en pacientes con función renal normal. Aunque no se identificaron problemas de seguridad nuevos, las consecuencias del aumento de la exposición a emtricitabina continúan siendo inciertas.

## Embarazo

Se observaron exposiciones inferiores de rilpivirina cuando se administró 25 mg una vez al día de rilpivirina durante el embarazo. En los estudios de fase III (C209 y C215), una exposición inferior de rilpivirina, similar a la observada durante el embarazo, se ha asociado con un aumento del riesgo de fracaso virológico; por lo que se debe realizar un seguimiento estrecho de la carga viral. De forma alternativa, se puede considerar cambiar a otra pauta de tratamiento antirretroviral.

## Administración concomitante de otros medicamentos

Algunos medicamentos no se deben administrar de forma concomitante con Odefsey.

Odefsey no se debe administrar de forma concomitante con otros medicamentos antirretrovirales

Odefsey no se debe administrar de forma concomitante con otros medicamentos que contengan tenofovir alafenamida, lamivudina, tenofovir disoproxil (en forma de fumarato) o adefovir dipivoxil



## Excipientes

Odefsey contiene lactosa monohidrato. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

## Nuevas reacciones adversas

## Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas en los estudios clínicos de pacientes sin tratamiento previo y que tomaron emtricitabina + tenofovir alafenamida en combinación con elvitegravir + cobicistat fueron náuseas (11 %), diarrea (7 %) y cefalea (6 %). Y en pacientes sin tratamiento previo, que recibieron rilpivirina hidrocloreto en combinación con emtricitabina + tenofovir disoproxil fumarato, las reacciones adversas más frecuentemente notificadas fueron náuseas (9%), mareos (8%), sueños anormales (8%), cefalea (6%), diarrea (5%) e insomnio (5%).

No se identificaron nuevas reacciones adversas hasta la semana 96 en 2 estudios clínicos de pacientes virológicamente suprimidos que cambiaron desde emtricitabina/rilpivirina/tenofovir disoproxil fumarato (FTC/RPV/TDF) a Odefsey (estudio GS-US-366-1216) o desde efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato (EFV/FTC/TDF) a Odefsey (estudio GS-US-366-1160).

## Tabla resumen de reacciones adversas

La evaluación de las reacciones adversas se basa en los datos de seguridad de todos los estudios de fase II y III en los que 2.396 pacientes recibieron emtricitabina + tenofovir alafenamida administrado con elvitegravir + cobicistat como una tableta de combinación de dosis fija, datos obtenidos de 686 pacientes que recibieron rilpivirina 25 mg una vez al día en combinación con otros medicamentos antirretrovirales en los estudios controlados TMC278-C209 y TMC278-C215, 754 pacientes que recibieron Odefsey en los estudios GS-US-366-1216 y GS-US-366-1160, y la experiencia posterior a la comercialización.

Las reacciones adversas de la Tabla 2 se muestran según el sistema de clasificación de órganos y la mayor frecuencia observada. Las frecuencias se definen como sigue: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ) o poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ).

Tabla 2: Tabla de reacciones adversas

Frecuencia	Reacción adversa
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	
Frecuentes:	Disminución del recuento de leucocitos <sup>1</sup> , disminución de la hemoglobina <sup>1</sup> , disminución del recuento de plaquetas <sup>1</sup>
Poco frecuentes:	anemia <sup>2</sup>
<i>Trastornos del sistema inmune</i>	
Poco frecuentes:	síndrome de reconstitución inmune <sup>1</sup>
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	
Muy frecuentes:	aumento del colesterol total (en ayunas) <sup>1</sup> , aumento del colesterol LDL (en ayunas) <sup>1</sup>
Frecuentes:	disminución del apetito <sup>1</sup> , aumento de triglicéridos (en ayunas) <sup>1</sup>
<i>Trastornos psiquiátricos</i>	
Muy frecuentes:	insomnio <sup>1</sup>
Frecuentes:	depresión <sup>1</sup> , sueños anormales <sup>1,3</sup> , trastornos del sueño <sup>1</sup> , humor deprimido <sup>1</sup>
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	
Muy frecuentes:	cefalea <sup>1,3</sup> , mareo <sup>1,3</sup>
Frecuentes:	somnolencia <sup>1</sup>





Frecuencia	Reacción adversa
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	
Muy frecuentes:	náuseas <sup>1,3</sup> , aumento de la amilasa pancreática <sup>1</sup>
Frecuentes:	dolor abdominal <sup>1,3</sup> , vómitos <sup>1,3</sup> , aumento de la lipasa <sup>1</sup> , malestar abdominal <sup>1</sup> , sequedad de boca <sup>1</sup> , flatulencia <sup>3</sup> , diarrea <sup>3</sup>
Poco frecuentes:	dispepsia <sup>3</sup>
<i>Trastornos hepato biliares</i>	
Muy frecuentes:	aumento de transaminasas (AST y/o ALT) <sup>1</sup>
Frecuentes:	aumento de la bilirrubina <sup>1</sup>
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	
Frecuentes:	erupción cutánea <sup>1,3</sup>
Poco frecuentes:	reacciones cutáneas graves con síntomas sistémicos <sup>4</sup> , angioedema <sup>5,6</sup> , prurito <sup>3</sup> , urticaria <sup>6</sup>
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>	
Poco frecuentes:	artralgia <sup>3</sup>
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	
Frecuentes:	fatiga <sup>1,3</sup>

1 Reacciones adversas identificadas a partir de estudios clínicos con rilpivirina.

2 Esta reacción adversa no se observó en los estudios clínicos de fase III de emtricitabina + tenofovir alafenamida en combinación con elvitegravir + cobicistat o en estudios de fase III con Odefsey, pero fue identificada a partir de estudios clínicos o de la experiencia poscomercialización para emtricitabina cuando se utilizó con otros antirretrovirales.

3 Reacciones adversas identificadas a partir de estudios clínicos de productos que contienen emtricitabina + tenofovir alafenamida.

4 Reacción adversa identificada mediante la vigilancia poscomercialización para emtricitabina/rilpivirina/tenofovir disoproxil fumarato.

5 Reacción adversa identificada mediante la vigilancia poscomercialización para productos con emtricitabina.

6 Reacción adversa identificada mediante la vigilancia poscomercialización para productos con tenofovir alafenamida.

#### Resultados anómalos de laboratorio

#### Cambios en la creatinina sérica en pautas que contienen rilpivirina

Los datos combinados de los estudios de fase III TMC278-C209 y TMC278-C215 con pacientes sin tratamiento previo también demuestran que la creatinina sérica aumentó y la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) disminuyó durante 96 semanas de tratamiento con rilpivirina. La mayor parte de este aumento de la creatinina y la disminución de la TFGe se produjo durante las primeras cuatro semanas de tratamiento. A lo largo de 96 semanas de tratamiento con rilpivirina se observaron unos cambios medios de 0,1 mg/dl (intervalo: -0,3 mg/dl a 0,6 mg/dl) para la creatinina y -13,3 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (intervalo: -63,7 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> a 40,1 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) para la TFGe. En los pacientes que entraron en los estudios con insuficiencia renal leve o moderada, el aumento de la creatinina sérica observado fue similar a lo observado en pacientes con función renal normal. Estos aumentos no reflejan un cambio en la tasa real de filtración glomerular (TFG).

#### Cambios en las pruebas de laboratorio de lípidos

En estudios en pacientes sin tratamiento previo, que recibieron emtricitabina + tenofovir alafenamida (FTC + TAF) o emtricitabina + tenofovir disoproxil fumarato (FTC + TDF), ambos administrados con elvitegravir + cobicistat como tabletas de combinación de dosis fija, se observaron aumentos con respecto al valor basal en ambos grupos de tratamiento para los parámetros lipídicos en condiciones de ayuno de colesterol total, colesterol directo ligado a lipoproteínas de baja densidad (LDL) y a lipoproteínas de alta densidad (HDL) y triglicéridos en la semana 144. La mediana del aumento con respecto al valor basal de dichos parámetros fue mayor en los pacientes que recibieron FTC + TAF en comparación con los pacientes que recibieron FTC + TDF ( $p < 0,001$  para la diferencia entre los grupos de tratamiento para el



colesterol total en condiciones de ayuno, el colesterol LDL directo y HDL y los triglicéridos). La mediana (Q1, Q3) del cambio con respecto al valor basal en la semana 144 en el cociente colesterol total/colesterol HDL fue de 0,2 (-0,3; 0,7) en pacientes que recibieron FTC + TAF y de 0,1 (-0,4; 0,6) en pacientes que recibieron FTC + TDF ( $p = 0,006$  para la diferencia entre los grupos de tratamiento).

El cambio de una pauta basada en TDF a Odefsey puede provocar ligeros aumentos en los parámetros lipídicos. En un estudio de pacientes virológicamente suprimidos que cambiaron desde FTC/RPV/TDF a Odefsey (estudio GS-US-366-1216), se observaron aumentos desde el inicio en los valores en ayunas del colesterol total, colesterol LDL directo, colesterol HDL y triglicéridos en el brazo de Odefsey, y no se observaron cambios clínicamente significativos desde el inicio en la mediana de los valores en ayunas para el cociente colesterol total/colesterol HDL en ambos grupos de tratamiento, en la semana 96. En un estudio con pacientes virológicamente suprimidos que cambiaron desde EFV/FTC/TDF a Odefsey (estudio GS-US-366-1160), se observaron reducciones desde el inicio en los valores en ayunas del colesterol total y colesterol HDL en el grupo de Odefsey; no se observaron cambios clínicamente significativos desde el inicio en la mediana de los valores en ayunas para el cociente colesterol total/colesterol HDL, colesterol LDL directo o triglicéridos en ambos grupos de tratamiento en la semana 96.

### Cortisol

En los estudios de fase III TMC278-C209 y TMC278-C215 combinados de pacientes sin tratamiento previo, en la semana 96, hubo una media del cambio global con respecto al valor basal de cortisol de -19,1 (-30,85; -7,37) nmol/l en el grupo de rilpivirina y de -0,6 (-13,29; 12,17) nmol/l en el grupo de efavirenz. En la semana 96, el cambio medio con respecto al valor basal en la concentración de cortisol estimulado por ACTH fue menor en el grupo de rilpivirina ( $+18,4 \pm 8,36$  nmol/l) que en el grupo de efavirenz ( $+54,1 \pm 7,24$  nmol/l). Los valores medios para el grupo de rilpivirina tanto para el cortisol basal como el estimulado por ACTH en la semana 96, se mantuvieron dentro del intervalo normal. Estos cambios en los parámetros de seguridad suprarrenal no fueron clínicamente relevantes. No hubo signos ni síntomas clínicos que sugirieran insuficiencia suprarrenal o disfunción gonadal en adultos.

### Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

#### Parámetros metabólicos

El peso y los niveles de glucosa y lípidos en la sangre pueden aumentar durante el tratamiento antirretroviral.

#### Síndrome de reconstitución inmune

Al inicio de la TARC, en los pacientes infectados por VIH con deficiencia inmune grave, puede aparecer una reacción inflamatoria frente a infecciones oportunistas latentes o asintomáticas. Se han notificado también trastornos autoinmunes (como la enfermedad de Graves y la hepatitis autoinmune). No obstante, el tiempo hasta el inicio notificado es más variable y estos eventos pueden producirse muchos meses después del inicio del tratamiento.

#### Osteonecrosis

Se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con factores de riesgo generalmente reconocidos, enfermedad avanzada por VIH o exposición prolongada a la TARC. Se desconoce la frecuencia de esta reacción adversa.



## Reacciones cutáneas graves

Se han notificado reacciones cutáneas graves con síntomas sistémicos durante la experiencia poscomercialización de emtricitabina/rilpivirina/tenofovir disoproxil fumarato, incluidas erupciones acompañadas por fiebre, ampollas, conjuntivitis, angioedema, elevaciones en las pruebas de la función hepática y/o eosinofilia.

### Población pediátrica

La seguridad de emtricitabina + tenofovir alafenamida se evaluó a lo largo de 48 semanas en un estudio clínico abierto (GS-US-292-0106) en el que 50 pacientes pediátricos infectados por el VIH-1 de 12 a < 18 años de edad que nunca habían recibido tratamiento recibieron emtricitabina + tenofovir alafenamida en combinación con elvitegravir + cobicistat como tableta de combinación a dosis fija. En este estudio, el perfil de seguridad en pacientes adolescentes fue similar al de los adultos.

La evaluación de la seguridad de rilpivirina se basó en los datos a 48 semanas, de un estudio abierto de un solo grupo (TMC278-C213) en 36 pacientes pediátricos de 12 a < 18 años y con un peso mínimo de 32 kg. Ningún paciente interrumpió la toma de rilpivirina debido a reacciones adversas. No se identificaron nuevas reacciones adversas en comparación a las observadas en adultos. La mayoría de las reacciones adversas fueron de grado 1 o 2. Las reacciones adversas (todos los grados) muy frecuentes fueron cefalea, depresión, somnolencia y náuseas. No se informó de ningún resultado anómalo de laboratorio de grado 3-4 para AST/ALT o reacciones adversas de grado 3-4 de aumento de transaminasas.

### Otras poblaciones especiales

#### Pacientes con insuficiencia renal

La seguridad de emtricitabina + tenofovir alafenamida se evaluó a lo largo de 144 semanas en un estudio clínico abierto (GS-US-292-0112) en el que 248 pacientes infectados por el VIH-1 que o bien nunca habían recibido tratamiento previo (n = 6), o bien eran pacientes virológicamente suprimidos (n = 242), con insuficiencia renal leve o moderada (tasa de filtración glomerular estimada mediante el método de Cockcroft-Gault [TFGe<sub>CG</sub>]: 30-69 ml/min) recibieron emtricitabina + tenofovir alafenamida en combinación con elvitegravir + cobicistat como tableta de combinación a dosis fija. El perfil de seguridad en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada fue similar al de los pacientes con función renal normal.

La seguridad de emtricitabina y tenofovir alafenamida se evaluó durante 48 semanas en un estudio clínico abierto, de un solo brazo (GS-US-292-1825) en el que 55 pacientes infectados por VIH-1, virológicamente suprimidos y con nefropatía terminal (TFGe<sub>CG</sub> < 15 ml/min) en hemodiálisis crónica recibieron emtricitabina + tenofovir alafenamida en combinación con elvitegravir + cobicistat como tableta de combinación a dosis fija. No se identificaron problemas de seguridad nuevos en pacientes con nefropatía terminal en hemodiálisis crónica tratados con emtricitabina + tenofovir alafenamida en combinación con elvitegravir + cobicistat como tableta de combinación a dosis fija.

#### Pacientes coinfectados por el VIH y el VHB

La seguridad de emtricitabina + tenofovir alafenamida en combinación con elvitegravir y cobicistat como tableta de combinación a dosis fija (elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir alafenamida [E/C/F/TAF]) se evaluó en 72 pacientes coinfectados por VIH/VHB que recibieron tratamiento para el VIH en un estudio clínico abierto (GS-US-292-1249), hasta la semana 48, en el que los pacientes cambiaron de una pauta antirretroviral (que incluía TDF en 69 de 72 pacientes) a E/C/F/TAF. Según estos datos limitados, el perfil de seguridad de emtricitabina + tenofovir alafenamida en combinación

Acta No. 26 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



con elvitegravir y cobicistat como tableta de combinación a dosis fija en pacientes coinfectados por VIH/VHB fue similar al de los pacientes mono infectados por el VIH-1.

En pacientes coinfectados por el virus de la hepatitis B o C que recibieron rilpivirina, la incidencia de elevación de enzimas hepáticas fue mayor que en los pacientes que recibieron rilpivirina y que no estaban coinfectados. La exposición farmacocinética de rilpivirina en pacientes coinfectados fue comparable a la de pacientes sin coinfección.

#### 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. El reporte de las reacciones adversas asociadas al uso del medicamento debe ser notificado al programa Nacional de Farmacovigilancia

#### Nuevas interacciones

Odefsey está indicado para su uso como pauta completa para el tratamiento de la infección por VIH-1 y no se debe administrar de forma concomitante con otros medicamentos antirretrovirales. Por lo tanto, no se facilita información sobre interacciones medicamentosas con otros antirretrovirales. Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

#### Emtricitabina

Los estudios de interacciones medicamentosas farmacocinéticas clínicos e *in vitro* han mostrado que el potencial de interacciones mediadas por el CYP entre emtricitabina y otros medicamentos es bajo. La administración concomitante de emtricitabina con medicamentos que se eliminan mediante secreción tubular activa puede aumentar las concentraciones de emtricitabina y/o del medicamento administrado de forma concomitante. Los medicamentos que reducen la función renal pueden aumentar las concentraciones de emtricitabina.

#### Rilpivirina

Rilpivirina se metaboliza principalmente a través de CYP3A. Los medicamentos que inducen o inhiben CYP3A pueden, por tanto, afectar al aclaramiento de rilpivirina. Rilpivirina inhibe la glicoproteína P (P-gp) *in vitro* (la concentración inhibitoria del 50 % [CI<sub>50</sub>] es 9,2 µM). En un estudio clínico, rilpivirina no afectó significativamente a la farmacocinética de la digoxina. Además, en un estudio clínico de interacciones medicamentosas con tenofovir alafenamida, que es más sensible a la inhibición intestinal de la P-gp, rilpivirina no afectó a las exposiciones de tenofovir alafenamida cuando se administraron simultáneamente, indicando que rilpivirina no es un inhibidor de la P-gp *in vivo*.

Rilpivirina es un inhibidor *in vitro* del transportador MATE-2K, con una CI<sub>50</sub> de < 2,7 nM. Las implicaciones clínicas de este hallazgo se desconocen en la actualidad.

#### Tenofovir alafenamida

Tenofovir alafenamida se transporta por la P-gp y la proteína de resistencia de cáncer de mama (BCRP, por sus siglas en inglés). Los medicamentos que afectan a la actividad de la P-gp y BCRP pueden producir cambios en la absorción de tenofovir alafenamida (ver Tabla 1). Se prevé que los medicamentos que inducen la actividad de la P-gp (p. ej., rifampicina, rifabutina, carbamazepina, fenobarbital) reduzcan la absorción de tenofovir alafenamida, dando lugar a una concentración plasmática reducida de tenofovir alafenamida, lo que puede redundar en una pérdida del efecto terapéutico de Odefsey y la aparición de resistencias. Se prevé que la administración concomitante de Odefsey con otros medicamentos que inhiben la actividad de la P-gp y de la BCRP (p. ej., ketoconazol,

Acta No. 26 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



fluconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, ciclosporina) aumente la absorción y la concentración plasmática de tenofovir alafenamida. A partir de los datos procedentes de un estudio *in vitro*, no se espera que la administración concomitante de tenofovir alafenamida con inhibidores de la xantina oxidasa (p. ej. febuxostat) aumente la exposición sistémica a tenofovir *in vivo*.

Tenofovir alafenamida no es un inhibidor de CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 o CYP2D6 *in vitro*. Tenofovir alafenamida no es un inhibidor ni un inductor de CYP3A *in vivo*. Tenofovir alafenamida es un sustrato del polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP) 1B1 y de OATP1B3 *in vitro*. La distribución de tenofovir alafenamida en el organismo se puede ver afectada por la actividad de OATP1B1 y de OATP1B3.

#### Uso concomitante contraindicado

Se ha observado que la administración concomitante de Odefsey y medicamentos que inducen CYP3A disminuye las concentraciones plasmáticas de rilpivirina, lo que potencialmente podría conducir a la pérdida de respuesta virológica a Odefsey (ver sección 4.3) y a la posible resistencia a rilpivirina y los ITINN.

Se ha observado que la administración concomitante de Odefsey e inhibidores de la bomba de protones disminuye las concentraciones plasmáticas de rilpivirina (debido al aumento del pH gástrico), lo que potencialmente podría conducir a la pérdida de respuesta virológica a Odefsey (ver sección 4.3) y a la posible resistencia a rilpivirina y los ITINN.

#### Uso concomitante para el cual se recomienda precaución

##### Inhibidores de las enzimas CYP

Se ha observado que la administración concomitante de Odefsey y medicamentos que inhiben la actividad de la enzima CYP3A aumenta las concentraciones plasmáticas de rilpivirina.

##### Medicamentos que producen prolongación de QT

Odefsey se debe utilizar con precaución cuando se administra junto con un medicamento asociado a un riesgo conocido de Torsade de Pointes

##### Otras interacciones

Tenofovir alafenamida no es un inhibidor de la uridina difosfato glucuronosiltransferasa (UGT) 1A1 humana *in vitro*. No se sabe si emtricitabina o tenofovir alafenamida son inhibidores de otras enzimas UGT. Emtricitabina no inhibió la reacción de glucuronidación de un sustrato UGT no específico *in vitro*.

Las interacciones entre Odefsey o sus componentes individuales y los medicamentos administrados de forma concomitante se enumeran a continuación en la Tabla 1 (el aumento está indicado como “↑”, la disminución, como “↓”, la ausencia de cambios, como “↔”).



Tabla 1: Interacciones entre Odefsey o sus componentes individuales y otros medicamentos

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones de medicamento. Cambio porcentual medio en AUC, C <sub>max</sub> , y C <sub>min</sub>	Recomendación relativa a la administración concomitante con Odefsey
<b>ANTIINFECCIOSOS</b>		
<b>Antifúngicos</b>		
Ketoconazol (400 mg una vez al día)/Rilpivirina <sup>1</sup>	<p>Ketoconazol: AUC: ↓ 24 % C<sub>min</sub>: ↓ 66 % C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Rilpivirina: AUC: ↑ 49 % C<sub>min</sub>: ↑ 76 % C<sub>max</sub>: ↑ 30 % Inhibición de CYP3A</p> <p><i>Previsto:</i> Tenofovir alafenamida: AUC: ↑ C<sub>max</sub>: ↑ Inhibición de la P-gp</p> <p>Interacción no estudiada con tenofovir alafenamida. Se prevé que la administración concomitante de ketoconazol aumente las concentraciones plasmáticas de tenofovir alafenamida (inhibición de la P-gp).</p>	No se recomienda la administración concomitante.
Fluconazol Itraconazol Posaconazol Voriconazol	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Odefsey. Se prevé que la administración concomitante de estos antifúngicos aumente las concentraciones plasmáticas de rilpivirina (inhibición de CYP3A) y tenofovir alafenamida (inhibición de la P-gp).	No se recomienda la administración concomitante.



Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones de medicamento. Cambio porcentual medio en AUC, $C_{max}$ , y $C_{min}$	Recomendación relativa a la administración concomitante con Odefsey
<b>Antimicobacterianos</b>		
Rifampicina/Rilpivirina	<p>Rifampicina: AUC: ↔ <math>C_{min}</math>: N/A <math>C_{max}</math>: ↔</p> <p>25-desacetil-rifampicina: AUC: ↓ 9 % <math>C_{min}</math>: N/A <math>C_{max}</math>: ↔</p> <p>Rilpivirina: AUC: ↓ 80 % <math>C_{min}</math>: ↓ 89 % <math>C_{max}</math>: ↓ 69 % Inducción de CYP3A</p> <p><i>Previsto:</i> Tenofovir alafenamida: AUC: ↓ <math>C_{max}</math>: ↓ Inducción de la P-gp</p> <p>Interacción no estudiada con tenofovir alafenamida. Es probable que la administración concomitante cause disminuciones significativas de las concentraciones plasmáticas de tenofovir alafenamida (inducción de la P-gp).</p>	La administración concomitante está contraindicada.
Rifapentina	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Odefsey. Es probable que la administración concomitante cause disminuciones significativas de las concentraciones plasmáticas de rilpivirina (inducción de CYP3A) y tenofovir alafenamida (inducción de la P-gp).	La administración concomitante está contraindicada.



Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones de medicamento. Cambio porcentual medio en AUC, C <sub>max</sub> , y C <sub>min</sub>	Recomendación relativa a la administración concomitante con Odefsey
Rifabutina (300 mg una vez al día)/Rilpivirina <sup>1</sup>	Rifabutina: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔  25-O-desacetil-rifabutina: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔	La administración concomitante está contraindicada.
Rifabutina (300 mg una vez al día)/Rilpivirina	Rilpivirina: AUC: ↓ 42 % C <sub>min</sub> : ↓ 48 % C <sub>max</sub> : ↓ 31 % Inducción de CYP3A  <i>Previsto:</i> Tenofovir alafenamida: AUC: ↓ C <sub>max</sub> : ↓ Inducción de la P-gp  Interacción no estudiada con tenofovir alafenamida. La administración concomitante es probable que cause disminuciones significativas de las concentraciones plasmáticas de tenofovir alafenamida (inducción de la P-gp).	
<b>Antibióticos macrólidos</b>		
Claritromicina Eritromicina	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Odefsey. La combinación de Odefsey con estos antibióticos macrólidos puede causar un aumento de las concentraciones plasmáticas de rilpivirina (inhibición de CYP3A) y tenofovir alafenamida (inhibición de la P-gp).	No se recomienda la administración concomitante.
<b>Fármacos antivirales</b>		
Boceprevir	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Odefsey.	No se recomienda la administración concomitante.
Telaprevir (750 mg cada 8 horas)/Rilpivirina	Telaprevir: AUC: ↓ 5 % C <sub>min</sub> : ↓ 11 % C <sub>máx</sub> : ↓ 3 %  Rilpivirina: AUC: ↑ 78 % C <sub>min</sub> : ↑ 93 % C <sub>máx</sub> : ↑ 49 %	Boceprevir o telaprevir tienen el potencial de afectar negativamente a la activación intracelular y a la eficacia clínica antiviral de tenofovir alafenamida, basándose en los datos <i>in vitro</i> .





Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones de medicamento. Cambio porcentual medio en AUC, $C_{max}$ , y $C_{min}$	Recomendación relativa a la administración concomitante con Odefsey
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg una vez al día)/Rilpivirina	Ledipasvir: AUC: ↑ 2 % $C_{min}$ : ↑ 2 % $C_{max}$ : ↑ 1 %  Sofosbuvir: AUC: ↑ 5 % $C_{max}$ : ↓ 4 %  Metabolito de sofosbuvir GS-331007: AUC: ↑ 8 % $C_{min}$ : ↑ 10 % $C_{max}$ : ↑ 8 %  Rilpivirina: AUC: ↓ 5 % $C_{min}$ : ↓ 7 % $C_{max}$ : ↓ 3 %	No es necesario ajustar la dosis.
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg una vez al día)/Tenofovir alafenamida	Tenofovir alafenamida: AUC: ↑ 32 % $C_{max}$ : ↑ 3 %	
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg una vez al día)/Rilpivirina <sup>2</sup>	Sofosbuvir: AUC: ↔ $C_{max}$ : ↔  Metabolito de sofosbuvir GS-331007: AUC: ↔ $C_{min}$ : ↔ $C_{max}$ : ↔  Velpatasvir: AUC: ↔ $C_{min}$ : ↔ $C_{max}$ : ↔  Rilpivirina: AUC: ↔ $C_{min}$ : ↔ $C_{max}$ : ↔	No es necesario ajustar la dosis.



Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones de medicamento. Cambio porcentual medio en AUC, C <sub>max</sub> , y C <sub>min</sub>	Recomendación relativa a la administración concomitante con Odefsey
Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg + 100 mg una vez al día) <sup>3/</sup> Emtricitabina/Rilpivirina/Tenofovir alafenamida (200 mg/25 mg/25 mg una vez al día)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C<sub>min</sub>: N/A C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Metabolito de sofosbuvir GS-331007: AUC: ↔ C<sub>min</sub>: N/A C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C<sub>min</sub>: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Voxilaprevir: AUC: ↔ C<sub>min</sub>: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Emtricitabina: AUC: ↔ C<sub>min</sub>: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Rilpivirina: AUC: ↔ C<sub>min</sub>: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir alafenamida: AUC: ↑ 52% C<sub>min</sub>: N/A C<sub>max</sub>: ↑ 32%</p>	No es necesario ajustar la dosis.
Sofosbuvir (400 mg una vez al día)/Rilpivirina (25 mg una vez al día)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↑ 21 %</p> <p>Metabolito de sofosbuvir GS-331007: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Rilpivirina: AUC: ↔ C<sub>min</sub>: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p>	No es necesario ajustar la dosis.
Simeprevir (150 mg una vez al día)/Rilpivirina	<p>Simeprevir: AUC: ↑ 6 % C<sub>min</sub>: ↓ 4 % C<sub>max</sub>: ↑ 10 %</p> <p>Rilpivirina: AUC: ↑ 12 % C<sub>min</sub>: ↑ 25 % C<sub>max</sub>: ↑ 4 %</p>	No es necesario ajustar la dosis.

Acta No. 26 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones de medicamento. Cambio porcentual medio en AUC, $C_{max}$ , y $C_{min}$	Recomendación relativa a la administración concomitante con Odefsey
<b>ANTIÉPILEPTICOS</b>		
Carbamazepina: Oxcarbazepina Fenobarbital Fenitoína	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Odefsey. La administración concomitante puede causar disminuciones significativas de las concentraciones plasmáticas de rilpivirina (inducción de CYP3A) y tenofovir alafenamida (inducción de la P-gp).	La administración concomitante está contraindicada.
<b>GLUCOCORTICOIDES</b>		
Dexametasona (sistémica, excepto para uso en dosis única)	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Odefsey. Se esperan disminuciones significativas de las concentraciones plasmáticas de rilpivirina dependientes de la dosis (Inducción de CYP3A).	La administración concomitante está contraindicada.
<b>INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES</b>		
Omeprazol (20 mg una vez al día)/Rilpivirina <sup>1</sup>	Omeprazol: AUC: ↓ 14 % $C_{min}$ : N/A $C_{max}$ : ↓ 14 %  Rilpivirina: AUC: ↓ 40 % $C_{min}$ : ↓ 33 % $C_{max}$ : ↓ 40 % Menor absorción, aumento del pH gástrico	La administración concomitante está contraindicada.
Lansoprazol Rabeprazol Pantoprazol Esomeprazol Dexlansoprazol	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Odefsey. Se esperan disminuciones significativas de las concentraciones plasmáticas de rilpivirina (disminución de la absorción, aumento del pH gástrico).	La administración concomitante está contraindicada.
<b>MEDICAMENTOS A BASE DE PLANTAS</b>		
Hierba de San Juan ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Odefsey. La administración concomitante puede causar disminuciones significativas de las concentraciones plasmáticas de rilpivirina (inducción de CYP3A) y tenofovir alafenamida (inducción de la P-gp).	La administración concomitante está contraindicada.



Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones de medicamento. Cambio porcentual medio en AUC, C <sub>max</sub> , y C <sub>min</sub>	Recomendación relativa a la administración concomitante con Odefsey
<b>ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES H<sub>2</sub></b>		
Famotidina (40 mg dosis única tomada 12 horas antes de rilpivirina)/Rilpivirina <sup>1</sup>	Rilpivirina: AUC: ↓ 9 % C <sub>min</sub> : N/A C <sub>max</sub> : ↔	Sólo se deben utilizar los antagonistas de los receptores H <sub>2</sub> que puedan administrarse una vez al día. Se debe utilizar una estricta pauta de dosificación, con ingesta de los antagonistas de los receptores H <sub>2</sub> al menos 12 horas antes o al menos 4 horas después de Odefsey.
Famotidina (40 mg dosis única tomada 2 horas antes de rilpivirina) /Rilpivirina <sup>1</sup>	Rilpivirina: AUC: ↓ 76 % C <sub>min</sub> : N/A C <sub>max</sub> : ↓ 85 % Menor absorción, aumento del pH gástrico	
Famotidina (40 mg dosis única tomada 4 horas después de rilpivirina)/Rilpivirina <sup>1</sup>	Rilpivirina: AUC: ↑ 13 % C <sub>min</sub> : N/A C <sub>max</sub> : ↑ 21 %	
Cimetidina Nizatidina Ranitidina	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Odefsey. La administración concomitante puede causar disminuciones significativas de las concentraciones plasmáticas de rilpivirina (disminución de la absorción, aumento del pH gástrico).	
<b>ANTIÁCIDOS</b>		
Antiácidos (por ejemplo, hidróxido de aluminio o magnesio, carbonato de calcio)	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Odefsey. La administración concomitante puede causar disminuciones significativas de las concentraciones plasmáticas de rilpivirina (disminución de la absorción, aumento del pH gástrico).	Los antiácidos sólo se deben administrar o bien al menos 2 horas antes o al menos 4 horas después de Odefsey.
<b>ANTICONCEPTIVOS ORALES</b>		
Etinilestradiol (0,035 mg una vez al día)/Rilpivirina	Etinilestradiol: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 17 %	No es necesario ajustar la dosis.
Noretindrona (1 mg una vez al día)/Rilpivirina	Noretindrona: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔  Rilpivirina: AUC: ↔* C <sub>min</sub> : ↔* C <sub>max</sub> : ↔* *basado en controles históricos	



Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones de medicamento. Cambio porcentual medio en AUC, C <sub>max</sub> , y C <sub>min</sub>	Recomendación relativa a la administración concomitante con Odefsey
Norgestimato (0,180/0,215/0,250 mg una vez al día)/Etinilestradiol (0,025 mg una vez al día)/Emtricitabina/Tenofovir alafenamida (200/25 mg una vez al día)	Norelgestromina: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔  Norgestrel: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔  Etinilestradiol: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔	No es necesario ajustar la dosis.
<b>ANALGÉSICOS NARCÓTICOS</b>		
Metadona (60-100 mg una vez al día, dosis individualizada)/Rilpivirina	R(-) metadona: AUC: ↓ 16 % C <sub>min</sub> : ↓ 22 % C <sub>max</sub> : ↓ 14 %  S(+) metadona: AUC: ↓ 16 % C <sub>min</sub> : ↓ 21 % C <sub>max</sub> : ↓ 13 %  Rilpivirina: AUC: ↔* C <sub>min</sub> : ↔* C <sub>max</sub> : ↔* *basado en controles históricos	No se requieren ajustes de dosis.  Se recomienda realizar una monitorización clínica ya que puede ser necesario ajustar la terapia de mantenimiento con metadona en algunos pacientes.
<b>ANALGÉSICOS</b>		
Paracetamol (500 mg dosis única)/Rilpivirina <sup>1</sup>	Paracetamol: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : N/A C <sub>max</sub> : ↔  Rilpivirina: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 26 % C <sub>max</sub> : ↔	No es necesario ajustar la dosis.
<b>ANTIARRÍTMICOS</b>		
Digoxina/Rilpivirina	Digoxina: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : N/A C <sub>max</sub> : ↔	No es necesario ajustar la dosis.
<b>ANTICOAGULANTES</b>		
Dabigatrán etexilato	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Odefsey. No se puede excluir un riesgo de aumentos de las concentraciones plasmáticas de dabigatrán (inhibición intestinal de la P-gp).	La administración concomitante debe utilizarse con precaución.



Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones de medicamento. Cambio porcentual medio en AUC, $C_{max}$ , y $C_{min}$	Recomendación relativa a la administración concomitante con Odefsey
<b>INMUNOSUPRESORES</b>		
Ciclosporina	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Odefsey. Se prevé que la administración concomitante de ciclosporina aumente las concentraciones plasmáticas de rilpivirina (inhibición de CYP3A) y tenofovir alafenamida (inhibición de la P-gp).	No se recomienda la administración concomitante.
<b>ANTIDIABÉTICOS</b>		
Metformina (850 mg dosis única)/Rilpivirina	Metformina: AUC: ↔ $C_{min}$ : N/A $C_{max}$ : ↔	No es necesario ajustar la dosis.
<b>INHIBIDORES DE LA HMG CO-A REDUCTASA</b>		
Atorvastatina (40 mg una vez al día)/Rilpivirina <sup>1</sup>	Atorvastatina: AUC: ↔ $C_{min}$ : ↓ 15 % $C_{max}$ : ↑ 35 %  Rilpivirina: AUC: ↔ $C_{min}$ : ↔ $C_{max}$ : ↓ 9 %	No es necesario ajustar la dosis.
<b>INHIBIDORES DE LA FOSFODIESTERASA TIPO 5 (FDE-5)</b>		
Sildenafil (50 mg dosis única)/Rilpivirina <sup>1</sup>	Sildenafil: AUC: ↔ $C_{min}$ : N/A $C_{max}$ : ↔  Rilpivirina: AUC: ↔ $C_{min}$ : ↔ $C_{max}$ : ↔	No es necesario ajustar la dosis.
Vardenafilo Tadalafilo	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Odefsey. Son medicamentos pertenecientes a la misma clase por lo que se podrían predecir interacciones similares.	No es necesario ajustar la dosis.
<b>HIPNÓTICOS/SEDANTES</b>		
Midazolam (2,5 mg por vía oral, dosis única)/Tenofovir alafenamida	Midazolam: AUC: ↑ 12 % $C_{min}$ : N/A $C_{max}$ : ↑ 2 %	No es necesario ajustar la dosis.
Midazolam (1 mg por vía intravenosa, dosis única)/Tenofovir alafenamida	Midazolam: AUC: ↑ 8 % $C_{min}$ : N/A $C_{max}$ : ↓ 1 %	

N/A = no aplicable

1 Este estudio de interacciones ha sido realizado con una dosis superior a la dosis recomendada de rilpivirina hidrocloreto para evaluar el efecto máximo sobre el medicamento administrado de forma concomitante. La recomendación de administración es aplicable a la dosis recomendada de rilpivirina de 25 mg una vez al día.

Acta No. 26 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- 2 Estudio realizado con la tableta de combinación de dosis fija de emtricitabina/rilpivirina/tenofovir disoproxil fumarato.
- 3 Estudio realizado con 100 mg adicionales de voxilaprevir para obtener las exposiciones a voxilaprevir esperadas en pacientes infectados por el VHC.

Estudios realizados con otros medicamentos

Basándonos en los estudios de interacciones medicamentosas realizados con los componentes de Odefsey, no se esperan interacciones clínicamente significativas cuando Odefsey se combina con los siguientes medicamentos: buprenorfina, naloxona y norbuprenorfina.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

**3.1.9.11. DESCOVY® 200MG/10MG TABLETAS RECUBIERTAS  
DESCOVY® 200MG/25MG TABLETAS RECUBIERTAS**

Expediente : 20114785 / 20131470  
Radicado : 20191158541 / 20191158545  
Fecha : 16/08/2019  
Interesado : Biotoscana Farma S.A.

Composición:

- Cada tableta recubierta contiene 200 mg de emtricitabina + 11.2 mg de Tenofovir Alafenamida Fumarato equivalente a 10 mg de Tenofovir Alafenamida
- Cada tableta recubierta contiene 200 mg de emtricitabina + 28 mg de Tenofovir Alafenamida Fumarato equivalente a 25 mg de Tenofovir Alafenamida

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Está indicado en combinación con otros fármacos antirretrovirales para el tratamiento de adultos infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1).

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes de la formulación.

Precauciones y advertencias:

- pacientes coinfectados por el vih y el virus de la hepatitis b o c
- enfermedad hepática
- peso y parámetros metabólicos
- disfunción mitocondrial
- síndrome de reconstitución inmune
- pacientes que albergan mutaciones del vih-1
- terapia triple con nucleósidos
- infecciones oportunistas
- osteonecrosis
- nefrotoxicidad
- administración concomitante de otros medicamentos

Acta No. 26 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- la disminución en reacciones adversas a nivel renal no está demostrada en el tratamiento a largo plazo es teórica y no ha sido demostrada
- pacientes con falla renal deben seguir lo recomendado para el tratamiento con emtricitabina

A pesar de que se ha probado que la supresión viral debida al tratamiento antirretroviral eficaz reduce sustancialmente el riesgo de transmisión sexual, no se puede excluir un riesgo residual. Se deben tomar precauciones, conforme a las guías nacionales, para prevenir la transmisión.

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

- Modificación de dosificación
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto Versión CO-JUL19-EU-JUN19
- Información para Prescribir Versión CO-JUL19-EU-JUN19

#### Nueva dosificación

El tratamiento debe ser iniciado por un médico con experiencia en el tratamiento de la infección por el VIH.

#### Posología

Descovy se debe administrar por vía oral tal como se indica en la Tabla 1.

Tabla 1: Dosis de Descovy en función del tercer fármaco de la pauta de tratamiento contra el VIH

Dosis de Descovy	Tercer fármaco de la pauta de tratamiento contra el VIH (ver sección 4.5)
Descovy 200/10 mg una vez al día	Atazanavir con ritonavir o cobicistat Darunavir con ritonavir o cobicistat <sup>1</sup> Lopinavir con ritonavir
Descovy 200/25 mg una vez al día	Dolutegravir, efavirenz, maraviroc, nevirapina, rilpivirina, raltegravir

- 1 Descovy 200/10 mg en combinación con darunavir 800 mg y cobicistat 150 mg, administrado como tableta de combinación a dosis fija, se estudió en sujetos que nunca habían recibido tratamiento.

Si el paciente omite una dosis de Descovy en el plazo de 18 horas desde la hora normal de administración, debe tomar Descovy lo antes posible y continuar la pauta habitual de administración. Si un paciente omite una dosis de Descovy por más de 18 horas, no debe tomar la dosis omitida y simplemente debe continuar la pauta habitual de administración.

Si el paciente vomita en el plazo de 1 hora después de tomar Descovy, debe tomar otra tableta.

#### Pacientes de edad avanzada

No se requiere un ajuste de la dosis de Descovy en pacientes de edad avanzada.





### Insuficiencia renal

No se requiere un ajuste de la dosis de Descovy en adultos con un aclaramiento de creatinina estimado (ClCr)  $\geq 30$  ml/min. Descovy se debe suspender en los pacientes cuyo ClCr estimado descienda por debajo de 30 ml/min durante el tratamiento.

No se requiere un ajuste de la dosis de Descovy en adultos con nefropatía terminal (ClCr estimado  $< 15$  ml/min) en hemodiálisis crónica; aunque en general Descovy se debe evitar, se puede utilizar en estos pacientes si se considera que los posibles beneficios superan a los posibles riesgos. En los días de hemodiálisis, Descovy se debe administrar cuando esta haya finalizado.

Descovy se debe evitar en pacientes con ClCr estimado  $\geq 15$  ml/min y  $< 30$  ml/min, o  $< 15$  ml/min que no reciben hemodiálisis crónica, ya que no se ha establecido la seguridad de Descovy en estas poblaciones.

### Insuficiencia hepática

No se requiere un ajuste de la dosis de Descovy en pacientes con insuficiencia hepática.

### Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Descovy en pacientes pediátricos menores de 18 años de edad. No se dispone de datos.

### Forma de administración

Descovy se debe tomar por vía oral, una vez al día con o sin alimentos. La tableta recubierta no se debe masticar, machacar ni partir.

### Nuevas precauciones o advertencias

- Pacientes coinfectados por el VIH y el virus de la hepatitis B o C
- Enfermedad hepática
- Peso y parámetros metabólicos
- Disfunción mitocondrial después de la exposición in utero
- Síndrome de reconstitución inmune
- Pacientes que albergan mutaciones del VIH-1
- Terapia triple con nucleósidos
- Infecciones oportunistas
- Osteonecrosis
- Nefrotoxicidad
- Pacientes con nefropatía terminal que reciben hemodiálisis crónica
- Administración concomitante de otros medicamentos

A pesar de que se ha probado que la supresión viral con tratamiento antirretroviral eficaz reduce sustancialmente el riesgo de transmisión sexual, no se puede excluir un riesgo residual. Se deben tomar precauciones, conforme a las directrices nacionales, para prevenir la transmisión.

### Pacientes coinfectados por el VIH y el virus de la hepatitis B o C

Los pacientes con hepatitis B o C crónica, tratados con terapia antirretroviral tienen un riesgo mayor de padecer reacciones adversas hepáticas graves y potencialmente mortales.



No se ha establecido la seguridad y eficacia de Descovy en pacientes coinfectados por el VIH-1 y el virus de la hepatitis C (VHC).

Tenofovir alafenamida es activo frente al virus de la hepatitis B (VHB). La interrupción del tratamiento con Descovy en pacientes coinfectados por VIH y VHB puede asociarse con exacerbaciones agudas graves de la hepatitis. En pacientes coinfectados por VIH y VHB que interrumpen el tratamiento con Descovy hay que efectuar un seguimiento estrecho, clínico y de laboratorio, durante al menos varios meses después de suspender el tratamiento.

#### Enfermedad hepática

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Descovy en pacientes con trastornos hepáticos significativos subyacentes.

Los pacientes con insuficiencia hepática preexistente, incluyendo hepatitis crónica activa, tienen una frecuencia aumentada de alteración de la función hepática durante la terapia antirretroviral combinada (TARC) y deben ser monitorizados de acuerdo con las prácticas habituales. Si hay evidencia de empeoramiento de la enfermedad hepática en dichos pacientes, se tendrá que considerar la interrupción o suspensión del tratamiento.

#### Peso y parámetros metabólicos

Durante el tratamiento antirretroviral se puede producir un aumento en el peso y en los niveles de glucosa y lípidos en la sangre. Tales cambios podrían estar relacionados en parte con el control de la enfermedad y en parte con el estilo de vida. Para los lípidos, hay en algunos casos evidencia de un efecto del tratamiento, mientras que para la ganancia de peso no hay una evidencia sólida que relacione esto con un tratamiento en particular. Para monitorizar los niveles de lípidos y de glucosa en la sangre, se hace referencia a pautas establecidas en las guías de tratamiento del VIH. Los trastornos lipídicos se deben tratar como se considere clínicamente apropiado.

#### Disfunción mitocondrial después de la exposición in utero

Los análogos de nucleós(t)idos pueden afectar a la función mitocondrial en un grado variable, siendo más marcado con estavudina, didanosina y zidovudina. Existen informes de disfunción mitocondrial en lactantes VIH negativo expuestos in utero y/o post-parto a análogos de nucleósidos; estos concernieron predominantemente al tratamiento con pautas de tratamiento que contenían zidovudina. Las principales reacciones adversas notificadas fueron trastornos hematológicos (anemia, neutropenia) y trastornos metabólicos (hiperlactatemia, hiperlipasemia). Estas reacciones fueron a menudo transitorias. Se han notificado de forma rara trastornos neurológicos de aparición tardía (hipertonía, convulsión, comportamiento anormal). Actualmente no se sabe si estos trastornos neurológicos son transitorios o permanentes. Estos hallazgos se deben considerar en cualquier niño expuesto in utero a análogos de nucleós(t)idos, que presenten hallazgos clínicos graves de etiología desconocida, especialmente hallazgos neurológicos. Estos hallazgos no afectan a las recomendaciones nacionales actuales para utilizar tratamiento antirretroviral en mujeres embarazadas para prevenir la transmisión vertical del VIH.

#### Síndrome de reconstitución inmune

Cuando se instaura una TARC en pacientes infectados por VIH con deficiencia inmune grave puede aparecer una respuesta inflamatoria frente a patógenos oportunistas latentes o asintomáticos y provocar situaciones clínicas graves, o un empeoramiento de los síntomas. Normalmente estas reacciones se han observado en las primeras semanas o meses después del inicio de la TARC. Algunos ejemplos relevantes de estas reacciones incluyen retinitis por citomegalovirus, infecciones micobacterianas generalizadas y/o localizadas y neumonía por

Acta No. 26 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



*Pneumocystis jirovecii*. Se debe evaluar cualquier síntoma inflamatorio y establecer un tratamiento cuando sea necesario.

Se han notificado también trastornos autoinmunes (como la enfermedad de Graves y la hepatitis autoinmune) en caso de reconstitución inmune; no obstante, el tiempo hasta el inicio notificado es más variable y estos acontecimientos se pueden producir muchos meses después del inicio del tratamiento.

Pacientes que albergan mutaciones del VIH-1

Descovy se debe evitar en pacientes con VIH-1 previamente tratados con antirretrovirales que albergan la mutación K65R.

Terapia triple con nucleósidos

Ha habido informes de una elevada tasa de fracaso virológico y de aparición de resistencias en una fase temprana cuando tenofovir disoproxil fumarato se combinaba con lamivudina y abacavir, así como con lamivudina y didanosina en una pauta posológica de una vez al día. Por lo tanto, los mismos problemas pueden aparecer si Descovy se administra con un tercer análogo de nucleósidos.

Infecciones oportunistas

Los pacientes que reciban Descovy o cualquier otra terapia antirretroviral pueden continuar adquiriendo infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección por el VIH y deben permanecer, por lo tanto, bajo la observación clínica estrecha de médicos expertos en el tratamiento de pacientes con enfermedades asociadas al VIH.

Osteonecrosis

Se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con infección avanzada por VIH y/o exposición prolongada a la TARV, aunque se considera que la etiología es multifactorial (incluyendo uso de corticosteroides, consumo de alcohol, inmunodepresión grave, índice de masa corporal elevado). Se debe aconsejar a los pacientes que consulten al médico si experimentan molestias o dolor articular, rigidez articular o dificultad para moverse.

Nefrotoxicidad

No se puede excluir un posible riesgo de nefrotoxicidad resultante de la exposición crónica a niveles bajos de tenofovir debida a la administración de tenofovir alafenamida.

Pacientes con nefropatía terminal que reciben hemodiálisis crónica

En general, Descovy se debe evitar pero se puede utilizar en adultos con nefropatía terminal (ClCr estimado < 15 ml/min) que reciben hemodiálisis crónica si los posibles beneficios superan a los posibles riesgos. En un estudio de emtricitabina + tenofovir alafenamida en combinación con elvitegravir + cobicistat en una tableta de combinación a dosis fija (E/C/F/TAF) en adultos infectados por el VIH-1 con nefropatía terminal (ClCr estimado < 15 ml/min) en hemodiálisis crónica, la eficacia se mantuvo durante 48 semanas, pero la exposición a emtricitabina fue significativamente superior a la obtenida en pacientes con función renal normal. Aunque no se identificaron problemas de seguridad nuevos, las consecuencias del aumento de la exposición a emtricitabina continúan siendo inciertas.



#### Administración concomitante de otros medicamentos

No se recomienda la administración concomitante de Descovy con ciertos antiepilépticos (p. ej., carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital y fenitoína), antimicobacterianos (p. ej., rifampicina, rifabutina, rifapentina), boceprevir, telaprevir, hierba de San Juan e inhibidores de la proteasa (IPs) del VIH distintos de atazanavir, lopinavir y darunavir.

Descovy no se debe administrar de forma concomitante con medicamentos que contengan tenofovir alafenamida, tenofovir disoproxil (en forma de fumarato), emtricitabina, lamivudina o adefovir dipivoxil.

#### Nuevas reacciones adversas

#### Resumen del perfil de seguridad

La evaluación de las reacciones adversas se basa en los datos de seguridad de todos los estudios de fase 2 y 3 en los que 3.112 pacientes infectados por el virus del VIH-1 recibieron medicamentos que contenían emtricitabina y tenofovir alafenamida, y en la experiencia posterior a la comercialización. En los estudios clínicos con 866 pacientes adultos que nunca habían recibido tratamiento y que fueron tratados con emtricitabina y tenofovir alafenamida junto con elvitegravir y cobicistat como tableta de combinación a dosis fija de elvitegravir 150 mg/cobicistat 150 mg/emtricitabina 200 mg/tenofovir alafenamida (en forma de fumarato) 10 mg (E/C/F/TAF) a lo largo de 144 semanas, las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia fueron diarrea (7%), náuseas (11 %), y cefalea (6%).

#### Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas de la Tabla 3 se muestran según el sistema de clasificación de órganos y frecuencia. Las frecuencias se definen como sigue: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ) y poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ).

#### Tabla 3: Tabla de reacciones adversas<sup>1</sup>



Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Poco frecuentes:	anemia <sup>2</sup>
Trastornos psiquiátricos	
Frecuentes:	sueños anormales
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes:	cefalea, mareo
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes:	Náuseas
Frecuentes:	diarrea, vómitos, dolor abdominal, flatulencia
Poco frecuentes:	Dispepsia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuentes:	Erupción
Poco frecuentes:	angioedema <sup>3,4</sup> , prurito, urticaria <sup>4</sup>
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Poco frecuentes:	Artralgia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Frecuentes:	fatiga

- <sup>1</sup> Exceptuando el angioedema, la anemia y la urticaria (ver las notas al pie 2, 3 y 4), todas las reacciones adversas fueron identificadas a partir de estudios clínicos de productos que contenían F/TAF. Las frecuencias se obtuvieron a partir de estudios clínicos de fase 3 con E/C/F/TAF en 866 pacientes adultos que nunca habían recibido tratamiento a lo largo de 144 semanas de tratamiento (GS-US-292-0104 y GS-US-292-0111).
- <sup>2</sup> Esta reacción adversa no se observó en los estudios clínicos de productos que contenían F/TAF, pero fue identificada a partir de estudios clínicos o de la experiencia poscomercialización para emtricitabina cuando se utilizó con otros antirretrovirales.
- <sup>3</sup> Esta reacción adversa fue identificada mediante la vigilancia poscomercialización para productos que contienen emtricitabina.
- <sup>4</sup> Esta reacción adversa fue identificada mediante la vigilancia poscomercialización para productos que contienen tenofovir alafenamida.

## Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

### Síndrome de reconstitución inmune

Al inicio de la TARC, en los pacientes infectados por VIH con deficiencia inmune grave, puede aparecer una reacción inflamatoria frente a infecciones oportunistas latentes o asintomáticas. Se han notificado también trastornos autoinmunes (como la enfermedad de Graves y la hepatitis autoinmune); no obstante, el tiempo hasta el inicio notificado es más variable y estos efectos pueden producirse muchos meses después del inicio del tratamiento.

### Osteonecrosis

Se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con factores de riesgo generalmente reconocidos, enfermedad avanzada por VIH o exposición prolongada a la TARC. Se desconoce la frecuencia de esta reacción adversa.



## Cambios en las pruebas de laboratorio de lípidos

En los estudios realizados con pacientes sin tratamiento previo, se observaron aumentos con respecto al valor basal tanto en el grupo de tratamiento que contenía tenofovir alafenamida fumarato como en el que contenía tenofovir disoproxil fumarato para los parámetros lipídicos en condiciones de ayuno de colesterol total, colesterol directo ligado a lipoproteínas de baja densidad (LDL) y a lipoproteínas de alta densidad (HDL) y triglicéridos en la semana 144. La mediana del aumento con respecto al valor basal de dichos parámetros fue mayor en el grupo tratado con E/C/F/TAF que en el tratado con elvitegravir 150 mg/cobicistat 150 mg/emtricitabina 200 mg/tenofovir disoproxil (en forma de fumarato) 245 mg (E/C/F/TDF) en la semana 144 ( $p < 0,001$  para la diferencia entre los grupos de tratamiento para el colesterol total en condiciones de ayuno, el colesterol directo ligado a LDL y HDL y los triglicéridos). La mediana (Q1, Q3) del cambio con respecto al valor basal en el cociente colesterol total/colesterol HDL en la semana 144 fue de 0,2 (-0,3; 0,7) en el grupo tratado con E/C/F/TAF y de 0,1 (-0,4; 0,6) en el grupo tratado con E/C/F/TDF ( $p = 0,006$  para la diferencia entre los grupos de tratamiento).

En un estudio de pacientes virológicamente suprimidos que cambiaron de emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato a Descovy manteniendo el tercer fármaco antirretroviral (Estudio GS-US-311-1089), se observaron aumentos respecto al valor basal en los parámetros lipídicos en ayunas de colesterol total, colesterol LDL directo y triglicéridos en el grupo Descovy comparado con la escasa variación en el grupo de emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato ( $p \leq 0,009$  para la diferencia entre los grupos en los cambios respecto al valor basal). En la semana 96 en ambos grupos de tratamiento se observó escasa variación respecto a los valores basales en la mediana de colesterol HDL y glucosa en ayunas, así como en el cociente de colesterol total en ayunas y colesterol HDL. Ninguno de estos cambios se consideró de interés clínico.

En un estudio de pacientes adultos virológicamente suprimidos que cambiaron de abacavir/lamivudina a Descovy manteniendo el tercer fármaco antirretroviral (estudio GS-US-311-1717), se observaron variaciones mínimas en los valores de los lípidos.

### Parámetros metabólicos

El peso y los niveles de glucosa y lípidos en la sangre pueden aumentar durante el tratamiento antirretroviral.

### Población pediátrica

La seguridad de emtricitabina y tenofovir alafenamida fue evaluada a lo largo de 48 semanas en un estudio clínico abierto (GS-US-292-0106) en el que pacientes pediátricos infectados por el VIH-1 de 12 a < 18 años de edad que nunca habían recibido tratamiento recibieron emtricitabina y tenofovir alafenamida en combinación con elvitegravir y cobicistat como tableta de combinación a dosis fija. El perfil de seguridad de emtricitabina y tenofovir alafenamida administrado con elvitegravir y cobicistat en 50 pacientes adolescentes fue similar al de los adultos.

### Otras poblaciones especiales

#### Pacientes con insuficiencia renal

La seguridad de emtricitabina y tenofovir alafenamida fue evaluada a lo largo de 144 semanas en un estudio clínico abierto (GS-US-292-0112) en el que 248 pacientes infectados por el VIH-1 que o bien nunca habían recibido tratamiento ( $n = 6$ ), o bien eran pacientes virológicamente suprimidos ( $n = 242$ ), con insuficiencia renal leve o moderada (tasa de filtración glomerular estimada mediante el método de Cockcroft-Gault [eTFGCG]:

Acta No. 26 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



30-69 ml/min) recibieron emtricitabina y tenofovir alafenamida en combinación con elvitegravir y cobicistat como tableta de combinación a dosis fija. El perfil de seguridad en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada fue similar al de los pacientes con función renal normal.

La seguridad de emtricitabina y tenofovir alafenamida se evaluó durante 48 semanas en un estudio clínico abierto, de un solo brazo (GS-US-292-1825) en el que 55 pacientes infectados por VIH-1, virológicamente suprimidos y con nefropatía terminal (eTFGCG < 15 ml/min) en hemodiálisis crónica recibieron emtricitabina y tenofovir alafenamida en combinación con elvitegravir y cobicistat como tableta de combinación a dosis fija. No se identificaron problemas de seguridad nuevos en pacientes con nefropatía terminal en hemodiálisis crónica tratados con emtricitabina y tenofovir alafenamida en combinación con elvitegravir y cobicistat como tableta de combinación a dosis fija.

#### Pacientes coinfectados por el VIH y el VHB

La seguridad de emtricitabina y tenofovir alafenamida en combinación con elvitegravir y cobicistat como tableta de combinación a dosis fija (elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir alafenamida [E/C/F/TAF]) fue evaluada en 72 pacientes coinfectados por VIH/VHB que recibieron tratamiento para el VIH en un estudio clínico abierto (GS-US-292-1249), hasta la semana 48, en el que los pacientes cambiaron de una pauta antirretroviral (que incluía tenofovir disoproxil fumarato [TDF] en 69 de 72 pacientes) a E/C/F/TAF. Según estos datos limitados, el perfil de seguridad de emtricitabina y tenofovir alafenamida en combinación con elvitegravir y cobicistat como tableta de combinación a dosis fija en pacientes coinfectados por VIH/VHB fue similar al de los pacientes mono infectados por el VIH-1.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Departamento de Farmacovigilancia de Biotoscana Farma S.A., enviando un correo electrónico a [Farmacovigilancia.colombia@grupobiotoscana.com](mailto:Farmacovigilancia.colombia@grupobiotoscana.com)

#### Nuevas interacciones

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

Descovy no se debe administrar de forma concomitante con medicamentos que contengan tenofovir alafenamida, tenofovir disoproxil (en forma de fumarato), emtricitabina, lamivudina o adefovir dipivoxil.

#### Emtricitabina

Los estudios de interacciones medicamentosas farmacocinéticas clínicos e in vitro han mostrado que el potencial de interacciones mediadas por el CYP entre emtricitabina y otros medicamentos es bajo. La administración concomitante de emtricitabina con medicamentos que se eliminan mediante secreción tubular activa puede aumentar las concentraciones de emtricitabina y/o del medicamento administrado de forma concomitante. Los medicamentos que reducen la función renal pueden aumentar las concentraciones de emtricitabina.

#### Tenofovir alafenamida

Tenofovir alafenamida es transportado por la glicoproteína P (P-gp) y la proteína de resistencia de cáncer de mama (BCRP, por sus siglas en inglés). Los medicamentos que afectan notablemente a la actividad de la P-gp y de la BCRP pueden producir cambios en la

Acta No. 26 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



absorción de tenofovir alafenamida. Se prevé que los medicamentos que inducen la actividad de la P-gp (p. ej. rifampicina, rifabutina, carbamazepina, fenobarbital) reduzcan la absorción de tenofovir alafenamida, dando lugar a una concentración plasmática reducida de tenofovir alafenamida, lo que puede redundar en una pérdida del efecto terapéutico de Descovy y la aparición de resistencias. Se prevé que la administración concomitante de Descovy con otros medicamentos que inhiben la actividad de la P-gp y de la BCRP (p. ej. cobicistat, ritonavir, ciclosporina) aumente la absorción y la concentración plasmática de tenofovir alafenamida. A partir de los datos procedentes de un estudio in vitro, no se espera que la administración concomitante de tenofovir alafenamida con inhibidores de la xantina oxidasa (p. ej. febuxostat) aumente la exposición sistémica a tenofovir in vivo.

Tenofovir alafenamida no es un inhibidor de CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 o CYP2D6 in vitro. No es un inhibidor ni un inductor de CYP3A in vivo. Tenofovir alafenamida es un sustrato de OATP1B1 y de OATP1B3 in vitro. La distribución de tenofovir alafenamida en el organismo puede verse afectada por la actividad de OATP1B1 y de OATP1B3.

Otras interacciones

Tenofovir alafenamida no es un inhibidor de la uridina difosfato glucuronosiltransferasa (UGT) 1A1 humana in vitro. No se sabe si tenofovir alafenamida es un inhibidor de otras enzimas UGT. Emtricitabina no inhibió la reacción de glucuronidación de un sustrato UGT no específico in vitro.

Las interacciones entre los componentes de Descovy y los medicamentos potencialmente administrados de forma concomitante se enumeran en la Tabla 2 (el aumento está indicado como “↑”; la disminución, como “↓”; la ausencia de cambios, como “↔”). Las interacciones descritas se basan en estudios realizados con Descovy o con los componentes de Descovy en forma de fármacos individuales y/o en combinación, o son interacciones medicamentosas potenciales que pueden ocurrir con Descovy.

Tabla 2: Interacciones entre los componentes individuales de Descovy y otros medicamentos

Medicamento por áreas terapéuticas <sup>1</sup>	Efectos sobre las concentraciones de medicamento. Cambio porcentual medio en AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>2</sup>	Recomendación relativa a la administración concomitante con Descovy
<b>ANTIINFECCIOSOS</b>		
<b>Antifúngicos</b>		
Ketoconazol Itraconazol	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Descovy.  Se prevé que la administración concomitante de ketoconazol o itraconazol, que son inhibidores potentes de la P-gp, aumente las concentraciones plasmáticas de tenofovir alafenamida.	La dosis recomendada de Descovy es de 200/10 mg una vez al día.





Medicamento por áreas terapéuticas <sup>1</sup>	Efectos sobre las concentraciones de medicamento. Cambio porcentual medio en AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>2</sup>	Recomendación relativa a la administración concomitante con Descovy
Fluconazol Isavuconazol	<p>Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Descovy.</p> <p>La administración concomitante de fluconazol o isavuconazol puede aumentar las concentraciones plasmáticas de tenofovir alafenamida.</p>	La dosis de Descovy depende del antirretroviral que se administra de forma concomitante (ver sección 4.2).
<b>Antimicobacterianos</b>		
Rifabutina Rifampicina Rifapentina	<p>Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Descovy.</p> <p>La administración concomitante de rifampicina, rifabutina y rifapentina, todos los cuales son inductores de la P-gp, puede reducir las concentraciones plasmáticas de tenofovir alafenamida, lo que puede provocar una pérdida del efecto terapéutico y la aparición de resistencias.</p>	No se recomienda la administración concomitante de Descovy y rifabutina, rifampicina o rifapentina.
<b>Medicamentos contra el virus de la hepatitis C</b>		
Boceprevir Telaprevir	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Descovy.	La administración concomitante con boceprevir o telaprevir tiene el potencial de afectar de forma adversa a la activación intracelular y la eficacia clínica antiviral de tenofovir alafenamida, por lo que no se recomienda la administración concomitante de Descovy y boceprevir o telaprevir.



Medicamento por áreas terapéuticas <sup>1</sup>	Efectos sobre las concentraciones de medicamento. Cambio porcentual medio en AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>2</sup>	Recomendación relativa a la administración concomitante con Descovy
Ledipasvir (90 mg una vez al día)/ sofosbuvir (400 mg una vez al día), emtricitabina (200 mg una vez al día)/ tenofovir alafenamida (10 mg una vez al día) <sup>3</sup>	<p>Ledipasvir: AUC: ↑ 79% C<sub>max</sub>: ↑ 65% C<sub>min</sub>: ↑ 93%</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↑ 47% C<sub>max</sub>: ↑ 29%</p> <p>Metabolito de sofosbuvir GS-331007: AUC: ↑ 48% C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 66%</p> <p>Emtricitabina: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir alafenamida: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p>	No es necesario ajustar la dosis de ledipasvir o sofosbuvir. La dosis de Descovy depende del antirretroviral que se administra de forma concomitante (ver sección 4.2).
Ledipasvir (90 mg una vez al día)/ sofosbuvir (400 mg una vez al día), emtricitabina (200 mg una vez al día)/ tenofovir alafenamida (25 mg una vez al día) <sup>4</sup>	<p>Ledipasvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Metabolito de sofosbuvir GS-331007: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtricitabina: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir alafenamida: AUC: ↑ 32% C<sub>max</sub>: ↔</p>	No es necesario ajustar la dosis de ledipasvir o sofosbuvir. La dosis de Descovy depende del antirretroviral que se administra de forma concomitante (ver sección 4.2).



Medicamento por áreas terapéuticas <sup>1</sup>	Efectos sobre las concentraciones de medicamento. Cambio porcentual medio en AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>2</sup>	Recomendación relativa a la administración concomitante con Descovy
Sofosbuvir (400 mg una vez al día)/velpatasvir (100 mg una vez al día), emtricitabina (200 mg una vez al día)/tenofovir alafenamida (10 mg una vez al día) <sup>3</sup>	<p>Sofosbuvir: AUC: ↑ 37% C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Metabolito de sofosbuvir GS-331007: AUC: ↑ 48% C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 58%</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↑ 50% C<sub>max</sub>: ↑ 30% C<sub>min</sub>: ↑ 60%</p> <p>Emtricitabina: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir alafenamida: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↓ 20%</p>	No es necesario ajustar la dosis de sofosbuvir, velpatasvir o voxilaprevir. La dosis de Descovy depende del antirretroviral que se administra de forma concomitante (ver sección 4.2).
Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg+100 mg una vez al día) <sup>7</sup> / emtricitabina (200 mg una vez al día)/ tenofovir alafenamida (10 mg una vez al día) <sup>3</sup>	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↑ 27%</p> <p>Metabolito de sofosbuvir GS-331007: AUC: ↑ 43% C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 46% C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Voxilaprevir: AUC: ↑ 171% C<sub>min</sub>: ↑ 350% C<sub>max</sub>: ↑ 92%</p> <p>Emtricitabina: AUC: ↔ C<sub>min</sub>: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir alafenamida: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↓ 21%</p>	



Medicamento por áreas terapéuticas <sup>1</sup>	Efectos sobre las concentraciones de medicamento. Cambio porcentual medio en AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>2</sup>	Recomendación relativa a la administración concomitante con Descovy
Sofosbuvir/velpatasvir/voxiclaprevir (400 mg/100 mg/100 mg una vez al día) <sup>7</sup> / emtricitabina (200 mg una vez al día)/ tenofovir alafenamida (25 mg una vez al día) <sup>4</sup>	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Metabolito de sofosbuvir GS-331007: AUC: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C<sub>min</sub>: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Voxiclaprevir: AUC: ↔ C<sub>min</sub>: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Emtricitabina: AUC: ↔ C<sub>min</sub>: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir alafenamida: AUC: ↑ 52% C<sub>max</sub>: ↑ 32%</p>	No es necesario ajustar la dosis de sofosbuvir, velpatasvir o voxiclaprevir. La dosis de Descovy depende del antirretroviral que se administra de forma concomitante (ver sección 4.2).
<b>ANTIRRETROVIRALES</b>		
<b>Inhibidores de la proteasa del VIH</b>		
Atazanavir/cobicistat (300 mg/150 mg una vez al día), tenofovir alafenamida (10 mg)	<p>Tenofovir alafenamida: AUC: ↑ 75% C<sub>max</sub>: ↑ 80%</p> <p>Atazanavir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p>	La dosis recomendada de Descovy es de 200/10 mg una vez al día.
Atazanavir/ritonavir (300/100 mg una vez al día), tenofovir alafenamida (10 mg)	<p>Tenofovir alafenamida: AUC: ↑ 91% C<sub>max</sub>: ↑ 77%</p> <p>Atazanavir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p>	La dosis recomendada de Descovy es de 200/10 mg una vez al día.



Medicamento por áreas terapéuticas <sup>1</sup>	Efectos sobre las concentraciones de medicamento. Cambio porcentual medio en AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>2</sup>	Recomendación relativa a la administración concomitante con Descovy
Darunavir/cobicistat (800/150 mg una vez al día), tenofovir alafenamida (25 mg una vez al día) <sup>5</sup>	<p>Tenofovir alafenamida: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 224% C<sub>max</sub>: ↑ 216% C<sub>min</sub>: ↑ 221%</p> <p>Darunavir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p>	La dosis recomendada de Descovy es de 200/10 mg una vez al día.
Darunavir/ritonavir (800/100 mg una vez al día), tenofovir alafenamida (10 mg una vez al día)	<p>Tenofovir alafenamida: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 105% C<sub>max</sub>: ↑ 142%</p> <p>Darunavir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p>	La dosis recomendada de Descovy es de 200/10 mg una vez al día.
Lopinavir/ritonavir (800/200 mg una vez al día), tenofovir alafenamida (10 mg una vez al día)	<p>Tenofovir alafenamida: AUC: ↑ 47% C<sub>max</sub>: ↑ 119%</p> <p>Lopinavir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p>	La dosis recomendada de Descovy es de 200/10 mg una vez al día.
Tipranavir/ritonavir	<p>Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Descovy.</p> <p>Tipranavir/ritonavir provoca inducción de la P-gp. Se prevé que la exposición a tenofovir alafenamida disminuya cuando tipranavir/ritonavir se administra en combinación con Descovy.</p>	No se recomienda la administración concomitante con Descovy.
Otros inhibidores de la proteasa	Se desconocen sus efectos.	No hay datos disponibles para realizar recomendaciones de dosificación para la administración concomitante con otros inhibidores de la proteasa.

Acta No. 26 de 2019 SEM  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Medicamento por áreas terapéuticas <sup>1</sup>	Efectos sobre las concentraciones de medicamento. Cambio porcentual medio en AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>2</sup>	Recomendación relativa a la administración concomitante con Descovy
<b>Otros antirretrovirales contra el VIH</b>		
Dolutegravir (50 mg una vez al día), tenofovir alafenamida (10 mg una vez al día) <sup>3</sup>	<p>Tenofovir alafenamida: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Dolutegravir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p>	La dosis recomendada de Descovy es de 200/25 mg una vez al día.
Rilpivirina (25 mg una vez al día), tenofovir alafenamida (25 mg una vez al día)	<p>Tenofovir alafenamida: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Rilpivirina: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p>	La dosis recomendada de Descovy es de 200/25 mg una vez al día.
Efavirenz (600 mg una vez al día), tenofovir alafenamida (40 mg una vez al día) <sup>4</sup>	<p>Tenofovir alafenamida: AUC: ↓ 14% C<sub>max</sub>: ↓ 22%</p>	La dosis recomendada de Descovy es de 200/25 mg una vez al día.
Maraviroc Nevirapina Raltegravir	<p>Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Descovy.</p> <p>No se prevé que la exposición a tenofovir alafenamida se vea afectada por maraviroc, nevirapina o raltegravir, ni que afecte a las rutas metabólicas y de excreción de maraviroc, nevirapina o raltegravir.</p>	La dosis recomendada de Descovy es de 200/25 mg una vez al día.



Medicamento por áreas terapéuticas <sup>1</sup>	Efectos sobre las concentraciones de medicamento. Cambio porcentual medio en AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>2</sup>	Recomendación relativa a la administración concomitante con Descovy
<b>ANTIÉPILEPTICOS</b>		
Oxcarbazepina Fenobarbital Fenitoína	<p>Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Descovy.</p> <p>La administración concomitante de oxcarbazepina, fenobarbital o fenitoína, todos los cuales son inductores de la P-gp, puede reducir las concentraciones plasmáticas de tenofovir alafenamida, lo que puede provocar una pérdida del efecto terapéutico y la aparición de resistencias.</p>	No se recomienda la administración concomitante de Descovy y oxcarbazepina, fenobarbital o fenitoína.
Carbamazepina (ajustada desde 100 mg hasta 300 mg dos veces al día), emtricitabina/tenofovir alafenamida (200 mg/25 mg una vez al día) <sup>5,6</sup>	<p>Tenofovir alafenamida: AUC: ↓ 55% C<sub>max</sub>: ↓ 57%</p> <p>La administración concomitante de carbamazepina, un inductor de la P-gp, reduce las concentraciones plasmáticas de tenofovir alafenamida, lo que puede provocar una pérdida del efecto terapéutico y la aparición de resistencias.</p>	No se recomienda la administración concomitante de Descovy y carbamazepina.
<b>ANTIDEPRESIVOS</b>		
Sertralina (50 mg una vez al día), tenofovir alafenamida (10 mg una vez al día) <sup>3</sup>	<p>Tenofovir alafenamida: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Sertralina: AUC: ↑ 9% C<sub>max</sub>: ↑ 14%</p>	No es necesario ajustar la dosis de sertralina. La dosis de Descovy depende del antirretroviral que se administra de forma concomitante (ver sección 4.2).



Medicamento por áreas terapéuticas <sup>1</sup>	Efectos sobre las concentraciones de medicamento. Cambio porcentual medio en AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>2</sup>	Recomendación relativa a la administración concomitante con Descovy
<b>MEDICAMENTOS A BASE DE PLANTAS</b>		
Hierba de San Juan ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Descovy.  La administración concomitante de hierba de San Juan, un inductor de la P-gp, puede reducir las concentraciones plasmáticas de tenofovir alafenamida, lo que puede provocar una pérdida del efecto terapéutico y la aparición de resistencias.	No se recomienda la administración concomitante de Descovy con hierba de San Juan.

Acta No. 26 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





Medicamento por áreas terapéuticas <sup>1</sup>	Efectos sobre las concentraciones de medicamento. Cambio porcentual medio en AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>2</sup>	Recomendación relativa a la administración concomitante con Descovy
<b>INMUNOSUPRESORES</b>		
Ciclosporina	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Descovy.  Se prevé que la administración concomitante de ciclosporina, un potente inhibidor de la P-gp, aumente las concentraciones plasmáticas de tenofovir alafenamida.	La dosis recomendada de Descovy es de 200/10 mg una vez al día.
<b>ANTICONCEPTIVOS ORALES</b>		
Norgestimato (0,180/0,215/0,250 mg una vez al día), etinilestradiol (0,025 mg una vez al día), emtricitabina/tenofovir alafenamida (200/25 mg una vez al día) <sup>5</sup>	Norelgestromina: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔  Norgestrel: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔  Etinilestradiol: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔	No es necesario ajustar la dosis de norgestimato/etinilestradiol. La dosis de Descovy depende del antirretroviral que se administra de forma concomitante (ver sección 4.2).
<b>SEDANTES/HIPNÓTICOS</b>		
Midazolam administrado por vía oral (2,5 mg dosis única), tenofovir alafenamida (25 mg una vez al día)	Midazolam: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔	No es necesario ajustar la dosis de midazolam. La dosis de Descovy depende del antirretroviral que se administra de forma concomitante (ver sección 4.2).
Midazolam administrado por vía intravenosa (1 mg dosis única), tenofovir alafenamida (25 mg una vez al día)	Midazolam: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔	

- 1 Cuando se proporcionan dosis, se trata de las dosis utilizadas en estudios clínicos de interacciones medicamentosas.
- 2 Cuando se dispone de datos procedentes de estudios de interacciones medicamentosas.
- 3 Estudio realizado con una tableta de combinación a dosis fija de elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir alafenamida.
- 4 Estudio realizado con una tableta de combinación a dosis fija de emtricitabina/rilpivirina/tenofovir alafenamida.
- 5 Estudio realizado con Descovy.
- 6 En este estudio emtricitabina/tenofovir alafenamida se administró con alimentos.
- 7 Estudio realizado con 100 mg adicionales de voxilaprevir para obtener las exposiciones a voxilaprevir esperadas en pacientes infectados por el VHC

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

Acta No. 26 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**Nueva dosificación:**

El tratamiento debe ser iniciado por un médico con experiencia en el tratamiento de la infección por el VIH.

**Posología**

Descovy se debe administrar por vía oral tal como se indica en la Tabla 1.

**Tabla 1: Dosis de Descovy en función del tercer fármaco de la pauta de tratamiento contra el VIH**

Dosis de Descovy	Tercer fármaco de la pauta de tratamiento contra el VIH
Descovy 200/10 mg una vez al día	Atazanavir con ritonavir o cobicistat Darunavir con ritonavir o cobicistat <sup>1</sup> Lopinavir con ritonavir
Descovy 200/25 mg una vez al día	Dolutegravir, efavirenz, maraviroc, nevirapina, rilpivirina, raltegravir

Descovy 200/10 mg en combinación con darunavir 800 mg y cobicistat 150 mg, administrado como tableta de combinación a dosis fija, se estudió en sujetos que nunca habían recibido tratamiento.

Si el paciente omite una dosis de Descovy en el plazo de 18 horas desde la hora normal de administración, debe tomar Descovy lo antes posible y continuar la pauta habitual de administración. Si un paciente omite una dosis de Descovy por más de 18 horas, no debe tomar la dosis omitida y simplemente debe continuar la pauta habitual de administración.

Si el paciente vomita en el plazo de 1 hora después de tomar Descovy, debe tomar otra tableta.

**Pacientes de edad avanzada**

No se requiere un ajuste de la dosis de Descovy en pacientes de edad avanzada.  
**Insuficiencia renal**

No se requiere un ajuste de la dosis de Descovy en adultos con un aclaramiento de creatinina estimado (CICr)  $\geq 30$  ml/min. Descovy se debe suspender en los pacientes cuyo CICr estimado descienda por debajo de 30 ml/min durante el tratamiento.

No se requiere un ajuste de la dosis de Descovy en adultos con nefropatía terminal (CICr estimado  $< 15$  ml/min) en hemodiálisis crónica; aunque en general Descovy se debe evitar, se puede utilizar en estos pacientes si se considera que los posibles beneficios superan a los posibles riesgos. En los días de hemodiálisis, Descovy se debe administrar cuando esta haya finalizado.

Descovy se debe evitar en pacientes con CICr estimado  $\geq 15$  ml/min y  $< 30$  ml/min, o  $< 15$  ml/min que no reciben hemodiálisis crónica, ya que no se ha establecido la seguridad de Descovy en estas poblaciones.



### Insuficiencia hepática

No se requiere un ajuste de la dosis de Descovy en pacientes con insuficiencia hepática.

### Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Descovy en pacientes pediátricos menores de 18 años de edad. No se dispone de datos.

### Forma de administración

Descovy se debe tomar por vía oral, una vez al día con o sin alimentos. La tableta recubierta no se debe masticar, machacar ni partir.

### Nuevas precauciones o advertencias:

- Pacientes coinfectados por el VIH y el virus de la hepatitis B o C
- Enfermedad hepática
- Peso y parámetros metabólicos
- Disfunción mitocondrial después de la exposición in utero
- Síndrome de reconstitución inmune
- Pacientes que albergan mutaciones del VIH-1
- Terapia triple con nucleósidos
- Infecciones oportunistas
- Osteonecrosis
- Nefrotoxicidad
- Pacientes con nefropatía terminal que reciben hemodiálisis crónica
- Administración concomitante de otros medicamentos

A pesar de que se ha probado que la supresión viral con tratamiento antirretroviral eficaz reduce sustancialmente el riesgo de transmisión sexual, no se puede excluir un riesgo residual. Se deben tomar precauciones, conforme a las directrices nacionales, para prevenir la transmisión.

### Pacientes coinfectados por el VIH y el virus de la hepatitis B o C

Los pacientes con hepatitis B o C crónica, tratados con terapia antirretroviral tienen un riesgo mayor de padecer reacciones adversas hepáticas graves y potencialmente mortales.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Descovy en pacientes coinfectados por el VIH-1 y el virus de la hepatitis C (VHC).

Tenofovir alafenamida es activo frente al virus de la hepatitis B (VHB). La interrupción del tratamiento con Descovy en pacientes coinfectados por VIH y VHB puede asociarse con exacerbaciones agudas graves de la hepatitis. En pacientes coinfectados por VIH y VHB que interrumpen el tratamiento con Descovy hay que efectuar un seguimiento estrecho, clínico y de laboratorio, durante al menos varios meses después de suspender el tratamiento.

### Enfermedad hepática

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Descovy en pacientes con trastornos hepáticos significativos subyacentes.



Los pacientes con insuficiencia hepática preexistente, incluyendo hepatitis crónica activa, tienen una frecuencia aumentada de alteración de la función hepática durante la terapia antirretroviral combinada (TARC) y deben ser monitorizados de acuerdo con las prácticas habituales. Si hay evidencia de empeoramiento de la enfermedad hepática en dichos pacientes, se tendrá que considerar la interrupción o suspensión del tratamiento.

#### **Peso y parámetros metabólicos**

Durante el tratamiento antirretroviral se puede producir un aumento en el peso y en los niveles de glucosa y lípidos en la sangre. Tales cambios podrían estar relacionados en parte con el control de la enfermedad y en parte con el estilo de vida. Para los lípidos, hay en algunos casos evidencia de un efecto del tratamiento, mientras que para la ganancia de peso no hay una evidencia sólida que relacione esto con un tratamiento en particular. Para monitorizar los niveles de lípidos y de glucosa en la sangre, se hace referencia a pautas establecidas en las guías de tratamiento del VIH. Los trastornos lipídicos se deben tratar como se considere clínicamente apropiado.

#### **Disfunción mitocondrial después de la exposición in utero**

Los análogos de nucleós(t)idos pueden afectar a la función mitocondrial en un grado variable, siendo más marcado con estavudina, didanosina y zidovudina. Existen informes de disfunción mitocondrial en lactantes VIH negativo expuestos in utero y/o post-parto a análogos de nucleósidos; estos concernieron predominantemente al tratamiento con pautas de tratamiento que contenían zidovudina. Las principales reacciones adversas notificadas fueron trastornos hematológicos (anemia, neutropenia) y trastornos metabólicos (hiperlactatemia, hiperlipasemia). Estas reacciones fueron a menudo transitorias. Se han notificado de forma rara trastornos neurológicos de aparición tardía (hipertonía, convulsión, comportamiento anormal). Actualmente no se sabe si estos trastornos neurológicos son transitorios o permanentes. Estos hallazgos se deben considerar en cualquier niño expuesto in utero a análogos de nucleós(t)idos, que presenten hallazgos clínicos graves de etiología desconocida, especialmente hallazgos neurológicos. Estos hallazgos no afectan a las recomendaciones nacionales actuales para utilizar tratamiento antirretroviral en mujeres embarazadas para prevenir la transmisión vertical del VIH.

#### **Síndrome de reconstitución inmune**

Cuando se instaura una TARC en pacientes infectados por VIH con deficiencia inmune grave puede aparecer una respuesta inflamatoria frente a patógenos oportunistas latentes o asintomáticos y provocar situaciones clínicas graves, o un empeoramiento de los síntomas. Normalmente estas reacciones se han observado en las primeras semanas o meses después del inicio de la TARC. Algunos ejemplos relevantes de estas reacciones incluyen retinitis por citomegalovirus, infecciones micobacterianas generalizadas y/o localizadas y neumonía por *Pneumocystis jirovecii*. Se debe evaluar cualquier síntoma inflamatorio y establecer un tratamiento cuando sea necesario.

Se han notificado también trastornos autoinmunes (como la enfermedad de Graves y la hepatitis autoinmune) en caso de reconstitución inmune; no obstante, el tiempo hasta el inicio notificado es más variable y estos acontecimientos se pueden producir muchos meses después del inicio del tratamiento.

#### **Pacientes que albergan mutaciones del VIH-1**

**Descovy se debe evitar en pacientes con VIH-1 previamente tratados con antirretrovirales que albergan la mutación K65R.**

Acta No. 26 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



### Terapia triple con nucleósidos

Ha habido informes de una elevada tasa de fracaso virológico y de aparición de resistencias en una fase temprana cuando tenofovir disoproxil fumarato se combinaba con lamivudina y abacavir, así como con lamivudina y didanosina en una pauta posológica de una vez al día. Por lo tanto, los mismos problemas pueden aparecer si Descovy se administra con un tercer análogo de nucleósidos.

### Infecciones oportunistas

Los pacientes que reciban Descovy o cualquier otra terapia antirretroviral pueden continuar adquiriendo infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección por el VIH y deben permanecer, por lo tanto, bajo la observación clínica estrecha de médicos expertos en el tratamiento de pacientes con enfermedades asociadas al VIH.

### Osteonecrosis

Se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con infección avanzada por VIH y/o exposición prolongada a la TARC, aunque se considera que la etiología es multifactorial (incluyendo uso de corticosteroides, consumo de alcohol, inmunodepresión grave, índice de masa corporal elevado). Se debe aconsejar a los pacientes que consulten al médico si experimentan molestias o dolor articular, rigidez articular o dificultad para moverse.

### Nefrotoxicidad

No se puede excluir un posible riesgo de nefrotoxicidad resultante de la exposición crónica a niveles bajos de tenofovir debida a la administración de tenofovir alafenamida.

### Pacientes con nefropatía terminal que reciben hemodiálisis crónica

En general, Descovy se debe evitar pero se puede utilizar en adultos con nefropatía terminal (ClCr estimado < 15 ml/min) que reciben hemodiálisis crónica si los posibles beneficios superan a los posibles riesgos. En un estudio de emtricitabina + tenofovir alafenamida en combinación con elvitegravir + cobicistat en una tableta de combinación a dosis fija (E/C/F/TAF) en adultos infectados por el VIH-1 con nefropatía terminal (ClCr estimado < 15 ml/min) en hemodiálisis crónica, la eficacia se mantuvo durante 48 semanas, pero la exposición a emtricitabina fue significativamente superior a la obtenida en pacientes con función renal normal. Aunque no se identificaron problemas de seguridad nuevos, las consecuencias del aumento de la exposición a emtricitabina continúan siendo inciertas.

### Administración concomitante de otros medicamentos

No se recomienda la administración concomitante de Descovy con ciertos antiepilépticos (p. ej., carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital y fenitoína), antimicrobianos (p. ej., rifampicina, rifabutina, rifapentina), boceprevir, telaprevir, hierba de San Juan e inhibidores de la proteasa (IPs) del VIH distintos de atazanavir, lopinavir y darunavir.

Descovy no se debe administrar de forma concomitante con medicamentos que contengan tenofovir alafenamida, tenofovir disoproxil (en forma de fumarato), emtricitabina, lamivudina o adefovir dipivoxil.

Acta No. 26 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

**Nuevas reacciones adversas:****Resumen del perfil de seguridad**

La evaluación de las reacciones adversas se basa en los datos de seguridad de todos los estudios de fase 2 y 3 en los que 3.112 pacientes infectados por el virus del VIH-1 recibieron medicamentos que contenían emtricitabina y tenofovir alafenamida, y en la experiencia posterior a la comercialización. En los estudios clínicos con 866 pacientes adultos que nunca habían recibido tratamiento y que fueron tratados con emtricitabina y tenofovir alafenamida junto con elvitegravir y cobicistat como tableta de combinación a dosis fija de elvitegravir 150 mg/cobicistat 150 mg/emtricitabina 200 mg/tenofovir alafenamida (en forma de fumarato) 10 mg (E/C/F/TAF) a lo largo de 144 semanas, las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia fueron diarrea (7%), náuseas (11 %), y cefalea (6%).

**Tabla de reacciones adversas**

Las reacciones adversas de la Tabla 3 se muestran según el sistema de clasificación de órganos y frecuencia. Las frecuencias se definen como sigue: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ) y poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ).

Tabla 3: Tabla de reacciones adversas<sup>1</sup>

Frecuencia	Reacción adversa
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	
Poco frecuentes:	anemia <sup>2</sup>
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	
Frecuentes:	sueños anormales
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Frecuentes:	cefalea, mareo
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Muy frecuentes:	Náuseas
Frecuentes:	diarrea, vómitos, dolor abdominal, flatulencia
Poco frecuentes:	Dispepsia
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
Frecuentes:	Erupción
Poco frecuentes:	angioedema <sup>3,4</sup> , prurito, urticaria <sup>4</sup>
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	
Poco frecuentes:	Artralgia
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	
Frecuentes:	fatiga

<sup>1</sup> Exceptuando el angioedema, la anemia y la urticaria (ver las notas al pie 2, 3 y 4), todas las reacciones adversas fueron identificadas a partir de estudios clínicos de productos que contenían F/TAF. Las frecuencias se obtuvieron a partir de estudios clínicos de fase 3 con E/C/F/TAF en 866 pacientes adultos que nunca habían recibido tratamiento a lo largo de 144 semanas de tratamiento (GS-US-292-0104 y GS-US-292-0111).

<sup>2</sup> Esta reacción adversa no se observó en los estudios clínicos de productos que contenían F/TAF, pero fue identificada a partir de estudios clínicos o de la experiencia poscomercialización para emtricitabina cuando se utilizó con otros antirretrovirales.

<sup>3</sup> Esta reacción adversa fue identificada mediante la vigilancia poscomercialización para productos que contienen emtricitabina.

<sup>4</sup> Esta reacción adversa fue identificada mediante la vigilancia poscomercialización para productos que contienen tenofovir alafenamida.



## Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

### Síndrome de reconstitución inmune

Al inicio de la TARC, en los pacientes infectados por VIH con deficiencia inmune grave, puede aparecer una reacción inflamatoria frente a infecciones oportunistas latentes o asintomáticas. Se han notificado también trastornos autoinmunes (como la enfermedad de Graves y la hepatitis autoinmune); no obstante, el tiempo hasta el inicio notificado es más variable y estos efectos pueden producirse muchos meses después del inicio del tratamiento.

### Osteonecrosis

Se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con factores de riesgo generalmente reconocidos, enfermedad avanzada por VIH o exposición prolongada a la TARC. Se desconoce la frecuencia de esta reacción adversa.

### Cambios en las pruebas de laboratorio de lípidos

En los estudios realizados con pacientes sin tratamiento previo, se observaron aumentos con respecto al valor basal tanto en el grupo de tratamiento que contenía tenofovir alafenamida fumarato como en el que contenía tenofovir disoproxil fumarato para los parámetros lipídicos en condiciones de ayuno de colesterol total, colesterol directo ligado a lipoproteínas de baja densidad (LDL) y a lipoproteínas de alta densidad (HDL) y triglicéridos en la semana 144. La mediana del aumento con respecto al valor basal de dichos parámetros fue mayor en el grupo tratado con E/C/F/TAF que en el tratado con elvitegravir 150 mg/cobicistat 150 mg/emtricitabina 200 mg/tenofovir disoproxil (en forma de fumarato) 245 mg (E/C/F/TDF) en la semana 144 ( $p < 0,001$  para la diferencia entre los grupos de tratamiento para el colesterol total en condiciones de ayuno, el colesterol directo ligado a LDL y HDL y los triglicéridos). La mediana (Q1, Q3) del cambio con respecto al valor basal en el cociente colesterol total/colesterol HDL en la semana 144 fue de 0,2 (-0,3; 0,7) en el grupo tratado con E/C/F/TAF y de 0,1 (-0,4; 0,6) en el grupo tratado con E/C/F/TDF ( $p = 0,006$  para la diferencia entre los grupos de tratamiento).

En un estudio de pacientes virológicamente suprimidos que cambiaron de emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato a Descovy manteniendo el tercer fármaco antirretroviral (Estudio GS-US-311-1089), se observaron aumentos respecto al valor basal en los parámetros lipídicos en ayunas de colesterol total, colesterol LDL directo y triglicéridos en el grupo Descovy comparado con la escasa variación en el grupo de emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato ( $p \leq 0,009$  para la diferencia entre los grupos en los cambios respecto al valor basal). En la semana 96 en ambos grupos de tratamiento se observó escasa variación respecto a los valores basales en la mediana de colesterol HDL y glucosa en ayunas, así como en el cociente de colesterol total en ayunas y colesterol HDL. Ninguno de estos cambios se consideró de interés clínico.

En un estudio de pacientes adultos virológicamente suprimidos que cambiaron de abacavir/lamivudina a Descovy manteniendo el tercer fármaco antirretroviral (estudio GS-US-311-1717), se observaron variaciones mínimas en los valores de los lípidos.

### Parámetros metabólicos

El peso y los niveles de glucosa y lípidos en la sangre pueden aumentar durante el tratamiento antirretroviral.



### **Población pediátrica**

La seguridad de emtricitabina y tenofovir alafenamida fue evaluada a lo largo de 48 semanas en un estudio clínico abierto (GS-US-292-0106) en el que pacientes pediátricos infectados por el VIH-1 de 12 a < 18 años de edad que nunca habían recibido tratamiento recibieron emtricitabina y tenofovir alafenamida en combinación con elvitegravir y cobicistat como tableta de combinación a dosis fija. El perfil de seguridad de emtricitabina y tenofovir alafenamida administrado con elvitegravir y cobicistat en 50 pacientes adolescentes fue similar al de los adultos.

### **Otras poblaciones especiales**

#### **Pacientes con insuficiencia renal**

La seguridad de emtricitabina y tenofovir alafenamida fue evaluada a lo largo de 144 semanas en un estudio clínico abierto (GS-US-292-0112) en el que 248 pacientes infectados por el VIH-1 que o bien nunca habían recibido tratamiento (n = 6), o bien eran pacientes virológicamente suprimidos (n = 242), con insuficiencia renal leve o moderada (tasa de filtración glomerular estimada mediante el método de Cockcroft-Gault [eTFGCG]: 30-69 ml/min) recibieron emtricitabina y tenofovir alafenamida en combinación con elvitegravir y cobicistat como tableta de combinación a dosis fija. El perfil de seguridad en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada fue similar al de los pacientes con función renal normal.

La seguridad de emtricitabina y tenofovir alafenamida se evaluó durante 48 semanas en un estudio clínico abierto, de un solo brazo (GS-US-292-1825) en el que 55 pacientes infectados por VIH-1, virológicamente suprimidos y con nefropatía terminal (eTFGCG < 15 ml/min) en hemodiálisis crónica recibieron emtricitabina y tenofovir alafenamida en combinación con elvitegravir y cobicistat como tableta de combinación a dosis fija. No se identificaron problemas de seguridad nuevos en pacientes con nefropatía terminal en hemodiálisis crónica tratados con emtricitabina y tenofovir alafenamida en combinación con elvitegravir y cobicistat como tableta de combinación a dosis fija.

#### **Pacientes coinfectados por el VIH y el VHB**

La seguridad de emtricitabina y tenofovir alafenamida en combinación con elvitegravir y cobicistat como tableta de combinación a dosis fija (elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir alafenamida [E/C/F/TAF]) fue evaluada en 72 pacientes coinfectados por VIH/VHB que recibieron tratamiento para el VIH en un estudio clínico abierto (GS-US-292-1249), hasta la semana 48, en el que los pacientes cambiaron de una pauta antirretroviral (que incluía tenofovir disoproxil fumarato [TDF] en 69 de 72 pacientes) a E/C/F/TAF. Según estos datos limitados, el perfil de seguridad de emtricitabina y tenofovir alafenamida en combinación con elvitegravir y cobicistat como tableta de combinación a dosis fija en pacientes coinfectados por VIH/VHB fue similar al de los pacientes mono infectados por el VIH-1.

### **Notificación de sospechas de reacciones adversas**

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Departamento de Farmacovigilancia de Biotoscana Farma S.A., enviando un correo electrónico a [Farmacovigilancia.colombia@grupobiotoscana.com](mailto:Farmacovigilancia.colombia@grupobiotoscana.com)

Acta No. 26 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





### Nuevas interacciones:

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

Descovy no se debe administrar de forma concomitante con medicamentos que contengan tenofovir alafenamida, tenofovir disoproxil (en forma de fumarato), emtricitabina, lamivudina o adefovir dipivoxil.

### Emtricitabina

Los estudios de interacciones medicamentosas farmacocinéticas clínicos e in vitro han mostrado que el potencial de interacciones mediadas por el CYP entre emtricitabina y otros medicamentos es bajo. La administración concomitante de emtricitabina con medicamentos que se eliminan mediante secreción tubular activa puede aumentar las concentraciones de emtricitabina y/o del medicamento administrado de forma concomitante. Los medicamentos que reducen la función renal pueden aumentar las concentraciones de emtricitabina.

### Tenofovir alafenamida

Tenofovir alafenamida es transportado por la glicoproteína P (P-gp) y la proteína de resistencia de cáncer de mama (BCRP, por sus siglas en inglés). Los medicamentos que afectan notablemente a la actividad de la P-gp y de la BCRP pueden producir cambios en la absorción de tenofovir alafenamida. Se prevé que los medicamentos que inducen la actividad de la P-gp (p. ej. rifampicina, rifabutina, carbamazepina, fenobarbital) reduzcan la absorción de tenofovir alafenamida, dando lugar a una concentración plasmática reducida de tenofovir alafenamida, lo que puede redundar en una pérdida del efecto terapéutico de Descovy y la aparición de resistencias. Se prevé que la administración concomitante de Descovy con otros medicamentos que inhiben la actividad de la P-gp y de la BCRP (p. ej. cobicistat, ritonavir, ciclosporina) aumente la absorción y la concentración plasmática de tenofovir alafenamida. A partir de los datos procedentes de un estudio in vitro, no se espera que la administración concomitante de tenofovir alafenamida con inhibidores de la xantina oxidasa (p. ej. febuxostat) aumente la exposición sistémica a tenofovir in vivo.

Tenofovir alafenamida no es un inhibidor de CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 o CYP2D6 in vitro. No es un inhibidor ni un inductor de CYP3A in vivo. Tenofovir alafenamida es un sustrato de OATP1B1 y de OATP1B3 in vitro. La distribución de tenofovir alafenamida en el organismo puede verse afectada por la actividad de OATP1B1 y de OATP1B3.

### Otras interacciones

Tenofovir alafenamida no es un inhibidor de la uridina difosfato glucuronosiltransferasa (UGT) 1A1 humana in vitro. No se sabe si tenofovir alafenamida es un inhibidor de otras enzimas UGT. Emtricitabina no inhibió la reacción de glucuronidación de un sustrato UGT no específico in vitro.

Las interacciones entre los componentes de Descovy y los medicamentos potencialmente administrados de forma concomitante se enumeran en la Tabla 2 (el aumento está indicado como “↑”; la disminución, como “↓”; la ausencia de cambios, como “↔”). Las interacciones descritas se basan en estudios realizados con Descovy o con los componentes de Descovy en forma de fármacos individuales y/o en combinación, o son interacciones medicamentosas potenciales que pueden ocurrir con Descovy.



**Tabla 2: Interacciones entre los componentes individuales de Descovy y otros medicamentos**

Medicamento por áreas terapéuticas <sup>1</sup>	Efectos sobre las concentraciones de medicamento. Cambio porcentual medio en AUC, $C_{max}$ , $C_{min}$ <sup>2</sup>	Recomendación relativa a la administración concomitante con Descovy
<b>ANTIINFECCIOSOS</b>		
<b>Antifúngicos</b>		
<b>Ketoconazol Itraconazol</b>	<p>Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Descovy.</p> <p>Se prevé que la administración concomitante de ketoconazol o itraconazol, que son inhibidores potentes de la P-gp, aumente las concentraciones plasmáticas de tenofovir alafenamida.</p>	<p>La dosis recomendada de Descovy es de 200/10 mg una vez al día.</p>
<b>Fluconazol Isavuconazol</b>	<p>Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Descovy.</p> <p>La administración concomitante de fluconazol o isavuconazol puede aumentar las concentraciones plasmáticas de tenofovir alafenamida.</p>	<p>La dosis de Descovy depende del antirretroviral que se administra de forma concomitante (ver sección 4.2).</p>



Medicamento por áreas terapéuticas <sup>1</sup>	Efectos sobre las concentraciones de medicamento. Cambio porcentual medio en AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>2</sup>	Recomendación relativa a la administración concomitante con Descovy
<b>Antimicobacterianos</b>		
<p>Rifabutina Rifampicina Rifapentina</p>	<p>Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Descovy.</p> <p>La administración concomitante de rifampicina, rifabutina y rifapentina, todos los cuales son inductores de la P-gp, puede reducir las concentraciones plasmáticas de tenofovir alafenamida, lo que puede provocar una pérdida del efecto terapéutico y la aparición de resistencias.</p>	<p>No se recomienda la administración concomitante de Descovy y rifabutina, rifampicina o rifapentina.</p>
<b>Medicamentos contra el virus de la hepatitis C</b>		
<p>Boceprevir Telaprevir</p>	<p>Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Descovy.</p>	<p>La administración concomitante con boceprevir o telaprevir tiene el potencial de afectar de forma adversa a la activación intracelular y la eficacia clínica antiviral de tenofovir alafenamida, por lo que no se recomienda la administración concomitante de Descovy y boceprevir o telaprevir.</p>



Medicamento por áreas terapéuticas <sup>1</sup>	Efectos sobre las concentraciones de medicamento. Cambio porcentual medio en AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>2</sup>	Recomendación relativa a la administración concomitante con Descovy
<p>Ledipasvir (90 mg una vez al día)/ sofosbuvir (400 mg una vez al día), emtricitabina (200 mg una vez al día)/ tenofovir alafenamida (10 mg una vez al día)<sup>3</sup></p>	<p><b>Ledipasvir:</b>                      AUC: ↑ 79%                      C<sub>max</sub>: ↑ 65%                      C<sub>min</sub>: ↑ 93%</p> <p><b>Sofosbuvir:</b>                      AUC: ↑ 47%                      C<sub>max</sub>: ↑ 29%</p> <p><b>Metabolito de sofosbuvir GS-331007:</b>                      AUC: ↑ 48%                      C<sub>max</sub>: ↔                      C<sub>min</sub>: ↑ 66%</p> <p><b>Emtricitabina:</b>                      AUC: ↔                      C<sub>max</sub>: ↔                      C<sub>min</sub>: ↔</p> <p><b>Tenofovir alafenamida:</b>                      AUC: ↔                      C<sub>max</sub>: ↔</p>	<p>No es necesario ajustar la dosis de ledipasvir o sofosbuvir. La dosis de Descovy depende del antirretroviral que se administra de forma concomitante (ver sección 4.2).</p>
<p>Ledipasvir (90 mg una vez al día)/ sofosbuvir (400 mg una vez al día), emtricitabina (200 mg una vez al día)/ tenofovir alafenamida (25 mg una vez al día)<sup>4</sup></p>	<p><b>Ledipasvir:</b>                      AUC: ↔                      C<sub>max</sub>: ↔                      C<sub>min</sub>: ↔</p> <p><b>Sofosbuvir:</b>                      AUC: ↔                      C<sub>max</sub>: ↔</p> <p><b>Metabolito de sofosbuvir GS-331007:</b>                      AUC: ↔                      C<sub>max</sub>: ↔                      C<sub>min</sub>: ↔</p> <p><b>Emtricitabina:</b>                      AUC: ↔                      C<sub>max</sub>: ↔                      C<sub>min</sub>: ↔</p> <p><b>Tenofovir alafenamida:</b>                      AUC: ↑ 32%                      C<sub>max</sub>: ↔</p>	<p>No es necesario ajustar la dosis de ledipasvir o sofosbuvir. La dosis de Descovy depende del antirretroviral que se administra de forma concomitante (ver sección 4.2).</p>



Medicamento por áreas terapéuticas <sup>1</sup>	Efectos sobre las concentraciones de medicamento. Cambio porcentual medio en AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>2</sup>	Recomendación relativa a la administración concomitante con Descovy
<p>Sofosbuvir (400 mg una vez al día)/velpatasvir (100 mg una vez al día), emtricitabina (200 mg una vez al día)/tenofovir alafenamida (10 mg una vez al día)<sup>3</sup></p>	<p><b>Sofosbuvir:</b> AUC: ↑ 37% C<sub>max</sub>: ↔</p> <p><b>Metabolito de sofosbuvir GS-331007:</b> AUC: ↑ 48% C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 58%</p> <p><b>Velpatasvir:</b> AUC: ↑ 50% C<sub>max</sub>: ↑ 30% C<sub>min</sub>: ↑ 60%</p> <p><b>Emtricitabina:</b> AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p><b>Tenofovir alafenamida:</b> AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↓ 20%</p>	<p>No es necesario ajustar la dosis de sofosbuvir, velpatasvir o voxilaprevir. La dosis de Descovy depende del antirretroviral que se administra de forma concomitante (ver sección 4.2).</p>
<p>Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg+100 mg una vez al día)<sup>7</sup>/ emtricitabina (200 mg una vez al día)/ tenofovir alafenamida (10 mg una vez al día)<sup>3</sup></p>	<p><b>Sofosbuvir:</b> AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↑ 27%</p> <p><b>Metabolito de sofosbuvir GS-331007:</b> AUC: ↑ 43% C<sub>max</sub>: ↔</p> <p><b>Velpatasvir:</b> AUC: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 46% C<sub>max</sub>: ↔</p> <p><b>Voxilaprevir:</b> AUC: ↑ 171% C<sub>min</sub>: ↑ 350% C<sub>max</sub>: ↑ 92%</p> <p><b>Emtricitabina:</b> AUC: ↔ C<sub>min</sub>: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p><b>Tenofovir alafenamida:</b> AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↓ 21%</p>	



Medicamento por áreas terapéuticas <sup>1</sup>	Efectos sobre las concentraciones de medicamento. Cambio porcentual medio en AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>2</sup>	Recomendación relativa a la administración concomitante con Descovy
<p>Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg+100 mg una vez al día)<sup>7</sup>/ emtricitabina (200 mg una vez al día)/ tenofovir alafenamida (25 mg una vez al día)<sup>4</sup></p>	<p><b>Sofosbuvir:</b> AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p><b>Metabolito de sofosbuvir GS-331007:</b> AUC: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p><b>Velpatasvir:</b> AUC: ↔ C<sub>min</sub>: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p><b>Voxilaprevir:</b> AUC: ↔ C<sub>min</sub>: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p><b>Emtricitabina:</b> AUC: ↔ C<sub>min</sub>: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p><b>Tenofovir alafenamida:</b> AUC: ↑ 52% C<sub>max</sub>: ↑ 32%</p>	<p>No es necesario ajustar la dosis de sofosbuvir, velpatasvir o voxilaprevir. La dosis de Descovy depende del antirretroviral que se administra de forma concomitante (ver sección 4.2).</p>
<b>ANTIRRETROVIRALES</b>		
<b>Inhibidores de la proteasa del VIH</b>		
<p>Atazanavir/cobicistat (300 mg/150 mg una vez al día), tenofovir alafenamida (10 mg)</p>	<p><b>Tenofovir alafenamida:</b> AUC: ↑ 75% C<sub>max</sub>: ↑ 80%</p> <p><b>Atazanavir:</b> AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p>	<p>La dosis recomendada de Descovy es de 200/10 mg una vez al día.</p>
<p>Atazanavir/ritonavir (300/100 mg una vez al día), tenofovir alafenamida (10 mg)</p>	<p><b>Tenofovir alafenamida:</b> AUC: ↑ 91% C<sub>max</sub>: ↑ 77%</p> <p><b>Atazanavir:</b> AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p>	<p>La dosis recomendada de Descovy es de 200/10 mg una vez al día.</p>



Medicamento por áreas terapéuticas <sup>1</sup>	Efectos sobre las concentraciones de medicamento. Cambio porcentual medio en AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>2</sup>	Recomendación relativa a la administración concomitante con Descovy
<p>Darunavir/cobicistat (800/150 mg una vez al día), tenofovir alafenamida (25 mg una vez al día)<sup>5</sup></p>	<p><b>Tenofovir alafenamida:</b> AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p><b>Tenofovir:</b> AUC: ↑ 224% C<sub>max</sub>: ↑ 216% C<sub>min</sub>: ↑ 221%</p> <p><b>Darunavir:</b> AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p>	<p>La dosis recomendada de Descovy es de 200/10 mg una vez al día.</p>
<p>Darunavir/ritonavir (800/100 mg una vez al día), tenofovir alafenamida (10 mg una vez al día)</p>	<p><b>Tenofovir alafenamida:</b> AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p><b>Tenofovir:</b> AUC: ↑ 105% C<sub>max</sub>: ↑ 142%</p> <p><b>Darunavir:</b> AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p>	<p>La dosis recomendada de Descovy es de 200/10 mg una vez al día.</p>
<p>Lopinavir/ritonavir (800/200 mg una vez al día), tenofovir alafenamida (10 mg una vez al día)</p>	<p><b>Tenofovir alafenamida:</b> AUC: ↑ 47% C<sub>max</sub>: ↑ 119%</p> <p><b>Lopinavir:</b> AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p>	<p>La dosis recomendada de Descovy es de 200/10 mg una vez al día.</p>
<p>Tipranavir/ritonavir</p>	<p>Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Descovy.</p> <p>Tipranavir/ritonavir provoca inducción de la P-gp. Se prevé que la exposición a tenofovir alafenamida disminuya cuando tipranavir/ritonavir se administra en combinación con Descovy.</p>	<p>No se recomienda la administración concomitante con Descovy.</p>



Medicamento por áreas terapéuticas <sup>1</sup>	Efectos sobre las concentraciones de medicamento. Cambio porcentual medio en AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>2</sup>	Recomendación relativa a la administración concomitante con Descovy
Otros inhibidores de la proteasa	Se desconocen sus efectos.	No hay datos disponibles para realizar recomendaciones de dosificación para la administración concomitante con otros inhibidores de la proteasa.
<b>Otros antirretrovirales contra el VIH</b>		
Dolutegravir (50 mg una vez al día), tenofovir alafenamida (10 mg una vez al día) <sup>3</sup>	<b>Tenofovir alafenamida:</b> AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ <b>Dolutegravir:</b> AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔	La dosis recomendada de Descovy es de 200/25 mg una vez al día.
Rilpivirina (25 mg una vez al día), tenofovir alafenamida (25 mg una vez al día)	<b>Tenofovir alafenamida:</b> AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ <b>Rilpivirina:</b> AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔	La dosis recomendada de Descovy es de 200/25 mg una vez al día.
Efavirenz (600 mg una vez al día), tenofovir alafenamida (40 mg una vez al día) <sup>4</sup>	<b>Tenofovir alafenamida:</b> AUC: ↓ 14% C <sub>max</sub> : ↓ 22%	La dosis recomendada de Descovy es de 200/25 mg una vez al día.
Maraviroc Nevirapina Raltegravir	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Descovy.  No se prevé que la exposición a tenofovir alafenamida se vea afectada por maraviroc, nevirapina o raltegravir, ni que afecte a las rutas metabólicas y de excreción de maraviroc, nevirapina o raltegravir.	La dosis recomendada de Descovy es de 200/25 mg una vez al día.





Medicamento por áreas terapéuticas <sup>1</sup>	Efectos sobre las concentraciones de medicamento. Cambio porcentual medio en AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>2</sup>	Recomendación relativa a la administración concomitante con Descovy
<b>ANTIEPILEPTICOS</b>		
<p>Oxcarbazepina Fenobarbital Fenitoína</p>	<p>Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Descovy.</p> <p>La administración concomitante de oxcarbazepina, fenobarbital o fenitoína, todos los cuales son inductores de la P-gp, puede reducir las concentraciones plasmáticas de tenofovir alafenamida, lo que puede provocar una pérdida del efecto terapéutico y la aparición de resistencias.</p>	<p>No se recomienda la administración concomitante de Descovy y oxcarbazepina, fenobarbital o fenitoína.</p>
<p>Carbamazepina (ajustada desde 100 mg hasta 300 mg dos veces al día), emtricitabina/tenofovir alafenamida (200 mg/25 mg una vez al día)<sup>5,6</sup></p>	<p>Tenofovir alafenamida: AUC: ↓ 55% C<sub>max</sub>: ↓ 57%</p> <p>La administración concomitante de carbamazepina, un inductor de la P-gp, reduce las concentraciones plasmáticas de tenofovir alafenamida, lo que puede provocar una pérdida del efecto terapéutico y la aparición de resistencias.</p>	<p>No se recomienda la administración concomitante de Descovy y carbamazepina.</p>
<b>ANTIDEPRESIVOS</b>		
<p>Sertralina (50 mg una vez al día), tenofovir alafenamida (10 mg una vez al día)<sup>3</sup></p>	<p>Tenofovir alafenamida: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Sertralina: AUC: ↑ 9% C<sub>max</sub>: ↑ 14%</p>	<p>No es necesario ajustar la dosis de sertralina. La dosis de Descovy depende del antirretroviral que se administra de forma concomitante (ver sección 4.2).</p>

Acta No. 26 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Medicamento por áreas terapéuticas <sup>1</sup>	Efectos sobre las concentraciones de medicamento. Cambio porcentual medio en AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>2</sup>	Recomendación relativa a la administración concomitante con Descovy
<b>MEDICAMENTOS A BASE DE PLANTAS</b>		
Hierba de San Juan ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Descovy.  La administración concomitante de hierba de San Juan, un inductor de la P-gp, puede reducir las concentraciones plasmáticas de tenofovir alafenamida, lo que puede provocar una pérdida del efecto terapéutico y la aparición de resistencias.	No se recomienda la administración concomitante de Descovy con hierba de San Juan.



Medicamento por áreas terapéuticas <sup>1</sup>	Efectos sobre las concentraciones de medicamento. Cambio porcentual medio en AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>2</sup>	Recomendación relativa a la administración concomitante con Descovy
<b>INMUNOSUPRESORES</b>		
Ciclosporina	<p>Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Descovy.</p> <p>Se prevé que la administración concomitante de ciclosporina, un potente inhibidor de la P-gp, aumente las concentraciones plasmáticas de tenofovir alafenamida.</p>	La dosis recomendada de Descovy es de 200/10 mg una vez al día.
<b>ANTICONCEPTIVOS ORALES</b>		
Norgestimato (0,180/0,215/0,250 mg una vez al día), etinilestradiol (0,025 mg una vez al día), emtricitabina/tenofovir alafenamida (200/25 mg una vez al día) <sup>5</sup>	<p><b>Norelgestromina:</b> AUC: ↔ C<sub>min</sub>: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p><b>Norgestrel:</b> AUC: ↔ C<sub>min</sub>: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p><b>Etinilestradiol:</b> AUC: ↔ C<sub>min</sub>: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p>	No es necesario ajustar la dosis de norgestimato/etinilestradiol. La dosis de Descovy depende del antirretroviral que se administra de forma concomitante.
<b>SEDANTES/HIPNÓTICOS</b>		
Midazolam administrado por vía oral (2,5 mg dosis única), tenofovir alafenamida (25 mg una vez al día)	Midazolam: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔	No es necesario ajustar la dosis de midazolam. La dosis de Descovy depende del antirretroviral que se administra de forma concomitante.
Midazolam administrado por vía intravenosa (1 mg dosis única), tenofovir alafenamida (25 mg una vez al día)	Midazolam: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔	

- <sup>1</sup> Cuando se proporcionan dosis, se trata de las dosis utilizadas en estudios clínicos de interacciones medicamentosas.
- <sup>2</sup> Cuando se dispone de datos procedentes de estudios de interacciones medicamentosas.
- <sup>3</sup> Estudio realizado con una tableta de combinación a dosis fija de elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir alafenamida.
- <sup>4</sup> Estudio realizado con una tableta de combinación a dosis fija de emtricitabina/rilpivirina/tenofovir alafenamida.
- <sup>5</sup> Estudio realizado con Descovy.
- <sup>6</sup> En este estudio emtricitabina/tenofovir alafenamida se administró con alimentos.
- <sup>7</sup> Estudio realizado con 100 mg adicionales de voxilaprevir para obtener las exposiciones a voxilaprevir esperadas en pacientes infectados por el VHC



**Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto versión CO-JUL19-EU-JUN19 y la información para prescribir Versión CO-JUL19-EU-JUN19.**

**3.1.9.12. TRAYENTA® DUO 2,5mg/500mg  
TRAYENTA® DUO 2,5mg/850mg  
TRAYENTA® DUO 2,5mg/1000mg**

Expediente : 20044943 / 20044944 / 20036717  
Radicado : 20191162010 / 20191162016 / 20191161995  
Fecha : 22/08/2019  
Interesado : Boehringer Ingelheim S.A.

Composición:

- Cada tableta recubierta contiene 2.5 mg de Linagliptina + 500 mg de Metformina Clorhidrato
- Cada tableta recubierta contiene 2.5 mg de Linagliptina + 850 mg de Metformina Clorhidrato
- Cada tableta recubierta contiene 2.5 mg de Linagliptina + 1000 mg de Metformina Clorhidrato

Forma farmacéutica: Tabletas recubiertas

Indicaciones:

Trayenta® duo está indicado como tratamiento complementario de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glicémico en adultos con diabetes mellitus tipo 2 en los cuales el tratamiento con un régimen combinado de linagliptina y metformina resulta apropiado, en pacientes en los que no se ha logrado un control adecuado con metformina sola, o en pacientes que ya están siendo tratados con éxito con la combinación libre de linagliptina y metformina.

Trayenta® duo está indicado en combinación con una sulfonilurea (es decir, tratamiento combinado triple) como tratamiento complementario de la dieta y el ejercicio en pacientes en los que no se logra un control adecuado con su dosis máxima tolerada de metformina y una sulfonilurea.

Trayenta® duo está indicado en combinación con un inhibidor del sglT2 (es decir, tratamiento combinado triple) como tratamiento complementario de la dieta y el ejercicio en pacientes en los que no se logra un control adecuado con su dosis máxima tolerada de metformina y un inhibidor del sglT2.

Trayenta® duo está indicado como tratamiento complementario de la insulina (es decir, tratamiento combinado triple) como complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glicémico en pacientes en los cuales no se logra un control glicémico adecuado con insulina y metformina solas.

Contraindicaciones:

- hipersensibilidad a los principios activos linagliptina y/o clorhidrato de metformina, o cualquiera de los excipientes.
- cualquier tipo de acidosis metabólica aguda (como acidosis láctica, cetoacidosis diabética) precoma diabético.
- insuficiencia renal grave (crcl <30 ml/min o egfr <30 ml/min/1,73 m2).
- cuadros agudos con el potencial de alterar la función renal, como ser: deshidratación, infección grave, shock, administración intravascular de medios de contraste yodados.

Acta No. 26 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- afección que pueda provocar hipoxia tisular (en especial, afección aguda o empeoramiento de enfermedad crónica), como: insuficiencia cardíaca descompensada, insuficiencia respiratoria, infarto de miocardio reciente, shock.
- insuficiencia hepática.
- intoxicación alcohólica aguda.
- alcoholismo.

#### Nuevas advertencias y precauciones

##### Generales

Trayenta® duo no debe utilizarse en pacientes con diabetes tipo 1.

##### Pancreatitis

En la información para prescribir:

Desde la comercialización del producto se ha notificado casos de pancreatitis aguda en pacientes tratados con este principio activo. Al empezar el tratamiento con este medicamento, se requiere una supervisión cuidadosa de los signos y síntomas de pancreatitis. Si se sospecha de pancreatitis el producto debe ser suspendido inmediatamente e iniciar el tratamiento adecuado. Los pacientes deben ser informados sobre los síntomas característicos de pancreatitis.

En el inserto:

Teniendo en cuenta el riesgo de pancreatitis asociado a este producto, comunique a su médico antes de empezar el tratamiento, si ha padecido enfermedades pancreáticas previas, cálculos biliares, alcoholismo o elevación de triglicéridos, ya que estos pueden ser factores desencadenantes de pancreatitis.

Si presenta un dolor intenso en el abdomen que no desaparece, suspenda el tratamiento y consulte inmediatamente a un servicio médico. El dolor puede irradiarse del estómago o abdomen hacia la espalda y estar acompañado o no de vomito. Estos pueden ser síntomas de pancreatitis.

Ha habido informes poscomercialización de cuadros de pancreatitis aguda en pacientes que tomaban linagliptina. Ante la sospecha de una posible pancreatitis debe suspenderse la administración de trayenta duo.

##### Hipoglucemia

La linagliptina como monoterapia ha evidenciado una incidencia de hipoglucemia comparable a la del placebo. En estudios clínicos de linagliptina administrada como parte de un tratamiento combinado junto con agentes que no se consideran causantes de hipoglucemia (metformina, tiazolidinedionas), las tasas de hipoglucemia informadas con linagliptina fueron similares a las observadas en los pacientes que recibieron placebo.

Se sabe que las sulfonilureas causan hipoglucemia. Por lo tanto, se recomienda precaución cuando trayenta® duo se utiliza en combinación con una sulfonilurea. Puede considerarse una reducción de la dosis de la sulfonilurea.

Se sabe que la insulina causa hipoglucemia. Por lo tanto, se recomienda precaución cuando trayenta® duo se utiliza en combinación con insulina. Puede considerarse una reducción de la dosis de insulina.

Acta No. 26 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La metformina como monoterapia no causa hipoglucemia en las circunstancias de uso normales, pero podría presentarse un cuadro de hipoglucemia en el caso de una ingesta calórica insuficiente, cuando el ejercicio intenso no se compensa con una suplementación calórica o durante el uso concomitante con otros hipoglucemiantes (como sulfonilureas e insulina) o etanol.

#### Acidosis láctica

La acidosis láctica, una complicación metabólica muy rara, se produce con mayor frecuencia durante el empeoramiento agudo de la función renal, en caso de enfermedad cardiorrespiratoria o septicemia. La acumulación de metformina se produce durante el empeoramiento agudo de la función renal e incrementa el riesgo de acidosis láctica.

En caso de deshidratación (diarrea o vómitos intensos, fiebre o reducción de la ingesta de líquidos), la metformina se debe interrumpir de forma temporal y se recomienda contactar a un profesional de la salud.

El uso de medicamentos que puedan alterar de manera aguda la función renal (como antihipertensivos, diuréticos y aines) se debe iniciar con precaución en los pacientes tratados con metformina.

Otros factores de riesgo para la acidosis láctica son la ingesta excesiva de alcohol, la insuficiencia hepática, el control deficiente de la diabetes, la cetosis, el ayuno prolongado y cualquier trastorno asociado con hipoxia, así como el uso concomitante de medicamentos que puedan causar acidosis láctica.

Se debe informar a los pacientes y/o a las personas que los cuidan acerca del riesgo de acidosis láctica.

La acidosis láctica se caracteriza por un cuadro de disnea acidótica, dolor abdominal, calambres musculares, astenia e hipotermia, seguido de coma. En caso de que se sospeche la presencia de síntomas, el paciente debe dejar de tomar metformina y buscar atención médica inmediata.

Los hallazgos de laboratorio diagnósticos son descenso de los valores de ph sanguíneo (<7,35), aumento de los niveles plasmáticos de lactato (>5 mmol/l) y aumento del anión gap y del cociente lactato/piruvato.

#### Administración de un medio de contraste yodado

La administración intravascular de medios de contraste yodados puede provocar nefropatía inducida por el contraste, lo que ocasiona la acumulación de metformina y aumenta el riesgo de acidosis láctica. La administración de metformina se debe interrumpir con anterioridad al procedimiento de diagnóstico por imágenes, o al momento de su realización, y deben dejarse transcurrir como mínimo 48 horas antes de reanudarlo, siempre que se haya reevaluado la función renal y comprobado que es estable.

#### Función renal

Se debe evaluar la tfg antes de iniciar el tratamiento y periódicamente a partir de entonces, véase la sección "posología". Trayenta® duo está contraindicado en pacientes con tfg <30 ml/min y se debe interrumpir de forma temporal en presencia de trastornos que alteren la función renal.

#### Función cardíaca



Los pacientes con insuficiencia cardíaca presentan mayor riesgo de hipoxia e insuficiencia renal. En los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica estable, se podrá administrar trayenta® duo si se realiza un control regular de la función cardíaca y renal.

En los pacientes con insuficiencia cardíaca aguda e inestable, trayenta® duo está contraindicado debido a la presencia del componente metformina.

#### Cirugía

La metformina debe suspenderse en el momento de la realización de una cirugía con anestesia general, raquídea o epidural. El tratamiento podrá reiniciarse luego de que haya transcurrido un mínimo de 48 horas desde la cirugía o la reanudación de la alimentación oral, y siempre que se haya revaluado la función renal y comprobado que es estable.

#### Penfigoide ampolloso

Ha habido informes poscomercialización de penfigoide ampolloso en pacientes que toman linagliptina. Si se sospecha de penfigoide ampolloso, el tratamiento con trayenta® duo debe interrumpirse

#### Personas de edad avanzada

Se debe tener precaución cuando se trate a pacientes de 80 años de edad o mayores

#### Cambio en la situación clínica de pacientes con diabetes tipo 2 previamente controlada

Debido a que trayecta duo contiene metformina, un paciente con diabetes tipo 2 previamente bien controlada con trayecta duo que desarrolle anomalías de laboratorio o enfermedad clínica (especialmente enfermedad no concreta y mal definida) se debe evaluar cuanto antes para comprobar la aparición de cetoacidosis o acidosis láctica.

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

- Modificación de dosificación
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto Versión No.2019ABR25\_V12
- Información para Prescribir Versión V\_12 del 25 de abril de 2019

#### Nueva dosificación

#### Posología y administración

#### Posología

#### Comprimidos de liberación inmediata

Adultos con función renal normal (tasa de filtración glomerular [TFG]  $\geq 90$  ml/min).

La dosis recomendada es 2,5/500 mg, 2,5/850 mg o 2,5/1000 mg dos veces al día. [2]

La posología debe adaptarse a cada caso en particular en función del régimen actual del paciente, su eficacia y tolerabilidad. La dosis diaria máxima recomendada de Trayenta Duo® es 5 mg de linagliptina y 2000 mg de metformina.

Trayenta Duo® debe tomarse junto con las comidas para reducir los efectos indeseables gastrointestinales asociados con la metformina.

Acta No. 26 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



#### Pacientes actualmente no tratados con metformina

En el caso de los pacientes que no son tratados actualmente con metformina, la dosis inicial recomendada es de 2,5 mg de linagliptina/500 mg de clorhidrato de metformina, dos veces al día.

Pacientes en los que no se logra un control adecuado con la dosis máxima tolerada de la monoterapia con metformina

En el caso de los pacientes en los que no se logra un control adecuado con metformina sola, la dosis inicial de Trayenta Duo® debe aportar linagliptina administrada en dos tomas diarias de 2,5 mg cada una (dosis diaria total de 5 mg) más la dosis de metformina que ya esté tomando el paciente.

#### Pacientes que pasan de un régimen previo de coadministración de linagliptina y metformina

En los pacientes que pasan de un régimen previo de coadministración de linagliptina y metformina a la combinación a dosis fijas, Trayenta Duo® debe iniciarse en un nivel que aporte la dosis de linagliptina y de metformina que el paciente ya estaba recibiendo.

Pacientes en los que no se logra un control adecuado con el tratamiento combinado doble con la dosis máxima tolerada de metformina y una sulfonilurea

La dosis de Trayenta Duo® debe aportar linagliptina administrada en dos tomas diarias de 2.5 mg cada una (dosis diaria total de 5 mg) y una dosis de metformina similar a la que ya estaba tomando el paciente. Cuando Trayenta Duo® se usa en combinación con una sulfonilurea, puede estar indicada una dosis más baja de la sulfonilurea, para reducir el riesgo de hipoglucemia.

Pacientes en los que no se logra un control adecuado con el tratamiento combinado doble con insulina y la dosis máxima tolerada de metformina

La dosis de Trayenta Duo® debe aportar linagliptina administrada en dos tomas diarias de 2,5 mg cada una (dosis diaria total de 5 mg) y una dosis de metformina similar a la que ya estaba tomando el paciente. Cuando Trayenta Duo® se usa en combinación con insulina, puede estar indicada una dosis más baja de insulina, para reducir el riesgo de hipoglucemia.

Para las diferentes dosis de metformina, Trayenta Duo® está disponible en concentraciones de 2,5 mg de linagliptina más 500 mg de clorhidrato de metformina, 850 mg de clorhidrato de metformina o 1000 mg de clorhidrato de metformina.

#### Pacientes actualmente no tratados con metformina

En el caso de los pacientes que no son tratados actualmente con metformina, se debe iniciar el tratamiento con 5 mg de linagliptina/1000 mg de clorhidrato de metformina de liberación prolongada una vez al día.

#### Dosis omitidas

Si el paciente olvida una dosis, deberá tomarla tan pronto como lo recuerde.

Sin embargo, no debe tomar una dosis doble en una misma toma. Si ese fuera el caso, deberá omitir la dosis olvidada

#### Nuevas precauciones o advertencias

Acta No. 26 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





## Advertencias y precauciones especiales Generales

Trayenta Duo® no debe utilizarse en pacientes con diabetes tipo 1.

### Pancreatitis

Se han observado cuadros de pancreatitis aguda en pacientes que tomaban linagliptina. Ante la sospecha de una posible pancreatitis, debe suspenderse la administración de Trayenta Duo®.

### Hipoglucemia

La linagliptina como monoterapia ha evidenciado una incidencia de hipoglucemia comparable a la del placebo. En estudios clínicos de linagliptina administrada como parte de un tratamiento combinado junto con agentes que no se consideran causantes de hipoglucemia (metformina, tiazolidinedionas), las tasas de hipoglucemia informadas con linagliptina fueron similares a las observadas en los pacientes que recibieron placebo.

Se sabe que las sulfonilureas causan hipoglucemia. Por lo tanto, se recomienda precaución cuando Trayenta Duo® se utiliza en combinación con una sulfonilurea. Puede considerarse una reducción de la dosis de la sulfonilurea.

Se sabe que la insulina causa hipoglucemia. Por lo tanto, se recomienda precaución cuando Trayenta Duo® se utiliza en combinación con insulina. Puede considerarse una reducción de la dosis de insulina.

La metformina como monoterapia no causa hipoglucemia en las circunstancias de uso normales, pero podría presentarse un cuadro de hipoglucemia en el caso de una ingesta calórica insuficiente, cuando el ejercicio intenso no se compensa con una suplementación calórica o durante el uso concomitante con otros hipoglucemiantes (como sulfonilureas e insulina) o etanol.

### Acidosis láctica

La acidosis láctica, una complicación metabólica muy rara pero grave, se produce con mayor frecuencia durante el empeoramiento agudo de la función renal, en caso de enfermedad cardiorrespiratoria o septicemia. La acumulación de metformina se produce durante el empeoramiento agudo de la función renal e incrementa el riesgo de acidosis láctica.

En caso de deshidratación (diarrea o vómitos intensos, fiebre o reducción de la ingesta de líquidos), la metformina se debe interrumpir de forma temporal y se recomienda contactar a un profesional de la salud.

El uso de medicamentos que puedan alterar de manera aguda la función renal (como antihipertensivos, diuréticos y AINEs) se debe iniciar con precaución en los pacientes tratados con metformina.

Otros factores de riesgo para la acidosis láctica son la ingesta excesiva de alcohol, la insuficiencia hepática, el control deficiente de la diabetes, la cetosis, el ayuno prolongado y cualquier trastorno asociado con hipoxia, así como el uso concomitante de medicamentos que puedan causar acidosis láctica

Se debe informar a los pacientes y/o a las personas que los cuidan acerca del riesgo de acidosis láctica.

La acidosis láctica se caracteriza por un cuadro de disnea acidótica, dolor abdominal, calambres musculares, astenia e hipotermia, seguido de coma. En caso de que se sospeche

Acta No. 26 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



la presencia de síntomas, el paciente debe dejar de tomar metformina y buscar atención médica inmediata.

Los hallazgos de laboratorio diagnósticos son descenso de los valores de pH sanguíneo (<7,35), aumento de los niveles plasmáticos de lactato (>5 mmol/L) y aumento del anión gap y del cociente lactato/piruvato.

#### Administración de un medio de contraste yodado

La administración intravascular de medios de contraste yodados puede provocar nefropatía inducida por el contraste, lo que ocasiona la acumulación de metformina y aumenta el riesgo de acidosis láctica. La administración de metformina se debe interrumpir con anterioridad al procedimiento de diagnóstico por imágenes, o al momento de su realización, y deben dejarse transcurrir como mínimo 48 horas antes de reanudarlo, siempre que se haya reevaluado la función renal y comprobado que es estable,

#### Función renal

Se debe evaluar la TFG antes de iniciar el tratamiento y periódicamente a partir de entonces, véase la sección “Posología”. Trayenta Duo® está contraindicado en pacientes con TFG <30 ml/min y se debe interrumpir de forma temporal en presencia de trastornos que alteren la función renal.

#### Función cardíaca

Los pacientes con insuficiencia cardíaca presentan mayor riesgo de hipoxia e insuficiencia renal. En los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica estable, se podrá administrar Trayenta Duo® si se realiza un control regular de la función cardíaca y renal.

En los pacientes con insuficiencia cardíaca aguda e inestable, Trayenta Duo® está contraindicado debido a la presencia del componente metformina.

#### Cirugía

La metformina debe suspenderse en el momento de la realización de una cirugía con anestesia general, raquídea o epidural. El tratamiento podrá reiniciarse luego de que haya transcurrido un mínimo de 48 horas desde la cirugía o la reanudación de la alimentación oral, y siempre que se haya reevaluado la función renal y comprobada que es estable.

#### Penfigoide ampoloso

Se han observado casos de penfigoide ampoloso en pacientes que toman linagliptina. Si se sospecha de penfigoide ampoloso, el tratamiento con Trayenta Duo® debe interrumpirse.

#### Uso en poblaciones específicas

##### Fertilidad, embarazo y lactancia

##### Embarazo

No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas realizados con Trayenta Duo® o sus componentes individuales. Los estudios preclínicos de reproducción realizados en ratas preñadas con los productos combinados en Trayenta Duo® no indicaron ningún efecto teratogénico que fuera atribuido a la coadministración de linagliptina y metformina.

Los datos disponibles sobre el uso de 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.

Los datos disponibles sobre el uso de metformina en mujeres embarazadas son limitados. La metformina no fue teratogénica en ratas en una dosis de 200 mg/kg/día, asociada con valores



equivalentes a 4 veces la exposición en humanos. Con dosis más elevadas (500 y 1000 mg/kg/día, asociadas con 11 y 23 veces la exposición humana), se observó teratogenicidad de la metformina en las ratas.

Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Trayenta Duo® durante el embarazo.

Cuando la paciente tiene planes de quedar embarazada, y durante el embarazo, la diabetes no debe tratarse con Trayenta Duo®, sino que debe usarse insulina para mantener los niveles de glucosa en sangre lo más cercanos posible a los valores normales, a fin de reducir el riesgo de malformaciones fetales asociadas con la presencia de niveles anormales de glucosa en sangre.

#### Lactancia

No se han realizado estudios en animales en período de lactancia con la combinación de metformina y linagliptina. Los estudios preclínicos efectuados con los principios activos en forma individual han demostrado que tanto la metformina como la linagliptina se excretan en la leche en las ratas en período de lactancia. La metformina se excreta en la leche en los seres humanos. Se desconoce si la linagliptina se excreta en la leche humana. Trayenta Duo® no debe utilizarse durante la lactancia.

#### Fertilidad

No se han realizado estudios sobre los efectos de Trayenta Duo® en la fertilidad en los seres humanos. No se observó ningún efecto adverso de la linagliptina sobre la fertilidad en los estudios preclínicos hasta la dosis más alta estudiada, que fue de 240 mg/kg/día (>900 veces la exposición humana).

#### Conducción de vehículos y uso de maquinarias

No se han llevado a cabo estudios en torno al efecto de este producto sobre la capacidad para conducir vehículos y operar maquinarias.

#### Pacientes pediátricos

No se recomienda el uso de Trayenta Duo® en niños menores de 18 años de edad, dada la falta de datos de seguridad y eficacia en esta población.

#### Pacientes de edad avanzada

En vista de que la metformina se excreta por vía renal, y los pacientes de edad avanzada tienen una tendencia al deterioro de la función renal, debe efectuarse un control periódico de la función renal en los pacientes de edad avanzada que reciban tratamiento con Trayenta Duo®

#### Pacientes con insuficiencia renal

Se debe evaluar la TFG antes de iniciar el tratamiento con productos que contengan metformina y, al menos, una vez al año a partir de entonces.

En los pacientes expuestos a un mayor riesgo de progresión de la insuficiencia renal y en pacientes de edad avanzada, se debe evaluar la función renal con mayor frecuencia, por ej., cada 3-6 meses.

Se deben revisar los factores que puedan aumentar el riesgo de acidosis láctica antes de considerar el inicio del tratamiento con metformina en los pacientes con TFG <60 ml/min.



Tabla 1 Posología para pacientes con insuficiencia renal\*

TFGe ml/min	Metformina	Linagliptina
60 – 89	La dosis diaria máxima es de 3000 mg*. Se puede considerar la reducción de la dosis en relación al deterioro de la función renal	No se requiere un ajuste de la dosis.
45 – 59	La dosis diaria máxima es de 2000 mg. La dosis inicial es, a lo sumo, la mitad de la dosis máxima.	No se requiere un ajuste de la dosis.
30 – 44	La dosis diaria máxima es de 1000 mg*. La dosis inicial es, a lo sumo, la mitad de la dosis máxima.	No se requiere un ajuste de la dosis.
<30	El uso de metformina está contraindicado.	No se requiere un ajuste de la dosis.

\*Si no se dispone de la dosis adecuada de Trayenta Duo®, se deben utilizar los monocomponentes individuales en lugar de la combinación a dosis fija.

#### Pacientes con insuficiencia hepática

Trayenta Duo® está contraindicado en los pacientes con insuficiencia hepática, debido al componente metformina

#### Nuevas reacciones adversas

#### Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de linagliptina 2,5 mg dos veces al día (o su bioequivalente de 5 mg una vez al día) más metformina ha sido evaluada en más de 6800 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DMT2).

En estudios controlados con placebo, más de 1800 pacientes fueron tratados con la dosis terapéutica de 2,5 mg de linagliptina dos veces al día (o su bioequivalente de 5 mg de linagliptina una vez al día) en combinación con metformina durante  $\geq 12/24$  semanas.

En el análisis combinado de los estudios controlados con placebo, la incidencia general de eventos adversos (EA) en los pacientes tratados con placebo y metformina fue comparable a la observada con linagliptina 2,5 mg y metformina (54,3% y 49,0%). Las tasas de interrupción del tratamiento a raíz de EA fue comparable en los pacientes que recibieron placebo y metformina y aquellos bajo tratamiento con linagliptina y metformina (3,8% y 2,9%).

Debido al impacto que tuvo el tratamiento de base sobre los EA (p. ej., en los eventos de hipoglucemia), los eventos adversos fueron analizados y representados con base en los respectivos regímenes de tratamiento, complementario de la metformina y complementario de la metformina más una sulfonilurea.

Los estudios controlados con placebo incluyeron 7 estudios en los que la linagliptina se administró como tratamiento complementario de la metformina y 1 estudio en el que la linagliptina se administró como tratamiento complementario de un régimen de metformina + sulfonilurea.

Acta No. 26 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



### Resumen tabulado de reacciones adversas

En la tabla que se presenta a continuación se incluyen las reacciones adversas surgidas con el uso de la combinación linagliptina/metformina o con el uso de los monocomponentes (linagliptina o metformina) en los ensayos clínicos o durante la farmacovigilancia. Los efectos no deseados informados previamente con uno de los componentes individuales pueden ser potenciales efectos no deseados de Trayenta Duo® incluso si no se observaron en los estudios clínicos con este medicamento.

<i>Terminología de la Clasificación por sistema y órgano (SOC) del MedDRA</i>	<i>Reacciones adversas a la linagliptina y metformina</i>
Infecciones e infestaciones	<b>Nasofaringitis</b> <sup>3</sup>
Trastornos del sistema inmunológico	<b>Hipersensibilidad</b> <sup>1;3</sup> <b>Angioedema</b> <sup>4</sup> [38] <b>Urticaria</b> <sup>2;4</sup> [38]
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	<b>Acidosis láctica</b> <sup>2</sup> <b>Resultado anormal en la prueba de absorción de vitamina B<sub>12</sub></b> <sup>*,2</sup> <b>Hipoglucemia (cuando la linagliptina y la metformina se combinaron con una sulfonilurea)</b>
Trastornos del sistema nervioso	<b>Alteración del gusto</b> <sup>2</sup>
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	<b>Tos</b> <sup>1;3</sup>
Trastornos gastrointestinales**	<b>Disminución del apetito</b> <sup>3;5</sup> <b>Diarrea</b> <sup>3;5</sup> <b>Estreñimiento (cuando la linagliptina y la metformina se combinaron con insulina)</b> <b>Náuseas</b> <sup>3;5</sup> <b>Pancreatitis</b> <sup>3</sup> <b>Vómitos</b> <sup>3;5</sup> <b>Dolor abdominal</b> <sup>2</sup> <b>Ulceración en cavidad bucal</b> <sup>4</sup> [39]
Trastornos hepatobiliares	<b>Resultado anormal en la prueba de función hepática</b> <sup>2</sup> <b>Hepatitis</b> <sup>2</sup>
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	<b>Angioedema</b> <sup>4</sup> <b>Prurito</b> <sup>3;5</sup> <b>Eritema</b> <sup>2</sup> <b>Exantema</b> <sup>4</sup> [40] <b>Penfigoide ampoloso</b> <sup>4;5</sup> [12]
Exploraciones complementarias	<b>Aumento de la lipasa</b> <sup>3;†</sup> <b>Aumento de la amilasa</b> <sup>ψ</sup>

Acta No. 26 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- <sup>1</sup> Reacciones adversas informadas también en pacientes tratados con linagliptina como monoterapia.
- <sup>2</sup> Reacciones adversas de la metformina como monoterapia; sírvase consultar el Resumen de Características del Producto correspondiente a la metformina para obtener información adicional.
- <sup>3</sup> Reacciones adversas de la combinación a dosis fija de linagliptina + metformina (análisis combinado de los estudios comparados con placebo).
- <sup>4</sup> Reacciones adversas identificadas durante la farmacovigilancia con linagliptina.
- <sup>5</sup> Reacciones adversas informadas en pacientes que recibieron la combinación a dosis fija de linagliptina + metformina y también en pacientes que recibieron metformina como monoterapia.
- \* El tratamiento prolongado con metformina se ha asociado con una disminución de la absorción de la vitamina B<sub>12</sub>, lo cual en casos muy raros puede provocar una deficiencia de la vitamina B<sub>12</sub> clínicamente significativa (p. ej., anemia megaloblástica).
- \*\* Los trastornos gastrointestinales, como el dolor abdominal y las náuseas, vómitos, diarrea y disminución del apetito presentan su mayor frecuencia durante el inicio del tratamiento con clorhidrato de metformina y se resuelven espontáneamente en la mayoría de los casos. Para prevenirlos, se recomienda tomar el clorhidrato de metformina en 2 dosis diarias durante las comidas o después de ellas si se lo administra como monoterapia.
- § Véase también el estudio de seguridad cardiovascular y renal con linagliptina (CARMELINA) a continuación.
- † Sobre la base de las elevaciones de lipasa > 3 veces el límite normal superior.
- ‡ En el estudio CAROLINA de linagliptina vs. el comparador activo glimepirida (véase la sección Ensayos clínicos) los análisis de laboratorio de la amilasa revelaron aumento de >3 veces el límite normal superior en 0,99% de los pacientes tratados con linagliptina y 0,54% de la pacientes tratados con glimepirida .

En los estudios controlados con placebo, la reacción adversa relacionada informada con mayor frecuencia para linagliptina + metformina fue la diarrea (1,6%), con una tasa comparable para metformina + placebo (2,4%).

Reacciones adversas informadas cuando la linagliptina y la metformina se combinaron con una SU

Cuando la linagliptina y la metformina se administraron en combinación con una sulfonilurea, la hipoglucemia fue el EA informado con mayor frecuencia (linagliptina más metformina más sulfonilurea 23,9% vs. 16,0% en el grupo de placebo), y se identificó como una reacción adversa adicional en estas condiciones. Ninguno de los episodios de hipoglucemia fue clasificado como grave (que requirieran asistencia).

Reacciones adversas informadas cuando la linagliptina y la metformina se combinaron con insulina

Cuando la linagliptina y la metformina se administraron en combinación con insulina, la hipoglucemia fue el EA informado con mayor frecuencia, pero se produjo en una tasa comparable cuando el placebo y la metformina se combinaron con insulina (linagliptina más metformina más insulina 29,5% vs. 30,9% en el grupo de placebo más metformina más insulina) con una tasa de episodios graves (que requirieron asistencia) baja (1,5% vs. 0,9%).

Estudio de seguridad renal y desenlaces cardiovasculares con linagliptina (CARMELINA)

El estudio CARMELINA evaluó la seguridad cardiovascular y renal de la linagliptina en comparación con placebo en pacientes con diabetes tipo 2 y con mayor riesgo cardiovascular evidenciado por antecedentes de enfermedad renal o macrovascular conocida. El estudio incluyó 3494 pacientes tratados con linagliptina (5 mg) y 3485 pacientes que recibieron placebo. Ambos tratamientos se sumaron al tratamiento estándar conforme a las normas

Acta No. 26 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



regionales para abordar la HbA<sub>1c</sub> y los factores de riesgo cardiovasculares. El 54% recibía metformina. La incidencia general de los eventos adversos y de los eventos adversos serios en los pacientes tratados con linagliptina fue similar a la de los pacientes que recibieron placebo. Los datos de seguridad de este estudio son concordantes con el perfil de seguridad ya conocido para la linagliptina.

En la población tratada, se informaron eventos hipoglucémicos graves (que requirieron asistencia) en 3,0% de los pacientes tratados con linagliptina y en 3,1% de los que recibieron placebo. Entre los pacientes que eran tratados con una sulfonilurea al inicio, la incidencia de hipoglucemia grave fue de 2,0% entre los pacientes tratados con linagliptina y de 1,7% para los que recibieron placebo. Entre aquellos tratados con insulina al inicio, la incidencia de hipoglucemia grave fue de 4,4% entre los pacientes tratados con linagliptina y de 4,9% para los que recibieron placebo.

En el período de observación general del estudio se informó pancreatitis aguda para el 0,3% de los pacientes tratados con linagliptina y 0,1% de los que recibieron placebo.

En el estudio CARMELINA, se informó perfigoide ampolloso en 0,2% de los pacientes tratados con linagliptina y en ninguno de los que recibieron placebo.

#### Sobredosis

#### Síntomas

Durante los estudios clínicos controlados que se efectuaron en sujetos sanos, dosis únicas de hasta 600 mg de linagliptina (equivalentes a 120 veces la dosis recomendada) fueron bien toleradas. No existe experiencia con dosis superiores a 600 mg en los seres humanos.

No se ha observado hipoglucemia con dosis de clorhidrato de metformina de hasta 85 g, si bien se han producido cuadros de acidosis láctica en dichas circunstancias. Una sobredosis de gran magnitud de clorhidrato de metformina o la presencia de riesgos concomitantes puede conducir a la aparición de un cuadro de acidosis láctica. La acidosis láctica es una emergencia médica y debe ser tratada en el ámbito hospitalario.

#### Tratamiento

En el caso de una sobredosis, resulta razonable aplicar las medidas de soporte habituales, p. ej., eliminar del aparato gastrointestinal el material no absorbido, implementar un monitoreo clínico e instituir medidas clínicas según sea necesario. El método más efectivo para eliminar el lactato y el clorhidrato de metformina es la hemodiálisis.

**CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.**

#### 3.1.9.13. MEDROL 4 MG TABLETAS MEDROL 16 MG TABLETAS

Expediente : 34501 / 46144  
Radicado : 20191163324 / 20191163328  
Fecha : 23/08/2019  
Interesado : Pfizer S.A.S.

#### Composición:

- Cada tableta contiene 4 mg de Metilprednisolona
- Cada tableta contiene 16 mg de Metilprednisolona micronizada

Forma farmacéutica: Tableta

Acta No. 26 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**Indicaciones:**

Terapia corticosteroide.

**Contraindicaciones:**

**Nuevas contraindicaciones:**

Las tabletas de metilprednisolona están contraindicadas en los pacientes que tienen:

- Infecciones fúngicas sistémicas.
- Hipersensibilidad conocida a la metilprednisolona o a cualquier componente de la formulación.
- La administración de vacuna vivas o vivas atenuadas está contraindicada en pacientes que reciben dosis inmunosupresoras de corticoesteroides.

**Nuevas advertencias y precauciones:**

Úlcera péptica, osteoporosis severa, psicosis o antecedentes de las mismas. Adminístrese con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva severa, diabetes mellitus, hipertensión arterial, insuficiencia renal, feocromocitoma, tuberculosis activa a menos que se utilicen medicamentos quimioterapéuticos."

**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
- Información para Prescribir basada en CDS versión 16.0 de Diciembre 03 de 2018 + CDS versión 17 Junio 26 de 2019
- Resumen de Contraindicaciones y advertencias para que sea evaluado por Comisión revisora

**Nueva dosificación**

No hay restricciones de edad para metilprednisolona

La dosificación inicial de metilprednisolona tabletas puede variar de 4 mg a 48 mg al día dependiendo de la patología específica a ser tratada. En situaciones de menor severidad, generalmente serán suficientes dosis bajas, mientras que algunos pacientes seleccionados requerirán dosis altas. Las situaciones clínicas en las cuales la terapia con dosis altas puede resultar indicada incluyen: edema cerebral (200-1000 mg/día), trasplante de órganos (hasta 7 mg/kg/día) y esclerosis múltiple. En el tratamiento de exacerbaciones agudas de esclerosis múltiple, se ha demostrado la eficacia de los regímenes orales de metilprednisolona de 500 mg/día durante 5 días o de 1000 mg/día por 3 días. Si después de un período razonable se observa ausencia de respuesta clínica satisfactoria, se deberán discontinuar las tabletas de metilprednisolona y el paciente se deberá cambiar a otra terapia apropiada. Si se suspende el fármaco después de seguir un tratamiento de largo plazo, se recomienda efectuar dicho retiro gradualmente y no abruptamente.

Una vez se observe respuesta favorable, se deberá determinar la dosificación de mantenimiento adecuada, mediante reducción de la dosis inicial del fármaco con pequeñas disminuciones en intervalos de tiempo apropiados hasta la dosis más baja, que mantendrá una respuesta clínica adecuada. Se deberá tener en cuenta la necesidad de un monitoreo constante de la dosificación del fármaco. Entre las situaciones que pueden ameritar ajustes de dosificación se encuentran los cambios en el estado clínico secundarios a remisiones o exacerbaciones de la enfermedad, la respuesta al fármaco de cada individuo, y el efecto de la

Acta No. 26 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





exposición del paciente a situaciones estresantes no directamente relacionadas con la enfermedad bajo tratamiento; en esta última situación, puede ser necesario incrementar la dosis de metilprednisolona tabletas durante un período consistente con la condición del paciente.

Se deberá hacer énfasis en que los requerimientos de dosificación son variables y se deberán individualizar con base en la enfermedad objeto de tratamiento y la respuesta observada en el paciente.

Terapia de días alternos (TDA)

La terapia de días alternos es un régimen de dosificación de corticosteroides en la cual se duplica la dosis diaria usual de corticosteroide y se administra día por medio. El propósito de esta modalidad de terapia es proporcionar al paciente que requiera un tratamiento a largo plazo -usando dosis farmacológicas- los efectos benéficos de los corticoides pero minimizando ciertos efectos indeseables, incluyendo la supresión del eje hipófisis-suprarrenal, el Estado Cushingoide, los síntomas de retiro de corticoides y la supresión del crecimiento en niños.

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

**Nueva dosificación:**

**No hay restricciones de edad para metilprednisolona**

La dosificación inicial de metilprednisolona tabletas puede variar de 4 mg a 48 mg al día dependiendo de la patología específica a ser tratada. En situaciones de menor severidad, generalmente serán suficientes dosis bajas, mientras que algunos pacientes seleccionados requerirán dosis altas. Las situaciones clínicas en las cuales la terapia con dosis altas puede resultar indicada incluyen: edema cerebral (200-1000 mg/día), trasplante de órganos (hasta 7 mg/kg/día) y esclerosis múltiple. En el tratamiento de exacerbaciones agudas de esclerosis múltiple, se ha demostrado la eficacia de los regímenes orales de metilprednisolona de 500 mg/día durante 5 días o de 1000 mg/día por 3 días. Si después de un período razonable se observa ausencia de respuesta clínica satisfactoria, se deberán descontinuar las tabletas de metilprednisolona y el paciente se deberá cambiar a otra terapia apropiada. Si se suspende el fármaco después de seguir un tratamiento de largo plazo, se recomienda efectuar dicho retiro gradualmente y no abruptamente.

Una vez se observe respuesta favorable, se deberá determinar la dosificación de mantenimiento adecuada, mediante reducción de la dosis inicial del fármaco con pequeñas disminuciones en intervalos de tiempo apropiados hasta la dosis más baja, que mantendrá una respuesta clínica adecuada. Se deberá tener en cuenta la necesidad de un monitoreo constante de la dosificación del fármaco. Entre las situaciones que pueden ameritar ajustes de dosificación se encuentran los cambios en el estado clínico secundarios a remisiones o exacerbaciones de la enfermedad, la respuesta al fármaco de cada individuo, y el efecto de la exposición del paciente a situaciones estresantes no directamente relacionadas con la enfermedad bajo tratamiento; en esta última situación, puede ser necesario incrementar la dosis de metilprednisolona tabletas durante un período consistente con la condición del paciente.

Se deberá hacer énfasis en que los requerimientos de dosificación son variables y se deberán individualizar con base en la enfermedad objeto de tratamiento y la respuesta observada en el paciente.

Acta No. 26 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



### Terapia de días alternos (TDA)

La terapia de días alternos es un régimen de dosificación de corticosteroides en la cual se duplica la dosis diaria usual de corticosteroide y se administra día por medio. El propósito de esta modalidad de terapia es proporcionar al paciente que requiera un tratamiento a largo plazo -usando dosis farmacológicas- los efectos benéficos de los corticoides pero minimizando ciertos efectos indeseables, incluyendo la supresión del eje hipófisis-suprarrenal, el Estado Cushingoide, los síntomas de retiro de corticoides y la supresión del crecimiento en niños.

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar la información para prescribir basada en CDS versión 16.0 de Diciembre 03 de 2018 + CDS versión 17 Junio 26 de 2019 y el resumen de contraindicaciones y advertencias para que sea evaluado por Comisión Revisora.

#### 3.1.9.14. ADVIL FASTGEL®

Expediente : 19928963  
Radicado : 20191179882  
Fecha : 13/09/2019  
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición: Cada cápsula blanda contiene 200 mg de Ibuprofeno

Forma farmacéutica: Cápsula blanda

Indicaciones:

Analgésico, antipirético

Contraindicaciones:

Nuevas contraindicaciones

Hipersensibilidad al ibuprofeno, a los salicilatos o 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  $\leq$  30 ml/min). Falla cardíaca severa. Cirugía de derivación arterial coronaria (bypass coronario).

Nuevas 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.

Acta No. 26 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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. Se han descrito reacciones cutáneas graves, algunas mortales en asociación con la utilización de aines.

Los aines pueden enmascarar los síntomas de las infecciones. Se ha observado meningitis aséptica con el tratamiento de ibuprofeno, más probable en pacientes con lupus eritematoso sistémico, enfermedad del colágeno, y en pacientes sin patología crónica, se debe tener precaución. Suspenda la administración y consulte a su médico si nota una reacción que incluya: enrojecimiento de la piel, rash, ampollas, si presenta vomito con sangre, sangre en las heces o heces negras, dolor de cabeza o dolor abdominal, algunas de estas reacciones pueden ser mortales. Los pacientes con antecedentes de alergia al ácido acetilsalicílico o a otros aines tienen mayor riesgo de ser alérgicos al ibuprofeno. En algunos pacientes se recomienda usar un medicamento adicional para disminuir el riesgo de ulceración y sangrado digestivos. El riesgo de ulceración y sangrado del tubo digestivo se incrementa con las dosis más altas o con el consumo simultáneo de dos aines por tanto, se debe empezar el tratamiento con la dosis efectiva más baja. La administración continua a largo plazo puede incrementar el riesgo de: eventos cardiovasculares y cerebrovasculares, así como mayor riesgo de daño de la función renal.

El riesgo de daño renal con ibuprofeno se incrementa en pacientes deshidratados o que tengan alteración de la función renal, hepática o cardíaca, o que consuman ciertos medicamentos. Los efectos secundarios pueden ser minimizados con el uso de dosis bajas por cortos periodos de tiempo. Si usted tiene 60 años de edad o más consulte a su médico antes de utilizar, los pacientes de mayor edad tienen mayor riesgo de reacciones adversas más severas.

A menos que sea prescrito por un profesional del cuidado de la salud, detenga la administración y consulte si el dolor empeora o persiste por más de 5 días, o si la fiebre empeora o persiste por más de 3 días. Los pacientes que consuman ibuprofeno por tiempo prolongado deben realizarse periódicamente exámenes para evaluar las funciones renal, hepática, hematológica y cardiovascular. Manténgase fuera del alcance de los niños. Evite tomar este producto con el consumo excesivo de alcohol (3 o más bebidas al día). Pregunte a su médico antes de usar si usted: está embarazada o lactando, se recomienda utilizarlo solo si es estrictamente necesario durante los dos primeros trimestre 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.

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.

Acta No. 26 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**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 en la habilidad para conducir y operar maquinaria:**

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.

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

- Modificación de dosificación
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Documento Local de Producto (LLD), Advil Fastgel ® Versión 5.0 de 7 de Mayo de 2019.

Nueva dosificación

Posología y forma de administración:

Adultos y niños mayores de 12 años (superior a 40 Kg): Tome 1 cápsula blanda de 200 mg cada 6 a 8 horas, sin superar 1200 mg de ibuprofeno (6 cápsulas blandas) 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.

Vía de administración: Oral.

Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias y precauciones especiales para el uso:

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

Acta No. 26 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

A menos que sea prescrito por un profesional del cuidado de la salud, detenga la administración y consulte si el dolor empeora o persiste por más de 5 días, o si la fiebre empeora o persiste por más de 3 días. Los pacientes que consuman ibuprofeno por tiempo prolongado deben realizarse periódicamente exámenes para evaluar las funciones renal, hepática, hematológica y cardiovascular. Manténgase fuera del alcance de los niños. Evite tomar este producto con el consumo excesivo de alcohol (3 o más bebidas al día). Pregunte a su médico antes de usar si usted: está embarazada o lactando, se recomienda utilizarlo solo si es estrictamente necesario durante los dos primeros trimestres 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.

(Concepto obligatorio para profesionales de la salud únicamente)

Los ensayos clínicos y los datos epidemiológicos sugieren que el uso de ibuprofeno, particularmente a dosis altas (2400 mg o más al día) y en el tratamiento a largo plazo, puede estar asociado con un pequeño aumento del riesgo de eventos tromboticos arteriales (por ejemplo, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular). En general, los estudios epidemiológicos no sugieren que dosis bajas de ibuprofeno (p. Ej., ≤1200 mg diarios) se asocie con un mayor riesgo de infarto de miocardio.

Nuevas reacciones adversas

Efectos indeseables:

(Información obligatoria para profesionales de la salud únicamente)

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

Acta No. 26 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- 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, edema facial, hinchazón y edema periférico.  
Frecuentes: cansancio.
- Trastornos hepatobiliares:  
Trastornos hepáticos, hepatitis. Raros: hepatotoxicidad, ictericia, alteración de la función hepática.
- 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, urticaria y pustulosis exantemática generalizada aguda, reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos. Muy raros: eritema cutáneo.
- Trastornos Vasculares:  
Raro: edema. Muy raro: Hipertensión.

Acta No. 26 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Trastornos musculo esqueléticos y del tejido conjuntivo:  
Raro: rigidez de cuello.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

### 3.1.9.15. DOLEX DURA+ TABLETAS DE LIBERACION PROLONGADA

Expediente : 19977884  
Radicado : 20191170934  
Fecha : 03/09/2019  
Interesado : Glaxosmithkline Colombia S.A.

Composición:

Cada tableta de liberación prolongada contiene 458.85 mg de Acetaminofen (capa de liberacion prolongada) y 206.15 mg de Acetaminofen (capa de liberacion inmediata) para un total de 665 mg de Acetaminofen

Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada

Indicaciones:

Nuevas indicaciones:

Indicaciones:

Analgésico - antipirético

Usos:

Tratamiento del dolor de leve a moderado y la fiebre incluyendo:

Dolor de cabeza

Migraña

Dolor muscular

Dolor menstrual

Dolor de garganta

Dolor musculoesquelético

Fiebre y dolor después de la vacunación / inmunización

Dolor después de procedimientos dentales / extracción dental

Dolor dental

Dolor de oído / otalgia

Dolor y fiebre asociados con infecciones del tracto respiratorio incluyendo gripas y resfriados

Dolor por osteoartritis

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al acetaminofén. la dosis maxima al dia no puede exceder 4 g.  
Nuevas precauciones y advertencias:

Contiene acetaminofén. No usar con otros productos que contengan acetaminofén. El uso concomitante con otros productos que contienen acetaminofén puede conducir a una sobredosis.

La sobredosis de acetaminofén puede causar falla hepática, lo cual puede requerir trasplante de hígado o conducir a la muerte.

Una enfermedad hepática existente incrementa el riesgo de daño hepático relacionado con el acetaminofén. Pacientes con diagnóstico previo de insuficiencia hepática o renal, deben consultar con el médico antes de tomar este medicamento.

Acta No. 26 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Casos de disfunción/falla hepática han sido reportados en pacientes con deficiencia en los niveles de glutatión, como aquellos con desnutrición severa, anoréxicos, con bajo índice de masa corporal, grandes consumidores crónicos de alcohol o que tienen sepsis.

En pacientes con estados de deficiencia de glutatión, el uso de acetaminofén puede incrementar el riesgo de acidosis metabólica.

Si los síntomas persisten, consulte a su médico.

Mantener el producto fuera del alcance y la vista de los niños.

Uso en embarazo y lactancia:

Como con el uso de cualquier medicamento durante el embarazo, las mujeres embarazadas deben consultar al médico antes de tomar acetaminofén. Se debe utilizar la dosis efectiva más baja y la duración más corta de tratamiento.

El acetaminofén se excreta en la leche materna pero no en una cantidad clínicamente significativa a las dosis recomendadas. Los datos disponibles publicados no lo contraindican durante la lactancia."

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

- Modificación de dosificación
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de condición de venta
- Información para Prescribir Versión 05 (Febrero de 2018) GDSV7.0
- Información para etiquetas–Textos para incluir en el empaque o generar Inserto Versión 08 (Agosto de 2019) GDSV7.0

Nueva dosificación

- Se administra por vía oral únicamente.
- Adultos (incluyendo adultos mayores) y niños mayores de 12 años: 2 Tabletas (1330 mg) tomadas 3 veces a día, cada 6 a 8 horas, según sea requerido, hasta un máximo de 6 tabletas en un período de 24 horas.
- La dosis máxima diaria es de 6 tabletas (4000 mg).
- Niños menores de 12 años: no recomendado
- No exceder la dosis recomendada.
- Se debe utilizar la dosis más baja necesaria para lograr la eficacia en el periodo más corto de tratamiento.
- Tiempo mínimo que debe haber entre cada dosis: 6 horas
- Puede ser tomado con o sin comida.
- Trague toda la tableta. No masticar ni chupar, ya que perjudica las propiedades de liberación prolongada.

Sobredosis

La sobredosis de Acetaminofén puede causar falla hepática que puede requerir trasplante de hígado o conducir a la muerte. Se ha observado pancreatitis aguda usualmente con disfunción y toxicidad hepática. En el caso de una sobredosis se requiere manejo médico inmediato, así no se encuentren presentes síntomas de sobredosificación.

Si se confirma o sospecha una sobredosis, se debe acudir inmediatamente al hospital o centro médico más cercano para tratamiento y manejo por expertos, aún si el paciente se siente bien o no presenta ningún síntoma, debido al riesgo de daño hepático retardado.

Acta No. 26 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





Antídoto: N-acetilcisteína o Metionina.

Nuevas precauciones o advertencias

- Contiene Acetaminofén. No usar con otros productos que contengan Acetaminofén. El uso concomitante con otros productos que contienen Acetaminofén puede conducir a una sobredosis.
- La sobredosis de Acetaminofén puede causar falla hepática, lo cual puede requerir trasplante de hígado o conducir a la muerte.
- Una enfermedad hepática existente incrementa el riesgo de daño hepático relacionado con el Acetaminofén. Pacientes con diagnóstico previo de insuficiencia hepática o renal, deben consultar con el médico antes de tomar este medicamento.
- Casos de disfunción/falla hepática han sido reportados en pacientes con deficiencia en los niveles de glutatión, como aquellos con desnutrición severa, anoréxicos, con bajo índice de masa corporal, grandes consumidores crónicos de alcohol o que tienen sepsis.
- En pacientes con estados de deficiencia de glutatión, el uso de Acetaminofén puede incrementar el riesgo de acidosis metabólica.
- Si los síntomas persisten, consulte a su médico.
- Mantener el producto fuera del alcance y la vista de los niños.

Uso en embarazo y lactancia:

Como con el uso de cualquier medicamento durante el embarazo, las mujeres embarazadas deben consultar al médico antes de tomar Acetaminofén. Se debe utilizar la dosis efectiva más baja y la duración más corta de tratamiento.

El Acetaminofén se excreta en la leche materna pero no en una cantidad clínicamente significativa a las dosis recomendadas. Los datos disponibles publicados no lo contraindican durante la lactancia.

Nueva condición de venta  
Venta Bajo fórmula médica

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

### 3.1.9.16. VIMPAT® 10 MG/ML SOLUCIÓN ORAL

Expediente : 20036706  
Radicado : 20191131049  
Fecha : 11/07/2019  
Interesado : Laboratorios Biopas S.A.

Composición: Cada 100 mL contiene 1000 mg de Lacosamida

Forma farmacéutica: Solución oral

Indicaciones:

Vimpat® está indicado como

- monoterapia en el tratamiento de las crisis parciales en pacientes con epilepsia de 16 años de edad o mayores.

Acta No. 26 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- terapia adjunta en el tratamiento de las crisis parciales con o sin generalización secundaria en pacientes con epilepsia de 16 años de edad o mayores.

**Contraindicaciones:**

Contraindicaciones: reacciones de hipersensibilidad a la lacosamida o a cualquiera de los excipientes. Pacientes con alteraciones auriculoventriculares (segundo o tercer grado de bloqueo av).

Precauciones y advertencias:\* mareo: el tratamiento con lacosamida ha sido asociado con el mareo, el cual podría aumentar con la presencia de lesiones o caídas accidentales. Por lo tanto, debe recomendarse a los pacientes que tengan precaución hasta que se familiaricen con los efectos potenciales de la medicina.

Ritmo y conducción cardiaca: en los estudios clínicos se ha observado prolongación del intervalo pr con el uso de lacosamida. Lacosamida debe ser utilizada con precaución en pacientes con problemas de conducción o enfermedad cardiaca severa, tales como historial de infarto al miocardio o insuficiencia cardiaca. [nota para países: debe incluirse un ecg antes y después del inicio del tratamiento con lacosamida.] En la experiencia post-comercialización se ha reportado un bloqueo av de segundo grado o mayor. En los ensayos controlados con placebo de lacosamida en pacientes con epilepsia no se reportó fibrilación atrial o palpitations; sin embargo, ambas situaciones se han reportado en ensayos de etiqueta abierta de epilepsia y en la experiencia post-comercialización. los pacientes deben conocer los síntomas del bloqueo av de segundo grado o mayor (e.g. Pulso lento o irregular, sensación de desorientación y desmayo) y los síntomas de fibrilación atrial y palpitations (e.g. Palpitations, pulso rápido o irregular, falta de aliento). En caso de que aparezca alguno de estos síntomas, los pacientes deben acudir con su médico.

Pensamientos y comportamiento suicida: en los pacientes tratados con agentes antiepilépticos se han reportado pensamientos y comportamiento suicida con varias indicaciones. Un meta-análisis de los ensayos aleatorios, controlado con placebo de los medicamentos antiepilépticos también mostró un aumento pequeño en el riesgo de padecer pensamientos o comportamiento suicida. El mecanismo de este riesgo no es conocido y los datos disponibles no excluyen la posibilidad de que el riesgo de la lacosamida aumente. Por lo tanto, los pacientes deben ser monitoreados para detectar signos de pensamiento o comportamiento suicida y debe considerarse un tratamiento adecuado. Los pacientes (y las personas que cuidan a los pacientes) deben ser aconsejados para que acudan al médico en caso de presentar signos de pensamientos o comportamiento suicida. El jarabe y la solución oral de lacosamida contienen aspartame, una fuente de fenilalanina, que podría ser dañino para las personas con fenilcetonuria

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

- Modificación de dosificación
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto Versión Junio 2019: CCDS Lacosamida c2015-034 + c2016-010 + c2017-017+c2018-009
- Información para Prescribir Versión Junio 2019 CCDS Lacosamida c2015-034+c2016-010+c2017-017+c2018-009

**Nueva dosificación**

Acta No. 26 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



## Posología y administración

### Posología:

- Monoterapia

#### Monoterapia inicial

Pacientes que actualmente no están recibiendo tratamiento con medicamentos antiepilépticos pueden iniciar la monoterapia con lacosamida.

La dosis inicial recomendada es de 100 mg dos veces al día (200 mg/día) la cual se debe aumentar a una dosis terapéutica de 150 mg dos veces al día (300 mg/día) después de una semana.

Dependiendo de la respuesta y tolerabilidad, la dosis se puede incrementar adicionalmente en intervalos semanales en 50 mg dos veces al día (100 mg/día), hasta una dosis diaria de mantenimiento recomendada máxima de 200 mg dos veces al día (400 mg/día).

- Conversión a la monoterapia

Para los pacientes que se convertirán a la monoterapia con lacosamida, la dosis inicial recomendada es de 100 mg dos veces al día (200 mg/día) la cual se debe aumentar a una dosis terapéutica de 150 mg dos veces al día (300 mg/día) después de una semana.

Dependiendo de la respuesta y tolerabilidad, la dosis se puede incrementar adicionalmente en intervalos semanales en 50 mg dos veces al día (100 mg/día), hasta una dosis diaria de mantenimiento recomendada máxima de 200 mg dos veces al día (400 mg/día).

La dosis diaria de mantenimiento recomendada se debe mantener al menos durante 3 días antes de iniciar la conversión a la monoterapia con lacosamida. Se recomienda un retiro gradual del medicamento antiepiléptico concomitante durante al menos 6 semanas. Si el paciente recibe más de un medicamento antiepiléptico, los medicamentos antiepilépticos se deben retirar de forma secuencial.

No se han establecido la seguridad y eficacia de la lacosamida para la conversión simultánea a la monoterapia a partir de dos o más medicamentos antiepilépticos concomitantes.

- Terapia de adición

La dosis de inicio recomendada es de 50 mg dos veces al día, la cual deberá incrementarse a una dosis terapéutica inicial de 100 mg dos veces al día después de una semana.

Dependiendo de la respuesta y tolerabilidad, la dosis de mantenimiento se puede aumentar adicionalmente en 50 mg dos veces al día cada semana, hasta un máximo recomendado de dosis diaria de 400 mg (200 mg dos veces al día).

#### Inicio del tratamiento con lacosamida con una dosis de carga

El tratamiento con lacosamida (monoterapia inicial, conversión a la monoterapia y terapia de adición) también se puede iniciar el tratamiento con lacosamida con una única dosis de carga de 200 mg, seguida aproximadamente 12 horas más tarde por un régimen de dosis de mantenimiento de 100 mg dos veces al día (200 mg/día). En los pacientes, se puede iniciar una dosis de carga en situaciones en las que el médico determine que está garantizada la consecución rápida de la concentración plasmática de lacosamida en el estado estacionario y el efecto terapéutico. La dosis de carga debe administrarse bajo supervisión médica teniendo

Acta No. 26 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



en cuenta el potencial para aumentar la incidencia de reacciones adversas en el Sistema Nervioso Central (SNC). La administración de una dosis de carga no ha sido estudiada en condiciones agudas como estado epiléptico.

Dependiendo de la respuesta y la tolerabilidad, la dosis de mantenimiento puede posteriormente incrementarse en 50 mg dos veces al día cada semana, hasta una dosis diaria máxima recomendada de 400 mg (200 mg dos veces al día).

#### Descontinuación

De acuerdo a la práctica clínica actual, en caso de que se deba descontinuar el uso de lacosamida, se recomienda que esto sea hecho gradualmente (por ejemplo, la dosis debe irse disminuyendo en 200 mg/semana).

#### Método de Administración

Vimpat® se debe administrar dos veces al día.

El tratamiento con Vimpat® se puede iniciar ya sea por vía oral o por vía endovenosa.

Vimpat® puede tomarse con o sin alimentos.

Lacosamida solución oral viene con una medida dosificadora con marcas graduadas e inserto.

#### Poblaciones Especiales

##### Uso en pacientes en edad avanzada:

No es necesario realizar reducción de las dosis en pacientes de edad avanzada. La experiencia con lacosamida en pacientes de edad avanzada con epilepsia es limitada. La depuración renal disminuida que se asocia a la edad con un aumento en los niveles del Área Bajo la Curva (ABC) debe considerarse en este tipo de pacientes.

##### Uso en pacientes con insuficiencia renal:

En pacientes con insuficiencia renal leve y moderada ( $CL_{CR} > 30$  mL/min) no es necesario un ajuste de la dosis. En pacientes con una insuficiencia renal leve o moderada, se puede considerar una dosis de carga de 200 mg, pero se debe realizar con precaución una valoración adicional de la dosis (>200 mg diarios). En pacientes con insuficiencia renal grave ( $CL_{CR} \leq 30$  mL/min) y en pacientes con enfermedad renal terminal se recomienda una dosis máxima de mantenimiento de 250 mg/día. En estos pacientes, la valoración de la dosis se debe realizar con precaución. Si está indicada una dosis de carga, en la primera semana se debe usar una dosis inicial de 100 mg seguida por un régimen de 50 mg dos veces al día. En pacientes que requieran hemodiálisis se recomienda un suplemento de hasta el 50% de la dosis diaria dividida inmediatamente después de finalizar la hemodiálisis.

El tratamiento de los pacientes con enfermedad renal terminal debe hacerse con precaución debido a la escasa experiencia clínica y a la acumulación de un metabolito (sin actividad farmacológica conocida).

##### Uso en pacientes con insuficiencia hepática:

Se recomienda una dosis máxima de 300 mg/día para pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada. El ajuste de la dosis en estos pacientes debe llevarse a cabo con precaución teniendo en cuenta la coexistencia de insuficiencia renal. Se puede considerar una dosis de carga de 200 mg, pero se debe realizar con precaución una valoración adicional de la dosis (>200 mg diarios). No se ha evaluado la farmacocinética de lacosamida en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Lacosamida se debe administrar a pacientes con insuficiencia hepática severa sólo cuando los beneficios terapéuticos compensen los posibles riesgos, la dosificación y administración necesita ser ajustada con cuidado observando los síntomas del paciente.



#### Pacientes pediátricos:

El uso de lacosamida no se recomienda en niños y adolescentes menores de 16 años de edad, ya que no existen datos de eficacia y seguridad para estos grupos.

#### Nuevas contraindicaciones

- Reacciones de hipersensibilidad a la lacosamida o a cualquiera de los excipientes.
- Pacientes con alteraciones auriculoventriculares (bloqueo AV de segundo o tercer grado).
- Embarazo, lactancia, niños menores de 16 años.

#### Nuevas precauciones o advertencias

**Mareo:** El tratamiento con lacosamida se ha asociado con mareo el cual puede incrementar la ocurrencia de lesiones de tipo accidental o caídas. Por lo tanto, los pacientes deben ser advertidos de realizar actividades físicas con precaución hasta que se hayan familiarizado con los efectos potenciales de este medicamento.

**Ritmo y conducción cardíaca:** Se ha observado prolongación del intervalo PR en estudios clínicos.

Lacosamida debe utilizarse con cuidado en pacientes con potencial arritmogénico subyacente como es el caso de pacientes con problemas conocidos de conducción cardíaca o enfermedades cardíacas severas (por ejemplo, isquemia / infarto al miocardio, insuficiencia cardíaca, enfermedad cardíaca estructural o enfermedad del sistema de conducción por canales iónicos de sodio) o en pacientes tratados con medicamentos que afectan la conducción cardíaca, incluyendo antiarrítmicos y bloqueadores de canales de sodio.

En los estudios controlados con placebo de lacosamida en pacientes con epilepsia no se reportó fibrilación auricular o flutter; sin embargo, ambas situaciones se han reportado en estudios de etiqueta abierta en epilepsia y en la experiencia post-comercialización.

En la experiencia post-comercialización se ha reportado bloqueo AV (incluyendo bloqueo AV de segundo grado o mayor). En los pacientes con potencial arritmogénico, raramente se ha reportado taquicardia ventricular. En casos raros, estos eventos han resultado en asistolia, paro cardíaco y muerte en pacientes con potencial arritmogénico subyacente.

Se debe advertir a los pacientes sobre los síntomas de la arritmia cardíaca (por ejemplo, pulso lento, rápido o irregular, palpitaciones, falta de aliento, sensación de desorientación, desmayo). Se debe instruir a los pacientes que acudan con un médico de inmediato en caso de que aparezca alguno de estos síntomas.

En los pacientes en quienes se desarrolle una arritmia cardíaca seria, se debe discontinuar la lacosamida y se deberá realizar una evaluación clínica completa del riesgo / beneficio antes de considerar la posibilidad de reiniciar la terapia.

**Ideas suicidas y trastornos del comportamiento:** Se han reportado ideas suicidas y trastornos del comportamiento en pacientes tratados con medicamentos antiepilépticos en diversas indicaciones. Un meta-análisis de estudios clínicos aleatorizados controlados con placebo de medicamentos antiepilépticos demostró un pequeño incremento en el riesgo de ideas suicidas y trastornos del comportamiento. El mecanismo de este riesgo no se conoce y los datos disponibles no excluyen la posibilidad de un aumento de este tipo de riesgo con lacosamida. Por lo tanto, estos pacientes deben ser monitoreados para la detección de signos de ideas suicidas y trastornos del comportamiento y se debe considerar un tratamiento apropiado. Los pacientes (y sus cuidadores) deberán ser advertidos de buscar ayuda médica en caso de que se presenten signos de ideas suicidas o trastornos en el comportamiento.

Acta No. 26 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Lacosamida solución oral contiene:

- Sorbitol (un tipo de azúcar). Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben tomar este medicamento.
- Sodio. Una marca de graduación de la solución oral contiene 0.31 mmol (o 7.09 mg) de sodio, lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con dietas pobres en sodio.
- Un componente llamado metilparahidroxibenzoato de sodio (E219) que puede causar reacciones alérgicas (posiblemente retrasadas).
- Aspartame (E951), una fuente de fenilalanina. Esta sustancia puede ser perjudicial para las personas con fenilcetonuria (una enfermedad metabólica)

Nuevas reacciones adversas

Estudios clínicos

Panorama General

Con base en el análisis del conjunto de datos de los estudios clínicos controlados en la terapia de adición con placebo en 1,308 pacientes con crisis parciales, un total de 61.9% de los pacientes aleatorizados a lacosamida y un 35.2% de los pacientes aleatorizados a placebo reportaron por lo menos 1 reacción adversa.

Las reacciones adversas más frecuentemente reportadas en los pacientes tratados con lacosamida fueron mareo, cefalea, náusea y diplopía. Estas por lo general se presentaron con una intensidad de leve a moderada. Algunas de ellas estaban relacionadas con la dosis administrada y mejoraron al reducir la dosis. La incidencia y severidad de las reacciones adversas relacionadas al SNC y al tracto gastrointestinal generalmente disminuyeron con el tiempo.

En todos estos estudios controlados, la tasa de discontinuación debido a reacciones adversas fue del 12.2% para los pacientes aleatorizados a lacosamida y del 1.6% para los pacientes aleatorizados a placebo. La reacción adversa más común que resultó en discontinuación del tratamiento con lacosamida fue el mareo.

El perfil de seguridad de la lacosamida reportado en el estudio clínico de la conversión a la monoterapia fue similar al perfil de seguridad reportado de los estudios clínicos combinados controlados con placebo en la terapia de adición. La tasa de discontinuación debido a reacciones adversas fue del 16.2% para los pacientes asignados aleatoriamente a lacosamida a las dosis recomendadas de 300 y 400 mg/día. La reacción adversa más común que dio lugar a la suspensión de la terapia con lacosamida fue el mareo. El mareo, dolor de cabeza, náusea, somnolencia y fatiga fueron todos reportados con incidencias menores durante la fase de retiro del medicamento antiepiléptico y la fase de monoterapia en comparación con la fase de titulación.

Con base en el análisis de los datos de un estudio clínico de no-inferioridad de la monoterapia, el cual compara la lacosamida con carbamazepina de Liberación Controlada (LC), las reacciones adversas más comunes para lacosamida fueron dolor de cabeza y mareo. La tasa de discontinuación debida a las reacciones adversas fue del 10.6% para los pacientes aleatorizados a lacosamida y del 15.6% para los pacientes aleatorizados a carbamazepina LC.

Listado de Reacciones Adversas

La lista a continuación muestra las frecuencias de reacciones adversas clasificadas por órganos y sistemas, las cuales han sido reportadas en los estudios clínicos. Las frecuencias

Acta No. 26 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



se definen de la siguiente manera: muy frecuente ( $\geq 1/10$ ), frecuente ( $\geq 1/100$  a  $<1/10$ ), poco frecuente ( $\geq 1/1,000$  a  $< 1/100$ ). Dentro de cada uno de los grupos de frecuencia, los efectos no deseables se presentan en orden decreciente de seriedad.

- Trastornos psiquiátricos.  
Frecuente: Depresión, estado de confusión, insomnio.
- Trastornos del sistema nervioso.  
Muy frecuente: Mareo, cefalea.  
Frecuente: Trastornos cognitivos, nistagmo, trastornos del balance, coordinación anormal, trastornos de la memoria, temblor, somnolencia, disartria, trastornos de la atención, hipoestesia, parestesia.  
Poco frecuente: Síncope.
- Trastornos oftalmológicos.  
Muy frecuente: Diplopía.  
Frecuente: Visión borrosa.
- Trastornos del oído y el laberinto.  
Frecuente: Vértigo, tinnitus.
- Trastornos del tracto gastrointestinal.  
Muy frecuente: Náusea.  
Frecuente: Vómito, constipación, flatulencia, dispepsia, boca seca, diarrea.
- Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo.  
Frecuente: Prurito.
- Trastornos de los tejidos músculo esquelético y conectivo.  
Frecuente: Espasmos musculares.
- Trastornos generales y condiciones del sitio de administración.  
Frecuente: Alteraciones de la marcha, astenia, fatiga, irritabilidad, sensación de embriaguez.
- Lesiones, envenenamiento y complicaciones de los procedimientos.  
Frecuente: Caídas, laceraciones en la piel, contusión.
- Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

El uso de lacosamida está asociado con incrementos en el intervalo PR relacionados con las dosis. Pueden presentarse reacciones adversas asociadas a la prolongación del intervalo PR (por ejemplo, bloqueo aurículo ventricular, síncope, bradicardia). En los pacientes con epilepsia la incidencia de la tasa de bloqueo AV de primer grado es poco común, 0.7%, 0%, 0.5% y 0% para Vimpat® 200 mg, 400 mg, 600 mg o placebo respectivamente. No se observó bloqueo AV de segundo grado o mayor en pacientes con epilepsia tratados con lacosamida.

La tasa de incidencia de síncope en un conjunto de estudios clínicos combinados de terapia de adición es poco común y no difiere entre pacientes ( $n = 944$ ) con epilepsia tratados con lacosamida (0.1%) y pacientes con epilepsia ( $n = 364$ ) tratados con placebo (0.3%). En el estudio clínico de monoterapia que compara lacosamida con la carbamazepina LC, el síncope se reportó en 7/444 (1.6%) de los pacientes con lacosamida y en 1/442 (0.2%) de los pacientes con carbamazepina LC.



En los estudios clínicos a corto plazo de lacosamida en pacientes con epilepsia, no se presentaron casos de fibrilación arterial o flutter; sin embargo, ambos han sido reportados en los ensayos de epilepsia de etiqueta abierta.

En ensayos controlados con lacosamida en pacientes adultos con crisis de inicio parcial que estaban tomando de 1 a 3 medicamentos antiepilépticos concomitantes se han observado anomalías en las pruebas de función hepática. En el 0.7% (7/935) de los pacientes tratados con lacosamida y en el 0% (0/356) de los pacientes tratados con placebo se observaron elevaciones de ALT a  $\geq 3x$  ULN.

- Administración de la dosis de carga

La incidencia de reacciones adversas en el SNC, tales como mareo, puede ser mayor después de una dosis de carga.

#### Experiencia post-comercialización

Además de las reacciones adversas reportadas durante los estudios clínicos y mencionadas anteriormente, las siguientes reacciones adversas han sido reportadas en la experiencia post-comercialización. Los datos son insuficientes para respaldar un estimado de su incidencia en la población que va a ser tratada.

- Trastornos del sistema linfático y circulatorio.  
Agranulocitosis.
- Trastornos del sistema inmune.  
Reacciones de hipersensibilidad al medicamento  
En pacientes tratados con algunos agentes antiepilépticos se han reportado reacciones de hipersensibilidad en múltiples órganos, también conocidas como Reacción al Medicamento con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos (DRESS).  
Estas reacciones son de expresión variable pero normalmente se presentan con fiebre y rash y se pueden asociar con el compromiso de diferentes órganos y sistemas. Raramente se han reportado casos potenciales con lacosamida y si se sospecha de hipersensibilidad multiorgánica, debe discontinuarse el uso de lacosamida.
- Trastornos psiquiátricos.  
Intentos de suicidio, pensamientos suicidas, trastornos psicóticos, alucinación, agresión, agitación, estado eufórico.
- Trastornos del sistema nervioso.  
Crisis: Se han informado muy pocos casos de empeoramiento de las crisis (incluida la aparición del estado epiléptico).
- Trastornos cardíacos.  
Taquicardia ventricular, bloqueo auriculoventricular, flutter auricular, fibrilación auricular, bradicardia.
- Trastornos hepatobiliares.  
Pruebas de función hepática anormales, incremento en las enzimas hepáticas ( $> 2x$  LSN).
- Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo.  
Necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, angioedema, urticaria, rash.

#### Nuevas interacciones

#### Interacción con otros medicamentos

Acta No. 26 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





Lacosamida debe emplearse con precaución en pacientes que están recibiendo tratamiento con otros medicamentos que se saben están asociados con prolongación del PR (incluyendo medicamentos antiepilépticos bloqueadores de canales de sodio) y en pacientes tratados con medicamentos antiarrítmicos. Sin embargo, un análisis de subgrupo en estudios clínicos no identificó un incremento en la magnitud de la prolongación de PR en pacientes con administración concomitante de carbamazepina o lamotrigina.

#### Datos in vitro

En general los datos sugieren que lacosamida tiene un bajo potencial de interacción. Los estudios de metabolismo in vitro indican que lacosamida no induce la actividad enzimática de medicamentos que son metabolizados por el citocromo P450 y las isoformas CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19 y 3A4. Lacosamida no inhibió al CYP 1A1, 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6, 2E1, 3A4/5 a las concentraciones plasmáticas observadas en los estudios clínicos.

Los datos in vitro sugieren que lacosamida tiene potencial de inhibir al CYP2C19 a concentraciones terapéuticas. Lacosamida no fue un sustrato o un inhibidor para la glicoproteína P.

#### Datos in vivo

Los datos clínicos indican que lacosamida no inhibe ni induce el CYP2C19 y 3A4. Además, un estudio de interacción con omeprazol (inhibidor CYP2C19) no mostró ningún cambio clínicamente relevante en las concentraciones de lacosamida en plasma ni un efecto inhibitorio en la farmacocinética del omeprazol.

#### Medicamentos antiepilépticos

En los estudios clínicos de interacción, lacosamida (400 mg/día) no afectó en forma significativa las concentraciones plasmáticas de carbamazepina (400 mg/día) ni de ácido valproico (600 mg/día). Las concentraciones plasmáticas de lacosamida tampoco se vieron afectadas por carbamazepina ni por ácido valproico.

En los estudios clínicos controlados con placebo, en pacientes con crisis parciales mostraron que las concentraciones plasmáticas en estado estable de levetiracetam, carbamazepina, epóxido de carbamazepina, lamotrigina, topiramato, derivado monohidroxi (MHD) de oxcarbazepina, fenitoína, ácido valproico, fenobarbital, gabapentina, clonazepam y zonisamida no se vieron afectadas por la ingesta concomitante de lacosamida a ninguna dosis.

Un análisis de farmacocinética de la población estimó que el tratamiento concomitante con otros fármacos antiepilépticos conocidos como inductores de enzimas (carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, a diferentes dosis) disminuyó en general la exposición sistémica de lacosamida en cerca del 25%.

#### Anticonceptivos orales

En un estudio clínico de interacción no hubo una interacción clínicamente significativa entre lacosamida (400 mg/día) y los anticonceptivos orales con etinilestradiol (0.03 mg) y levonorgestrel (0.15 mg). Las concentraciones de progesterona no se vieron afectadas cuando se co-administró este medicamento.

#### Otros

Los estudios clínicos de interacción mostraron que lacosamida (400 mg/día) no tuvo efecto sobre la farmacocinética de digoxina (0.5 mg una vez al día). No existe interacción clínicamente relevante entre lacosamida (400 mg/día) y metformina (500 mg tres veces al día).



Omeprazol (40 mg una vez al día) incrementó el ABC de lacosamida en un 19% (300 mg, una sola dosis) y dentro del intervalo de bioequivalencia aceptado. Por lo tanto, este efecto no se considera clínicamente significativo. Lacosamida (600 mg/día) no afectó la farmacocinética de una dosis única de omeprazol (40 mg).

La co-administración de warfarina con lacosamida no provoca un cambio clínicamente relevante en los efectos farmacocinéticos y farmacodinámicos de la warfarina.

Unión a proteínas

Lacosamida tiene una baja unión a proteínas de menos del 15%. Por lo tanto, las interacciones clínicamente relevantes con otros medicamentos a través de la competencia por sitios de unión a proteínas se consideran poco probables.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

**3.1.9.17. VIMPAT® 50 MGTABLETAS  
VIMPAT® 100 MGTABLETAS  
VIMPAT® 150 MGTABLETAS  
VIMPAT® 200 MGTABLETAS**

Expediente : 20010102 / 20010103 / 20010104 / 20010105  
Radicado : 20191131059 / 20191131074 / 20191131080 / 20191131089  
Fecha : 11/07/2019  
Interesado : Laboratorios Biopas S.A.

Composición:

- Cada tableta contiene 50 mg de Lacosamida
- Cada tableta contiene 100 mg de Lacosamida
- Cada tableta contiene 150 mg de Lacosamida
- Cada tableta contiene 200 mg de Lacosamida

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Vimpat ® está indicado como

- monoterapia en el tratamiento de las crisis parciales en pacientes con epilepsia de 16 años de edad o mayores.
- terapia adjunta en el tratamiento de las crisis parciales con o sin generalización secundaria en pacientes con epilepsia de 16 años de edad o mayores.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo, o a cualquiera de los excipientes. Pacientes con alteraciones aurículoventricular (av) de segundo o tercer grado de bloqueo av. Embarazo, lactancia, niños menores de 16 años.

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

- Modificación de dosificación
- Modificación de contraindicaciones

Acta No. 26 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto Versión junio 2019 CCDS Lacosamida c2015-034 + c2016-010 + c2017-017+c2018-009+c2018-018
- Información para Prescribir Versión junio 2019 CCDS Lacosamida c2015-034+c2016-010+c2017-017+c2018-009+c2018-018

#### Nueva dosificación

#### Posología:

- Monoterapia

#### Monoterapia inicial

Pacientes que actualmente no están recibiendo tratamiento con medicamentos antiepilépticos pueden iniciar la monoterapia con lacosamida.

La dosis inicial recomendada es de 100 mg dos veces al día (200 mg/día) la cual se debe aumentar a una dosis terapéutica de 150 mg dos veces al día (300 mg/día) después de una semana.

Dependiendo de la respuesta y tolerabilidad, la dosis se puede incrementar adicionalmente en intervalos semanales en 50 mg dos veces al día (100 mg/día), hasta una dosis diaria de mantenimiento recomendada máxima de 200 mg dos veces al día (400 mg/día).

- Conversión a la monoterapia

Para los pacientes que se convertirán a la monoterapia con lacosamida, la dosis inicial recomendada es de 100 mg dos veces al día (200 mg/día) la cual se debe aumentar a una dosis terapéutica de 150 mg dos veces al día (300 mg/día) después de una semana.

Dependiendo de la respuesta y tolerabilidad, la dosis se puede incrementar adicionalmente en intervalos semanales en 50 mg dos veces al día (100 mg/día), hasta una dosis diaria de mantenimiento recomendada máxima de 200 mg dos veces al día (400 mg/día).

La dosis diaria de mantenimiento recomendada se debe mantener al menos durante 3 días antes de iniciar la conversión a la monoterapia con lacosamida. Se recomienda un retiro gradual del medicamento antiepiléptico concomitante durante al menos 6 semanas. Si el paciente recibe más de un medicamento antiepiléptico, los medicamentos antiepilépticos se deben retirar de forma secuencial.

No se han establecido la seguridad y eficacia de la lacosamida para la conversión simultánea a la monoterapia a partir de dos o más medicamentos antiepilépticos concomitantes.

- Terapia de adición

La dosis de inicio recomendada es de 50 mg dos veces al día, la cual deberá incrementarse a una dosis terapéutica inicial de 100 mg dos veces al día después de una semana.

Dependiendo de la respuesta y tolerabilidad, la dosis de mantenimiento se puede aumentar adicionalmente en 50 mg dos veces al día cada semana, hasta un máximo recomendado de dosis diaria de 400 mg (200 mg dos veces al día).

Inicio del tratamiento con lacosamida con una dosis de carga



El tratamiento con lacosamida (monoterapia inicial, conversión a la monoterapia y terapia de adición) también se puede iniciar el tratamiento con lacosamida con una única dosis de carga de 200 mg, seguida aproximadamente 12 horas más tarde por un régimen de dosis de mantenimiento de 100 mg dos veces al día (200 mg/día). En los pacientes, se puede iniciar una dosis de carga en situaciones en las que el médico determine que está garantizada la consecución rápida de la concentración plasmática de lacosamida en el estado estacionario y el efecto terapéutico. La dosis de carga debe administrarse bajo supervisión médica teniendo en cuenta el potencial para aumentar la incidencia de reacciones adversas en el Sistema Nervioso Central (SNC). La administración de una dosis de carga no ha sido estudiada en condiciones agudas como estado epiléptico.

Dependiendo de la respuesta y la tolerabilidad, la dosis de mantenimiento puede posteriormente incrementarse en 50 mg dos veces al día cada semana, hasta una dosis diaria máxima recomendada de 400 mg (200 mg dos veces al día).

#### Descontinuación

De acuerdo a la práctica clínica actual, en caso de que se deba descontinuar el uso de lacosamida, se recomienda que esto sea hecho gradualmente (por ejemplo, la dosis debe irse disminuyendo en 200 mg/semana).

#### Método de Administración

Vimpat® se debe administrar dos veces al día.

El tratamiento con Vimpat® se puede iniciar ya sea por vía oral o por vía endovenosa.

Vimpat® puede tomarse con o sin alimentos.

Las tabletas no deben ser partidas.

#### Poblaciones Especiales

Uso en pacientes en edad avanzada: No es necesario realizar reducción de las dosis en pacientes de edad avanzada. La experiencia con lacosamida en pacientes de edad avanzada con epilepsia es limitada. La depuración renal disminuida que se asocia a la edad con un aumento en los niveles del Área Bajo la Curva (ABC) debe considerarse en este tipo de pacientes.

Uso en pacientes con insuficiencia renal: En pacientes con insuficiencia renal leve y moderada ( $CL_{CR} > 30$  mL/min) no es necesario un ajuste de la dosis. En pacientes con una insuficiencia renal leve o moderada, se puede considerar una dosis de carga de 200 mg, pero se debe realizar con precaución una valoración adicional de la dosis (>200 mg diarios). En pacientes con insuficiencia renal grave ( $CL_{CR} \leq 30$  mL/min) y en pacientes con enfermedad renal terminal se recomienda una dosis máxima de mantenimiento de 250 mg/día. En estos pacientes, la valoración de la dosis se debe realizar con precaución. Si está indicada una dosis de carga, en la primera semana se debe usar una dosis inicial de 100 mg seguida por un régimen de 50 mg dos veces al día. En pacientes que requieran hemodiálisis se recomienda un suplemento de hasta el 50% de la dosis diaria dividida inmediatamente después de finalizar la hemodiálisis.

El tratamiento de los pacientes con enfermedad renal terminal debe hacerse con precaución debido a la escasa experiencia clínica y a la acumulación de un metabolito (sin actividad farmacológica conocida).

Uso en pacientes con insuficiencia hepática: Se recomienda una dosis máxima de 300 mg/día para pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada. El ajuste de la dosis en estos pacientes debe llevarse a cabo con precaución teniendo en cuenta la coexistencia de insuficiencia renal. Se puede considerar una dosis de carga de 200 mg, pero se debe realizar



con precaución una valoración adicional de la dosis (>200 mg diarios). No se ha evaluado la farmacocinética de lacosamida en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Lacosamida se debe administrar a pacientes con insuficiencia hepática severa sólo cuando los beneficios terapéuticos compensen los posibles riesgos, la dosificación y administración necesita ser ajustada con cuidado observando los síntomas del paciente.

**Pacientes pediátricos:** El uso de lacosamida no se recomienda en niños y adolescentes menores de 16 años de edad, ya que no existen datos de eficacia y seguridad para estos grupos.

#### Nuevas contraindicaciones

Reacciones de hipersensibilidad a la lacosamida o a cualquiera de los excipientes.  
Pacientes con alteraciones auriculoventriculares (bloqueo AV de segundo o tercer grado).

Embarazo, lactancia, niños menores de 16 años.

#### Nuevas precauciones o advertencias

**Mareo:** El tratamiento con lacosamida se ha asociado con mareo el cual puede incrementar la ocurrencia de lesiones de tipo accidental o caídas. Por lo tanto, los pacientes deben ser advertidos de realizar actividades físicas con precaución hasta que se hayan familiarizado con los efectos potenciales de este medicamento.

**Ritmo y conducción cardíaca:** Se ha observado prolongación del intervalo PR en estudios clínicos.

Lacosamida debe utilizarse con cuidado en pacientes con potencial arritmogénico subyacente como es el caso de pacientes con problemas conocidos de conducción cardíaca o enfermedades cardíacas severas (por ejemplo, isquemia / infarto al miocardio, insuficiencia cardíaca, enfermedad cardíaca estructural o enfermedad del sistema de conducción por canales iónicos de sodio) o en pacientes tratados con medicamentos que afectan la conducción cardíaca, incluyendo antiarrítmicos y bloqueadores de canales de sodio.

En los estudios controlados con placebo de lacosamida en pacientes con epilepsia no se reportó fibrilación auricular o flutter; sin embargo, ambas situaciones se han reportado en estudios de etiqueta abierta en epilepsia y en la experiencia post-comercialización.

En la experiencia post-comercialización se ha reportado bloqueo AV (incluyendo bloqueo AV de segundo grado o mayor). En los pacientes con potencial arritmogénico, raramente se ha reportado taquicardia ventricular. En casos raros, estos eventos han resultado en asistolia, paro cardíaco y muerte en pacientes con potencial arritmogénico subyacente.

Se debe advertir a los pacientes sobre los síntomas de la arritmia cardíaca (por ejemplo, pulso lento, rápido o irregular, palpitaciones, falta de aliento, sensación de desorientación, desmayo). Se debe instruir a los pacientes que acudan con un médico de inmediato en caso de que aparezca alguno de estos síntomas.

En los pacientes en quienes se desarrolle una arritmia cardíaca seria, se debe discontinuar la lacosamida y se deberá realizar una evaluación clínica completa del riesgo / beneficio antes de considerar la posibilidad de reiniciar la terapia.

**Ideas suicidas y trastornos del comportamiento:** Se han reportado ideas suicidas y trastornos del comportamiento en pacientes tratados con medicamentos antiepilépticos en diversas indicaciones. Un meta-análisis de estudios clínicos aleatorizados controlados con placebo de

Acta No. 26 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



medicamentos antiepilépticos demostró un pequeño incremento en el riesgo de ideas suicidas y trastornos del comportamiento.

El mecanismo de este riesgo no se conoce y los datos disponibles no excluyen la posibilidad de un aumento de este tipo de riesgo con lacosamida. Por lo tanto, estos pacientes deben ser monitoreados para la detección de signos de ideas suicidas y trastornos del comportamiento y se debe considerar un tratamiento apropiado. Los pacientes (y sus cuidadores) deberán ser advertidos de buscar ayuda médica en caso de que se presenten signos de ideas suicidas o trastornos en el comportamiento.

Nuevas reacciones adversas

Estudios clínicos

- Panorama General

Con base en el análisis del conjunto de datos de los estudios clínicos controlados en la terapia de adición con placebo en 1,308 pacientes con crisis parciales, un total de 61.9% de los pacientes aleatorizados a lacosamida y un 35.2% de los pacientes aleatorizados a placebo reportaron por lo menos 1 reacción adversa.

Las reacciones adversas más frecuentemente reportadas en los pacientes tratados con lacosamida fueron mareo, cefalea, náusea y diplopía. Estas por lo general se presentaron con una intensidad de leve a moderada. Algunas de ellas estaban relacionadas con la dosis administrada y mejoraron al reducir la dosis. La incidencia y severidad de las reacciones adversas relacionadas al SNC y al tracto gastrointestinal generalmente disminuyeron con el tiempo.

En todos estos estudios controlados, la tasa de discontinuación debido a reacciones adversas fue del 12.2% para los pacientes aleatorizados a lacosamida y del 1.6% para los pacientes aleatorizados a placebo. La reacción adversa más común que resultó en discontinuación del tratamiento con lacosamida fue el mareo.

El perfil de seguridad de la lacosamida reportado en el estudio clínico de la conversión a la monoterapia fue similar al perfil de seguridad reportado de los estudios clínicos combinados controlados con placebo en la terapia de adición. La tasa de discontinuación debido a reacciones adversas fue del 16.2% para los pacientes asignados aleatoriamente a lacosamida a las dosis recomendadas de 300 y 400 mg/día. La reacción adversa más común que dio lugar a la suspensión de la terapia con lacosamida fue el mareo. El mareo, dolor de cabeza, náusea, somnolencia y fatiga fueron todos reportados con incidencias menores durante la fase de retiro del medicamento antiepiléptico y la fase de monoterapia en comparación con la fase de titulación.

Con base en el análisis de los datos de un estudio clínico de no-inferioridad de la monoterapia, el cual compara la lacosamida con carbamazepina de Liberación Controlada (LC), las reacciones adversas más comunes para lacosamida fueron dolor de cabeza y mareo. La tasa de discontinuación debida a las reacciones adversas fue del 10.6% para los pacientes aleatorizados a lacosamida y del 15.6% para los pacientes aleatorizados a carbamazepina LC.

- Listado de Reacciones Adversas

La lista a continuación muestra las frecuencias de reacciones adversas clasificadas por órganos y sistemas, las cuales han sido reportadas en los estudios clínicos. Las frecuencias se definen de la siguiente manera: muy frecuente ( $\geq 1/10$ ), frecuente ( $\geq 1/100$  a  $<1/10$ ), poco



frecuente ( $\geq 1/1,000$  a  $< 1/100$ ). Dentro de cada uno de los grupos de frecuencia, los efectos no deseables se presentan en orden decreciente de seriedad.

- Trastornos psiquiátricos.  
Frecuente: Depresión, estado de confusión, insomnio.
- Trastornos del sistema nervioso.  
Muy frecuente: Mareo, cefalea.  
Frecuente: Trastornos cognitivos, nistagmo, trastornos del balance, coordinación anormal, trastornos de la memoria, temblor, somnolencia, disartria, trastornos de la atención, hipoestesia, parestesia.  
Poco frecuente: Síncope.
- Trastornos oftalmológicos.  
Muy frecuente: Diplopía.  
Frecuente: Visión borrosa.
- Trastornos del oído y el laberinto.  
Frecuente: Vértigo, tinnitus.
- Trastornos del tracto gastrointestinal.  
Muy frecuente: Náusea.  
Frecuente: Vómito, constipación, flatulencia, dispepsia, boca seca, diarrea.
- Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo.  
Frecuente: Prurito.
- Trastornos de los tejidos músculo esquelético y conectivo.  
Frecuente: Espasmos musculares.
- Trastornos generales y condiciones del sitio de administración.  
Frecuente: Alteraciones de la marcha, astenia, fatiga, irritabilidad, sensación de embriaguez.
- Lesiones, envenenamiento y complicaciones de los procedimientos.  
Frecuente: Caídas, laceraciones en la piel, contusión.
- Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

El uso de lacosamida está asociado con incrementos en el intervalo PR relacionados con las dosis. Pueden presentarse reacciones adversas asociadas a la prolongación del intervalo PR (por ejemplo, bloqueo aurículo ventricular, síncope, bradicardia). En los pacientes con epilepsia la incidencia de la tasa de bloqueo AV de primer grado es poco común, 0.7%, 0%, 0.5% y 0% para Vimpat® 200 mg, 400 mg, 600 mg o placebo respectivamente. No se observó bloqueo AV de segundo grado o mayor en pacientes con epilepsia tratados con lacosamida.

La tasa de incidencia de síncope en un conjunto de estudios clínicos combinados de terapia de adición es poco común y no difiere entre pacientes ( $n = 944$ ) con epilepsia tratados con lacosamida (0.1%) y pacientes con epilepsia ( $n = 364$ ) tratados con placebo (0.3%). En el estudio clínico de monoterapia que compara lacosamida con la carbamazepina LC, el síncope se reportó en 7/444 (1.6%) de los pacientes con lacosamida y en 1/442 (0.2%) de los pacientes con carbamazepina LC.

En los estudios clínicos a corto plazo de lacosamida en pacientes con epilepsia, no se presentaron casos de fibrilación arterial o flutter; sin embargo, ambos han sido reportados en los ensayos de epilepsia de etiqueta abierta.

Acta No. 26 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En ensayos controlados con lacosamida en pacientes adultos con crisis de inicio parcial que estaban tomando de 1 a 3 medicamentos antiepilépticos concomitantes se han observado anomalías en las pruebas de función hepática. En el 0.7% (7/935) de los pacientes tratados con lacosamida y en el 0% (0/356) de los pacientes tratados con placebo se observaron elevaciones de ALT a  $\geq 3x$  ULN.

- Administración de la dosis de carga

La incidencia de reacciones adversas en el SNC, tales como mareo, puede ser mayor después de una dosis de carga.

#### Experiencia post-comercialización

Además de las reacciones adversas reportadas durante los estudios clínicos y mencionadas anteriormente, las siguientes reacciones adversas han sido reportadas en la experiencia post-comercialización. Los datos son insuficientes para respaldar un estimado de su incidencia en la población que va a ser tratada.

- Trastornos del sistema linfático y circulatorio.  
Agranulocitosis.
- Trastornos del sistema inmune.  
Reacciones de hipersensibilidad al medicamento  
En pacientes tratados con algunos agentes antiepilépticos se han reportado reacciones de hipersensibilidad en múltiples órganos, también conocidas como Reacción al Medicamento con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos (DRESS). Estas reacciones son de expresión variable pero normalmente se presentan con fiebre y rash y se pueden asociar con el compromiso de diferentes órganos y sistemas. Raramente se han reportado casos potenciales con lacosamida y si se sospecha de hipersensibilidad multiorgánica, debe discontinuarse el uso de lacosamida.
- Trastornos psiquiátricos.  
Intentos de suicidio, pensamientos suicidas, trastornos psicóticos, alucinación, agresión, agitación, estado eufórico.
- Trastornos del sistema nervioso.  
Crisis: Se han informado muy pocos casos de empeoramiento de las crisis (incluida la aparición del estado epiléptico).
- Trastornos cardíacos  
Taquicardia ventricular, bloqueo auriculoventricular, flutter auricular, fibrilación auricular, bradicardia.
- Trastornos hepatobiliares.  
Pruebas de función hepática anormales, incremento en las enzimas hepáticas ( $> 2x$  LSN).
- Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo.  
Necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, angioedema, urticaria, rash

#### Nuevas interacciones

Lacosamida debe emplearse con precaución en pacientes que están recibiendo tratamiento con otros medicamentos que se saben están asociados con prolongación del PR (incluyendo medicamentos antiepilépticos bloqueadores de canales de sodio) y en pacientes tratados con medicamentos antiarrítmicos. Sin embargo, un análisis de subgrupo en estudios clínicos no

Acta No. 26 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





identificó un incremento en la magnitud de la prolongación de PR en pacientes con administración concomitante de carbamazepina o lamotrigina.

#### Datos in vitro

En general los datos sugieren que lacosamida tiene un bajo potencial de interacción. Los estudios de metabolismo in vitro indican que lacosamida no induce la actividad enzimática de medicamentos que son metabolizados por el citocromo P450 y las isoformas CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19 y 3A4. Lacosamida no inhibió al CYP 1A1, 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6, 2E1, 3A4/5 a las concentraciones plasmáticas observadas en los estudios clínicos.

Los datos in vitro sugieren que lacosamida tiene potencial de inhibir al CYP2C19 a concentraciones terapéuticas. Lacosamida no fue un sustrato o un inhibidor para la glicoproteína P.

#### Datos in vivo

Los datos clínicos indican que lacosamida no inhibe ni induce el CYP2C19 y 3A4. Además, un estudio de interacción con omeprazol (inhibidor CYP2C19) no mostró ningún cambio clínicamente relevante en las concentraciones de lacosamida en plasma ni un efecto inhibitorio en la farmacocinética del omeprazol.

#### Medicamentos antiepilépticos

En los estudios clínicos de interacción, lacosamida (400 mg/día) no afectó en forma significativa las concentraciones plasmáticas de carbamazepina (400 mg/día) ni de ácido valproico (600 mg/día). Las concentraciones plasmáticas de lacosamida tampoco se vieron afectadas por carbamazepina ni por ácido valproico.

En los estudios clínicos controlados con placebo, en pacientes con crisis parciales mostraron que las concentraciones plasmáticas en estado estable de levetiracetam, carbamazepina, epóxido de carbamazepina, lamotrigina, topiramato, derivado monohidroxi (MHD) de oxcarbazepina, fenitoína, ácido valproico, fenobarbital, gabapentina, clonazepam y zonisamida no se vieron afectadas por la ingesta concomitante de lacosamida a ninguna dosis.

Un análisis de farmacocinética de la población estimó que el tratamiento concomitante con otros fármacos antiepilépticos conocidos como inductores de enzimas (carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, a diferentes dosis) disminuyó en general la exposición sistémica de lacosamida en cerca del 25%.

#### Anticonceptivos orales

En un estudio clínico de interacción no hubo una interacción clínicamente significativa entre lacosamida (400 mg/día) y los anticonceptivos orales con etinilestradiol (0.03 mg) y levonorgestrel (0.15 mg). Las concentraciones de progesterona no se vieron afectadas cuando se co-administró este medicamento.

#### Otros

Los estudios clínicos de interacción mostraron que lacosamida (400 mg/día) no tuvo efecto sobre la farmacocinética de digoxina (0.5 mg una vez al día). No existe interacción clínicamente relevante entre lacosamida (400 mg/día) y metformina (500 mg tres veces al día).



Omeprazol (40 mg una vez al día) incrementó el ABC de lacosamida en un 19% (300 mg, una sola dosis) y dentro del intervalo de bioequivalencia aceptado. Por lo tanto, este efecto no se considera clínicamente significativo. Lacosamida (600 mg/día) no afectó la farmacocinética de una dosis única de omeprazol (40 mg).

La co-administración de warfarina con lacosamida no provoca un cambio clínicamente relevante en los efectos farmacocinéticos y farmacodinámicos de la warfarina.

Unión a proteínas

Lacosamida tiene una baja unión a proteínas de menos del 15%. Por lo tanto, las interacciones clínicamente relevantes con otros medicamentos a través de la competencia por sitios de unión a proteínas se consideran poco probables.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

### 3.1.10 Modificación de vía de administración

#### 3.1.10.1. TRIPLIGAN®

Expediente : 20102005  
Radicado : 20191168031  
Fecha : 29/08/2019  
Interesado : Allergan de Colombia S.A.

Composición:

Cada mL de solución oftálmica contiene 0.1 mg de Bimatoprost + 1.5 mg de Bimonidrina Tartrato + 6.83 mg de Timolol Maleato equivalente a 5 mg de Timolol Base

Forma farmacéutica: Solución oftálmica

Indicaciones:

Reducción de la presión intraocular (PIO) en pacientes con glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular que no han respondido favorablemente a la terapia dual

Contraindicaciones:

Tripligan® está contraindicado en pacientes con las siguientes condiciones:

- reciben terapia inhibitora monoamino oxidasa (mao).
- neonatos e infantes (niños menores de 2 años).
- enfermedades reactivas respiratorias incluyendo asma o historial de asma bronquial; enfermedad pulmonar obstructiva severa crónica.
- bradicardia sinusal, síndrome del seno enfermo, bloqueo seno-auricular, bloqueo auriculoventricular de segundo tercer grado no controlado con un marcapasos; falla cardíaca choque carcinogénico.
- hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de este medicamento.

Precauciones y advertencias:

Inflamación intraocular: los análogos de prostaglandina, incluyendo bimatoprost, se han reportado que pueden causar inflamación intraocular. Además, debido a que estos productos

Acta No. 26 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



pueden agravar la inflamación, se debe tener precaución en pacientes con inflamación intraocular activa (por ejemplo, uveítis).

Relacionado con bimatoprost:

Tripligan® debe ser usado con precaución en pacientes con inflamación ocular activa (ej. Uveítis) debido a que la inflamación puede ser exacerbada.

Se ha reportado edema macular, incluyendo edema macular cistoide, durante el tratamiento con las soluciones oftálmicas de bimatoprost 0.03% y bimatoprost/timolol 0.03%/0.5% (multidosis).

Tripligan® debe ser usado con cuidado en pacientes afáquicos, pseudofáquicos con daño en la capsula de la lente posterior, o en pacientes con factores de riesgo conocidos para edema macular (ej. Cirugía intraocular, oclusiones de la vena retinal, enfermedad inflamatoria ocular y retinopatía diabética).

Se presenta crecimiento de pelo potencial en áreas donde la solución tripligan® está en repetido contacto con la superficie de piel. Por lo tanto, es importante aplicar tripligan® de acuerdo al instructivo y evitar correrlo a la mejilla o cualquier otra área de piel. Antes de iniciar el tratamiento los pacientes deben ser informados de la posibilidad de crecimiento de pestañas lo que se ha observado durante el tratamiento con análogos de prostaglandinas, incluyendo soluciones oftálmicas de bimatoprost y solución de bimatoprost/timolol 0.03%/0.5%.

Se observó pigmentación del iris después del tratamiento con soluciones oftálmicas de bimatoprost al 0.03% y 0.01% y con la solución oftálmica de bimatoprost/timolol 0.03%/0.5%. Los pacientes deben ser advertidos sobre el incremento potencial de la pigmentación del iris la cual puede ser permanente. Los efectos a largo plazo del incremento de pigmentación iridial no son conocidos. Los cambios de color del iris presentados con la administración oftálmica de bimatoprost puede que no sean notables por varios meses o años. Ni los nevos (lunares) ni las pecas del iris parecen ser afectados por el tratamiento.

Se ha reportado que las soluciones oftálmicas de bimatoprost/timolol 0.03%/0.5% y bimatoprost 0.03% causan cambios en los tejidos pigmentados. Los cambios de pigmentación más frecuentemente reportados han sido el incremento de la pigmentación de la piel periocular y oscurecimiento de pestañas. La pigmentación del tejido periorbital ha sido reportada como reversible en algunos pacientes.

Relacionados con la brimonidina:

Tripligan® no ha sido estudiado en niños menores a 18 años. Sin embargo, en un estudio fase 3 de 3 meses (edad 2-7 años) con glaucoma inadecuadamente controlado por beta-bloqueadores, el uso de la solución oftálmica de tartrato de brimonidina al 0.2% propició una alta incidencia y severidad de somnolencia en niños de 2 años en adelante, especialmente en aquellos que pesan < 20 kg.

Han sido reportadas reacciones de hipersensibilidad ocular tardía con el uso de la solución oftálmica de tartrato de brimonidina al 0.2%, algunos reportes se han asociado con un incremento en la pio. Tripligan® debe ser usado con precaución en depresión o insuficiencia cerebral. Desórdenes vasculares: los pacientes con tromboanginitis obliterans deben ser tratados con precaución.

Relacionados con timolol:

Acta No. 26 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Ha sido reportado después de la administración de algunos beta-bloqueadores oftálmicos, reacciones respiratorias y cardíacas incluyendo, en raras ocasiones la muerte debido a broncoespasmo o asociado a insuficiencia cardíaca.

Enfermedad pulmonar obstructiva: los pacientes con enfermedad obstructiva crónica pulmonar de severidad leve a moderada, deben, en general, no recibir medicamentos conteniendo beta-bloqueadores, incluyendo tripligan®; sin embargo, si tripligan® es necesario en estos pacientes se debe administrar con precaución.

Anafilaxis: mientras se toma beta-bloqueadores, los pacientes con historial de atopia o un historial severo de reacciones anafilácticas a una variedad de alérgenos pueden ser más reactivos a repetidas exposiciones con estos alérgenos. Estos pacientes pueden no responder a las dosis usuales de epinefrina usadas para el tratamiento de reacciones anafilácticas.

Diabetes mellitus: los agentes bloqueadores beta-adrenérgicos deben ser administrados con precaución en pacientes sujetos a hipoglicemia espontánea o a pacientes diabéticos (especialmente aquellos con diabetes lábil) debido a que los agentes bloqueadores beta-adrenérgicos pueden enmascarar los signos y síntomas de la hipoglicemia aguda.

Hipertiroidismo: los agentes bloqueadores beta-adrenérgicos pueden enmascarar signos de hipertiroidismo. Enfermedad corneal: los beta-bloqueadores oftálmicos pueden inducir sequedad ocular. Los pacientes con enfermedades corneales deben ser tratados con precaución.

Desprendimiento coroidal: el desprendimiento coroidal después de procedimientos de filtración ha sido reportado con la administración de terapia supresora acuosa. Otros agentes beta-bloqueadores: se debe tener precaución cuando se usan concomitantemente con agentes bloqueadores beta-adrenérgicos sistémicos debido a los efectos aditivos potenciales en el sistema de beta-bloqueo. La respuesta de estos pacientes debe ser observada de cerca, el uso de dos agentes bloqueadores tópicos beta adrenérgicos no es recomendado.

Anestesia quirúrgica: los beta-bloqueadores oftálmicos pueden afectar la taquicardia compensatoria e incrementar el riesgo de hipotensión cuando son usados en conjunto con anestesia. El anestesista debe ser informado si el paciente está usando tripligan®.

Relacionados con la brimonidina y timolol:

Desórdenes cardíacos: tripligan® debe ser usado con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular (ej. Enfermedad coronaria, angina de Prinzmetal y falla cardíaca) e hipotensión. Los pacientes con historial de enfermedades cardiovasculares deben ser monitoreados por cualquier signo de deterioro de estos padecimientos.

Desórdenes vasculares: los pacientes con desórdenes de circulación periférica severa (ej. Fenómeno de raynaud) deben ser tratados con precaución.

Función renal y hepática: tripligan® no ha sido estudiado en pacientes con deficiencia renal o hepática; se debe tener precaución en el tratamiento de estos pacientes.

Tripligan®:

Al igual que con las demás soluciones oftálmicas, los principios activos (brimonidina, bimatoprost, timolol) en tripligan® pueden ser absorbidos sistémicamente. Ningún incremento de absorción sistémica de los ingredientes activos ha sido observado con las combinaciones duales de brimonidina/timolol o bimatoprost/timolol. Debido al componente beta-adrenérgico, timolol, las reacciones adversas típicas de los agentes bloqueadores sistémicos beta-adrenoreceptor pueden ocurrir.

Acta No. 26 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tripligan® no ha sido estudiado en pacientes con glaucoma inflamatorio, glaucoma neovascular, glaucoma de ángulo cerrado agudo, glaucoma congénito, condiciones inflamatorias oculares, por lo tanto se debe tener cuidado en estos pacientes.

El preservante contenido en tripligan®, cloruro de benzalconio, puede ser absorbido y causar decoloración de los lentes de contacto suaves.

Los pacientes que usan lentes de contacto suaves (hidrofílicos) deben retirar los lentes antes de la administración de tripligan® y esperar 15 minutos por lo menos después de la instilación de tripligan® antes de reinsertar los lentes de contacto suaves.

Se debe evitar que la punta del frasco gotero entre en contacto con cualquier estructura del ojo para evitar lesiones oculares y contaminación de la solución oftálmica.

Efectos en la habilidad para manejar y usar maquinaria:

Como con otros medicamentos, tripligan® puede causar fatiga y/o mareos en algunos pacientes. Los pacientes que tienen actividades que implican manejar u operar maquinaria pesada deben tener cuidado con la reducción potencial de alerta mental. Tripligan® puede también causar visión borrosa después de la instilación. El paciente debe esperar hasta que su visión se aclare antes de manejar o usar maquinaria.

Uso durante el embarazo y lactancia:

Embarazo: no hay información sobre el uso de tripligan® en mujeres embarazadas. Tripligan® debe ser usado durante el embarazo solo si el beneficio potencial para la madre justifica el riesgo potencial para el feto.

Lactancia:

El timolol ha sido detectado en la leche humana después de la administración oral y oftálmica. Estudios en ratas han indicado que la brimonidina y el bimatoprost son excretados en la leche de la rata lactante. Tripligan® no debe ser usado en mujeres en periodo de lactancia.

Uso pediátrico:

La seguridad y eficacia no ha sido demostrada en pacientes pediátricos; por lo tanto no se recomienda su uso en pacientes pediátricos.

En un estudio fase 3, de 3 meses en niños (edad 2-7 años) con glaucoma inadecuadamente controlado por beta-bloqueadores, se reportó una alta prevalencia de somnolencia (55%) con la solución oftálmica de tartrato de brimonidina al 0.2% como tratamiento adyuvante a los beta-bloqueadores. Lo anterior fue severo en el 8% de los niños, lo que provocó la discontinuación del tratamiento en el 13% de los pacientes. La incidencia de somnolencia disminuyó con el aumento de edad, la menor fue en el grupo de 7 años (25%), pero fue el más afectado por el peso, ocurriendo más frecuentemente en los niños con un peso de >20 kg (63%) comparando con los que pesan >20 kg (25%).

Durante la vigilancia posterior a la comercialización, se ha reportado apnea, bradicardia, coma, hipotensión, hipotermia, hipotonía, letargo, palidez, depresión respiratoria y somnolencia en neonatos, infantes y niños que recibieron brimonidina ya sea para glaucoma congénito o por ingestión accidental.

Uso geriátrico:

Acta No. 26 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se han observado diferencias clínicamente significativas en relación a la seguridad y eficacia en la subpoblación de pacientes de adultos mayores (>65 años de edad) frente a la población total de estudio.

Precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad.

**Bimatoprost:**

El bimatoprost no fue carcinogénica ni en ratones o ratas al ser administrado por sonda vía oral a dosis hasta 2 mg/kg/día y 1 mg/kg/día, respectivamente, durante 104 semanas, dando valores de abc en las dosis máximas aproximadamente de 1300 y 2000 veces mayores que el valor en humanos, resultado del régimen de combinación clínica de 0.03% bimatoprost/ 0.5% timolol.

El bimatoprost no es considerado como un peligro genotóxico, en base a los resultados de las pruebas de genotoxicidad. El bimatoprost no fue mutagénico o clastogénico en la prueba de ames, en la prueba de linfoma de ratón, o en las pruebas de micronúcleos in vivo de ratón.

**Brimonidina:**

No se observaron efectos carcinogénicos relacionados al tartrato de brimonidina ni en estudios de ratones o en ratas después de un tratamiento de 21 y 24 meses, respectivamente. En estos estudios, la administración dietaria del tartrato de brimonidina a dosis de hasta 2.5 mg/kg/día en ratón y 1.0 mg/kg/día en ratas alcanzó 150 y 210 veces, respectivamente, la concentración plasmática cmax en humanos tratados con 1 gota de solución de tartrato de brimonidina/timolol 0.2%/0.5% en ambos ojos dos veces al día. El tartrato de brimonidina no es considerado como un peligro genotóxico. El tartrato de brimonidina no fue mutagénico o clastogénico en una serie de estudios in vitro e in vivo en las pruebas de mutación reversa bacteriana ames, ensayo de aberración cromosomal en células de ovario de hámster chino (cho), y tres estudios in vivo en ratones cd-1: ensayo huésped mediado, estudio citogénico y ensayo letal dominante.

**Timolol:**

En un estudio de 2 años, de maleato de timolol administrado oralmente a ratas, hubo un incremento estadísticamente significativo en la incidencia de feocromocitomas en ratas macho administrando 300 mg/kg/día (aproximadamente 25,000 veces la exposición sistémica después de la dosis oftálmica humana recomendada). No fueron observadas diferencias similares en ratas a las que se les administraron dosis orales equivalentes a aproximadamente 8,300 veces la dosis humana máxima oftálmica recomendada.

El maleato de timolol no se considera como un peligro genotóxico. El maleato de timolol no fue mutagénico cuando se ensayó in vivo (ratón) en las pruebas de micro núcleos y ensayo citogenético (dosis de hasta 800 mg/kg) e in vitro en ensayo de transformación de células neoplásicas (hasta 100?g/ml). En las pruebas de ames las concentraciones más altas de timolol empleadas, 5,000 o 10,000 ?g/plato, fueron asociadas con elevaciones estadísticamente significativas de revertantes observados en la cadena de análisis ta 100 (en 7 ensayos replicados), pero no en las 3 cadenas remanentes. Los ensayos de ames con la cadena de análisis ta 100 no fue considerada como positiva porque no se observó consistencia en la relación dosis respuesta, y la proporción de la prueba para controlar revertantes no alcanzó 2, usualmente considerado como el criterio para una prueba de ames positiva.

**Estudios de fertilidad:**

Acta No. 26 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



#### Bimatoprost:

En un estudio de fertilidad y desarrollo embrionario temprano en ratas, no hubieron efectos relacionados con el fármaco a dosis orales de 0.6 mg/kg/día en el rendimiento reproductivo femenino o masculino, toxicidad materna o paterna, parámetros de análisis de esperma, parámetros de implantación uterina, o disponibilidad embrional. Las dosis altas producidas a una  $c_{max}$  160 veces más altas que en los humanos administrando la combinación 0.03% bimatoprost/0.5% timolol. A pesar de que el abc de para 0.6mg/kg/día no fue determinado en este estudio en particular, se puede inferir como el valor de 710 veces el valor administrado a los humanos en el régimen clínico de la información de exposición en un estudio de desarrollo embriofetal.

#### Brimonidina:

No ocurrió reducción en el rendimiento de la fertilidad y reproducción en ratas macho cuando fueron tratados durante 70 días antes del apareamiento y en ratas hembra cuando fueron tratadas durante 14 días antes del apareamiento y continuando durante la gestación y lactancia con dosis orales de tartrato de brimonidina. En este estudio los niveles más altos de tartrato de brimonidina (0.66 mg base/kg/día) alcanzaron valores diarios de exposición abc de 130 veces los vistos en humanos tratados con una gota de solución de tartrato de brimonidina/timolol 0.2% / 0.5% (combigan®-d) en ambos ojos dos veces al día.

#### Timolol:

Los estudios de reproducción y fertilidad de timolol en ratas demostraron que no hay efectos adversos en la fertilidad de hembras o machos a dosis de hasta 5100 veces la dosis diaria de la combinación 0.03% bimatoprost/ 0.5% timolol en humanos.

#### Manifestaciones y manejo de la sobredosificación o ingesta accidental:

No hay información disponible sobre la sobredosificación con tripligan® en humanos. Si ocurre sobredosis, el tratamiento debe ser sintomático y de soporte; se debe mantener la vía aérea libre.

#### Sobredosis sistémica que resulta de la ingestión accidental de tartrato de brimonidina solución oftálmica 0,2%:

Existe muy poca información con respecto a la ingesta accidental de brimonidina en adultos. El único reporte adverso hasta la fecha fue la hipotensión. Los síntomas de sobredosis con brimonidina tales como apnea, bradicardia, coma, hipotensión, hipotermia, hipotonía, letargia, palidez, depresión respiratoria, y somnolencia han sido reportados en recién nacidos, bebés y niños que reciben solución oftálmica de brimonidina como parte del tratamiento médico del glaucoma congénito o por ingestión oral accidental. Se han notificado casos de sobredosis accidental con la solución oftálmica de timolol, resultando en efectos sistémicos similares a los observados con agentes bloqueadores beta-adrenérgicos sistémicos tales como mareos, dolor de cabeza, dificultad para respirar, bradicardia, hipotensión, broncoespasmo, y paro cardíaco. Un estudio in vitro usando la hemodiálisis timolol 14c adicionado al plasma humano o sangre entera, mostró que timolol se dializó fácilmente a partir de estos fluidos; sin embargo, un estudio de pacientes con insuficiencia renal mostró que timolol no dializa fácilmente.

Si tripligan® se ingiere accidentalmente, la siguiente información debe ser utilizada: en estudios orales de 2 semanas en ratas y ratones, las dosis de bimatoprost hasta 100 mg/kg/día no produjeron toxicidad. Esta dosis es al menos 160 veces mayor que la dosis accidental de 5 ml de solución oftálmica de bimatoprost al 0.01% en un niño de 10 kg.



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 vía de administración
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto Versión CCDS v3.0 de febrero 2019

Nueva vía de administración:

Vía de administración: conjuntival (oftálmica)

Tripligan® es administrado tópicamente en los ojos.

La dosis recomendada para Tripligan® es una gota dos veces al día en el(los) ojo(s) afectado(s). Si una dosis es olvidada debe continuar con la siguiente dosis como se planeó.

Como con cualquier gota oftálmica, para reducir la posible absorción sistémica se recomienda comprimir el conducto lagrimal con un dedo en el canto medial (oclusión del punto lagrimal) por al menos 1 minuto. Esto debe ser realizado inmediatamente después de la instilación de cada gota.

Si se usa más de un medicamento oftálmico, los medicamentos deben ser instilados con al menos 5 minutos de separación para evitar el lavado de la primera gota por la segunda gota administrada.

Nuevas contraindicaciones

Tripligan® está contraindicado en pacientes con las siguientes condiciones:

- Reciben terapia con inhibidores de monoamino oxidasa (iMAO)
- Neonatos e infantes (niños menores de 2 años)
- Enfermedades reactivas respiratorias incluyendo asma bronquial o historial de asma bronquial; enfermedad pulmonar obstructiva severa crónica
- Bradicardia sinusal, síndrome del seno enfermo, bloqueo seno-auricular, bloqueo auriculoventricular de segundo ó tercer grado no controlado con un marcapasos; falla cardíaca choque cardiogénico.
- Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de este medicamento.

Nuevas precauciones o advertencias

Exposición sistémica: Al igual que con otros fármacos oftálmicos de aplicación tópica, las sustancias activas (brimonidina, bimatoprost, timolol) en Tripligan® pueden absorberse sistémicamente. No se ha observado una mejora de la absorción sistémica de los principios activos individuales con combinaciones duales de brimonidina / timolol (Estudio PK-00-207) o bimatoprost / timolol (Estudio PK-01-018). Debido al componente beta-adrenérgico, timolol, pueden producirse reacciones adversas típicas de los betabloqueadores adrenérgicos sistémicos.

Función hepática y renal: no se ha estudiado Tripligan® en pacientes con insuficiencia hepática o renal; Se debe tener precaución al tratar a tales pacientes.

Condiciones oculares no estudiadas: Tripligan® no se ha estudiado en pacientes con glaucoma inflamatorio, glaucoma neovascular; glaucoma agudo de ángulo cerrado; glaucoma

Acta No. 26 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





congénito; afecciones oculares inflamatorias. Por lo tanto, se debe tener cuidado al tratar a tales pacientes.

Uso con lentes de contacto: El preservante en Tripligan®, el cloruro de benzalconio, puede ser absorbido por y puede causar decoloración de las lentes de contacto blandas. A los pacientes que usan lentes de contacto blandos (hidrófilos) se les debe instruir a que se los quiten antes de la administración de la solución Tripligan® y que esperen al menos 15 minutos después de instilar Tripligan® antes de reinsertar los lentes de contacto blandos (Práctica médica estándar).

Lesión y contaminación: se debe instruir a los pacientes para que eviten que la punta del recipiente dispensador entre en contacto con el ojo o las estructuras circundantes para evitar lesiones oculares y la contaminación de las gotas para los ojos (práctica médica estándar).

Inflamación intraocular: los análogos de prostaglandina, incluyendo Bimatoprost, se han reportado que pueden causar inflamación intraocular. Además, debido a que estos productos pueden agravar la inflamación, se debe tener precaución en pacientes con inflamación intraocular activa (por ejemplo, uveítis).

Relacionado con bimatoprost

Inflamación intraocular: Tripligan® debe ser usado con precaución en pacientes con inflamación ocular activa (ej. Uveítis) debido a que la inflamación puede ser exacerbada.

Edema macular: Se ha reportado edema macular, incluyendo edema macular cistoide, durante el tratamiento con las soluciones oftálmicas de bimatoprost 0.03% y bimatoprost/timolol 0.03%/0.5% (multidosis).

Tripligan® debe ser usado con cuidado en pacientes afáquicos, pseudofáquicos con daño en la capsula de la lente posterior, o en pacientes con factores de riesgo conocidos para edema macular (ej. cirugía intraocular, oclusiones de la vena retinal, enfermedad inflamatoria ocular y retinopatía diabética).

Crecimiento del cabello fuera del área de tratamiento: Se presenta crecimiento de pelo potencial en áreas donde la solución Tripligan® está en repetido contacto con la superficie de piel. Por lo tanto, es importante aplicar Tripligan® de acuerdo al instructivo y evitar correrlo a la mejilla o cualquier otra área de piel. Antes de iniciar el tratamiento los pacientes deben ser informados de la posibilidad de crecimiento de pestañas lo que se ha observado durante el tratamiento con análogos de prostaglandinas, incluyendo soluciones oftálmicas de bimatoprost y solución de bimatoprost/timolol 0.03%/0.5%.

Pigmentación del Iris: Se observó pigmentación del iris después del tratamiento con soluciones oftálmicas de bimatoprost al 0.03% y 0.01% y con la solución oftálmica de bimatoprost/timolol 0.03%/0.5%. Los pacientes deben ser advertidos sobre el incremento potencial de la pigmentación del iris la cual puede ser permanente. Los efectos a largo plazo del incremento de pigmentación iridial no son conocidos. Los cambios de color del iris presentados con la administración oftálmica de bimatoprost puede que no sean notables por varios meses o años. Ni los nevos (lunares) ni las pecas del iris parecen ser afectados por el tratamiento.

Pigmentación del tejido periorbital: Se ha reportado que las soluciones oftálmicas de bimatoprost/timolol 0.03%/0.5% y bimatoprost 0.03% causan cambios en los tejidos pigmentados. Los cambios de pigmentación más frecuentemente reportados han sido el incremento de la pigmentación de la piel periorbital y oscurecimiento de pestañas. La pigmentación del tejido periorbital ha sido reportada como reversible en algunos pacientes.



#### Relacionados con la brimonidina

Somnolencia en los niños Tripligan® no ha sido estudiado en niños menores a 18 años. Sin embargo, en un estudio fase 3 de 3 meses (edad 2-7 años) con glaucoma inadecuadamente controlado por beta-bloqueadores, el uso de la solución oftálmica de tartrato de brimonidina al 0.2% propició una alta incidencia y severidad de somnolencia en niños de 2 años en adelante, especialmente en aquellos que pesan  $\leq 20$  kg.

Hipersensibilidad ocular retardada: Han sido reportadas reacciones de hipersensibilidad ocular tardía con el uso de la solución oftálmica de tartrato de brimonidina al 0.2%, algunos reportes se han asociado con un incremento en la PIO.

Depresión e insuficiencia cerebral: Tripligan® debe ser usado con precaución en depresión o insuficiencia cerebral.

Trastornos vasculares: los pacientes con tromboanginitis obliterante y trastornos / alteraciones circulatorias periféricas graves (ejemplo, el fenómeno de Raynaud) deben ser tratados con precaución.

#### Relacionados con timolol

Ha sido reportado después de la administración de algunos beta-bloqueadores oftálmicos, reacciones respiratorias y cardíacas incluyendo, en raras ocasiones la muerte debido a broncoespasmo o asociado a insuficiencia cardíaca.

Enfermedad pulmonar obstructiva: los pacientes con enfermedad obstructiva crónica pulmonar de severidad leve a moderada, deben, en general, no recibir medicamentos conteniendo beta-bloqueadores, incluyendo Tripligan®; sin embargo, si Tripligan® es necesario en estos pacientes se debe administrar con precaución.

Trastornos cardíacos: Tripligan® debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedades cardiovasculares (por ejemplo, enfermedad cardíaca coronaria, angina de Prinzmetal e insuficiencia cardíaca) e hipotensión. Se debe vigilar a los pacientes con antecedentes de enfermedades cardiovasculares para detectar signos de deterioro de estas enfermedades. Debido a un efecto negativo en el tiempo de conducción, los bloqueadores beta solo deben administrarse con precaución a pacientes con bloqueo cardíaco de primer grado.

Anafilaxis: mientras se toma beta-bloqueadores, los pacientes con historial de atopia o un historial severo de reacciones anafilácticas a una variedad de alérgenos pueden ser más reactivos a repetidas exposiciones con estos alérgenos. Estos pacientes pueden no responder a las dosis usuales de epinefrina usadas para el tratamiento de reacciones anafilácticas.

Diabetes mellitus: los agentes bloqueadores beta-adrenérgicos deben ser administrados con precaución en pacientes sujetos a hipoglicemia espontánea o a pacientes diabéticos (Especialmente aquellos con diabetes lábil) debido a que los agentes bloqueadores beta-adrenérgicos pueden enmascarar los signos y síntomas de la hipoglicemia aguda.

Hipertiroidismo: los agentes bloqueadores beta-adrenérgicos pueden enmascarar signos de hipertiroidismo.

Enfermedad corneal: los beta-bloqueadores oftálmicos pueden inducir sequedad ocular. Los pacientes con enfermedades corneales deben ser tratados con precaución.

Desprendimiento coroidal: el desprendimiento coroidal después de procedimientos de filtración ha sido reportado con la administración de terapia supresora acuosa.

Acta No. 26 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Otros agentes beta-bloqueadores: se debe tener precaución cuando se usan concomitantemente con agentes bloqueadores beta-adrenérgicos sistémicos debido a los efectos aditivos potenciales en el sistema de beta-bloqueo. La respuesta de estos pacientes debe ser observada de cerca, el uso de dos agentes bloqueadores tópicos beta adrenérgicos no es recomendado.

Anestesia quirúrgica: los beta-bloqueadores oftálmicos pueden afectar la taquicardia compensatoria e incrementar el riesgo de hipotensión cuando son usados en conjunto con anestesia. El anestesista debe ser informado si el paciente está usando Tripligan®.

Efectos en la habilidad para manejar y usar maquinaria

Como con otros medicamentos, Tripligan® puede causar fatiga y/o mareos en algunos pacientes. Los pacientes que tienen actividades que implican manejar u operar maquinaria pesada deben tener cuidado con la reducción potencial de alerta mental. Tripligan® puede también causar visión borrosa después de la instilación. El paciente debe esperar hasta que su visión se aclare antes de manejar o usar maquinaria.

Nuevas reacciones adversas

Experiencia en el estudio clínico - Estudio clínico 192024-049, 192024-062 y 192024-063

En la tabla 1 se representa un resumen de las reacciones adversas agrupadas de los estudios 192024-049, 192024-062 y 192024-063.

Tabla 1: Resumen de reacciones adversas agrupadas en el estudio 192024-049, 192024-062 y 192024-063 en > 2% de los pacientes en el grupo de tratamiento con Tripligan®.

Clasificación por sistema de órganos	Tripligan® N = 304 n (%)
Desordenes oculares	88 (28.9)
Hiperemia conjuntival	24 (7.9)
Irritación ocular	20 (6.6)
Prurito ocular	19 (6.3)
Sequedad ocular	16 (5.3)
Queratitis punteada	12 (3.9)
Foliculos conjuntivales	12 (3.9)
Blefaritis	10 (3.3)
Conjuntivitis	9 (3.0)
Meibomianitis	9 (3.0)
Eritema del parpado	7 (2.3)
Conjuntivitis alérgica	7 (2.3)
Aumento de lagrimeo	88 (28.9)
Desórdenes del sistema nervioso	
Somnolencia	9 (3.0)
Dolor de cabeza	7 (2.3)
Desórdenes de la piel y del tejido subcutáneo	
Hiperpigmentación de la piel	8 (2.6)

Estudio clínico 192024-049: Estudio clínico pivotal 192024-049 con Tripligan®, la mayoría de reacciones adversas fueron de naturaleza ocular, transitorias y no de una severidad que requiriera discontinuación del tratamiento. La información del estudio de 3 meses se presenta en la Tabla 2.

Tabla 2. Resumen de las reacciones adversas en el estudio 192024-049 en ≥1% de los pacientes del grupo de tratamiento Tripligan® (información de 3 meses)



Clasificación por sistema de órganos	Tripligan® N=121
Desórdenes oculares	
Hiperemia conjuntival	20 (16.5%)
Sequedad ocular	6 (5.0%)
Conjuntivitis	5 (4.1%)
Folículos conjuntivales	4 (3.3%)
Incremento de lagrimeo	4 (3.3%)
Dolor ocular	4 (3.3%)
Crecimiento de pestañas	3 (2.5%)
Papilas conjuntivales	2 (1.7%)
Conjuntivitis alérgica	2 (1.7%)
Irritación ocular	2 (1.7%)
Prurito ocular	2 (1.7%)
Meibomianitis	2 (1.7%)
Desórdenes del tejido cutáneo y subcutáneo	
Hiperpigmentación de la piel	3 (2.5%)
Desórdenes del sistema nervioso	
Dolor de cabeza	4 (3.3%)

Tabla 2. Resumen de las reacciones adversas del estudio 192024-049 en <1% de los pacientes en el grupo de tratamiento de Tripligan® (información de 3 meses)

Clasificación por sistema de órganos	Tripligan® N=121
Desórdenes oculares	
Irritación palpebral	1 (0.8%)
Prurito palpebral	1 (0.8%)
Visión borrosa	1 (0.8%)

Estudio clínico 192024-063: Estudio clínico pivotal con Tripligan®, la mayoría de reacciones adversas fueron de naturaleza ocular, y no de una severidad que requiriera discontinuación del tratamiento. La información del estudio de 3 meses se presenta en la Tabla 3.

Tabla 3

Clasificación por sistema de órganos	Tripligan® N=93	COMBIGAN® N=98
Desórdenes oculares		
Hiperemia conjuntival	22 (23.7%)	4 (4.1%)
Irritación ocular	13 (14.0%)	4 (4.1%)
Sequedad ocular	10 (10.8%)	2 (2.0%)
Prurito ocular	6 (6.5%)	2 (2.0%)
Conjuntivitis alérgica	4 (4.3%)	1 (1.0%)
Conjuntivitis	3 (3.2%)	0 (0.0%)
Prurito palpebral	2 (2.2%)	0 (0.0%)
Meibomianitis	2 (2.2%)	0 (0.0%)
Queratitis punctata	1 (1.1%)	4 (4.1%)
Desórdenes del tejido cutáneo y subcutáneo		
Hiperpigmentación de la piel	3 (3.2%)	0 (0.0%)
Desórdenes del sistema nervioso		
Somnolencia	5 (5.4%)	8 (8.2%)
Mareo	2 (2.2%)	1 (1.0%)
Dolor de cabeza	2 (2.2%)	1 (1.0%)
General		
Astenia	2 (2.2%)	1 (1.0%)



Estudio clínico 192024-062: En el estudio clínico pivotal 192024-062 con Tripligan®, la mayoría de las reacciones adversas fueron de naturaleza ocular y no tuvieron una gravedad que requiriera la interrupción del tratamiento. Los datos del estudio de 3 meses se presentan en la Tabla 4.

Tabla 4 Resumen de reacciones adversas en el estudio 192024-062 en > 2% de los pacientes en cualquier grupo de tratamiento (datos a 3 meses).

Clasificación por sistema de órganos	Tripligan® N = 90 n (%)	COMBIGAN® N = 95 n (%)
Desordenes oculares		
Hiperemia conjuntival	46 (51.1)	22 (23.2)
Queratitis punteada	15 (16.7)	14 (14.7)
Prurito ocular	12 (13.3)	5 (5.3)
Blefaritis	11 (12.2)	5 (5.3)
Irritación ocular	9 (10.0)	3 (3.2)
Eritema del párpado	9 (10.0)	6 (6.3)
Foliculos conjuntivales	7 (7.8)	10 (10.5)
Meibomianitis	5 (5.6)	5 (5.3)
Alergia ocular	5 (5.6)	2 (2.1)
Pigmentación blefaral	4 (4.4)	1 (1.1)
Sequedad ocular	3 (3.3)	1 (1.1)
sensación de cuerpo extraño	3 (3.3)	1 (1.1)
Malestar ocular	3 (3.3)	0 (0.0)
Aumento de lagrimeo	2 (2.2)	2 (2.1)
Conjuntivitis	2 (2.2)	1 (1.1)
Edema palpebral	2 (2.2)	1 (1.1)
Dolor ocular	2 (2.2)	0 (0.0)
Desórdenes del sistema nervioso		
Somnolencia	4 (4.4)	2 (2.1)
Desórdenes de la piel y del tejido subcutáneo		
Hipertriosis	3 (3.3)	1 (1.1)
Hiperpigmentación de la piel	2 (2.2)	1 (1.1)

Los datos del estudio a 12 meses se presentan en la Tabla 5.

Tabla 5. Resumen de reacciones adversas en el estudio 192024-062 en > 2% de los pacientes en cualquier grupo de tratamiento (datos a 12 meses)

Clasificación por sistema de órganos	Tripligan® N = 90 n (%)	COMBIGAN® N = 95 n (%)
<b>Desordenes oculares</b>		
Hiperemia conjuntival	54 (60.0)	28 (29.5)
Queratitis punteada	25 (27.8)	19 (20.0)
Blefaritis	15 (16.7)	12 (12.6)
Prurito ocular	12 (13.3)	7 (7.4)
Irritación ocular	11 (12.2)	3 (3.2)
Meibomianitis	10 (11.1)	8 (8.4)
Eritema del párpado	9 (10.0)	7 (7.4)
Foliculos conjuntivales	7 (7.8)	15 (15.8)
Alergia ocular	6 (6.7)	5 (5.3)
Pigmentación blefaral	6 (6.7)	1 (1.1)
Sequedad ocular	3 (3.3)	3 (3.2)
Conjuntivitis	3 (3.3)	2 (2.1)

Acta No. 26 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Aumento de lagrimeo	3 (3.3)	2 (2.1)
sensación de cuerpo extraño	3 (3.3)	1 (1.1)
Malestar ocular	3 (3.3)	0 (0.0)
Dolor ocular	3 (3.3)	0 (0.0)
Edema palpebral	2 (2.2)	3 (3.2)
Crecimiento de las pestañas	2 (2.2)	1 (1.1)
Desórdenes del sistema nervioso		
Somnolencia	4 (4.4)	2 (2.1)
Desórdenes de la piel y del tejido subcutáneo		
Hipertricosis	5 (5.6)	2 (2.1)
Hiperpigmentación de la piel	2 (2.2)	1 (1.1)

#### Reacciones adversas adicionales

Las reacciones adversas adicionales enlistadas a continuación han sido reportadas con los ingredientes activos bimatoprost, brimonidina y timolol y por lo tanto pueden ocurrir potencialmente con Tripligan®.

#### Solución oftálmica de bimatoprost

Desórdenes oculares: Astenopenia, blefaritis, pigmentación blefaral, edema conjuntival, surco profundo del párpado (enoftalmos), eritema del párpado, eritema (periorbital), secreción ocular, coloración de pestañas (oscurecimiento), edema palpebral, prurito palpebral\*, sensación de cuerpo extraño, pigmentación incrementada del iris, iritis, edema macular, ardor ocular, fotofobia, queratitis punteada, visión borrosa\*, empeoramiento de la agudeza visual, hinchazón ocular, cambios periorbitarios y de los párpados, incluida la profundización del surco del párpado

Desórdenes gastrointestinales: Nausea

Desórdenes generales y condiciones del sitio de administración: irritación del sitio de instilación

Desórdenes del sistema nervioso: mareos

Desórdenes respiratorios, torácicos y mediastínicos: asma, exacerbación del asma, disnea.

Desórdenes cutáneos y subcutáneos: crecimiento anormal de la piel, hirsutismo, hipertricosis, decoloración de la piel.

Desórdenes vasculares: hipertensión

\* reacciones con una tasa de incidencia < 1%.

#### Solución oftálmica de brimonidina

Desórdenes oculares: visión anormal, blefaritis, sensación de ardor en el ojo, palidez conjuntival, edema conjuntival, secreción conjuntival/ocular, foliculosis conjuntival, tinción/erosión corneal, epifora, iridociclitis (uveítis anterior), iritis, miosis, escozor, eritema palpebral, edema palpebral, conjuntivitis folicular, sensación de cuerpo extraño, reacciones alérgicas oculares (incluyendo blefaritis alérgica, blefaroconjuntivitis, reacción alérgica (ocular), conjuntivitis folicular), hiperemia ocular, fotofobia, queratitis superficial punteada, empeoramiento de la agudeza visual, disturbios visuales, visión borrosa\*.

Desórdenes cardíacos: palpitaciones, arritmias (incluyendo bradicardia o taquicardia)

Desórdenes gastrointestinales: síntomas gastrointestinales, sequedad oral

Desórdenes generales y condiciones del sitio de administración: astenia, mareos, fatiga/somnolencia.

Desórdenes del sistema inmune: reacción alérgica, hipersensibilidad, reacción cutánea (incluyendo eritema, edema facial, prurito, erupción y vasodilatación).

Infecciones e infestaciones: rinitis

Desórdenes del sistema nervioso: gusto anormal, somnolencia

Desórdenes psiquiátricos: depresión

Acta No. 26 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Desórdenes respiratorios, torácicos y mediastínicos: sequedad nasal, síntomas del sistema respiratorio superior.

Desórdenes vasculares: hipotensión, síncope

Solución oftálmica de timolol

Desórdenes oculares: blefaritis, visión borrosa, desprendimiento coroidal después de cirugía de filtración, erosión corneal, edema macular cistoide, disminución de la sensibilidad corneal, diplopía, secreción ocular, pseudopemfigoide, ptosis, cambios de refracción, signos y síntomas de la irritación ocular incluyendo conjuntivitis, y queratitis.

Desórdenes cardíacos: arritmia, bloqueo auriculoventricular, bradicardia, paro cardíaco, falla cardíaca, dolor de pecho, insuficiencia cardíaca congestiva, edema, bloqueo cardíaco, palpitaciones, edema pulmonar, empeoramiento de la angina de pecho.

Desórdenes del oído y del laberinto: tinnitus

Desórdenes gastrointestinales: dolor abdominal, anorexia, diarrea, sequedad oral, disgeusia, dispepsia, náusea, vómito.

Desórdenes generales y condiciones del sitio de administración: astenia, fatiga

Desórdenes del sistema inmune: reacciones alérgicas sistémicas incluyendo anafilaxis, angioedema, erupción generalizado y localizado, prurito, urticaria, lupus eritomatoso sistémico.

Desórdenes de metabolismo y nutrición: hipoglicemia

Desórdenes del tejido musculo esquelético y conectivo: mialgia

Desórdenes del sistema nervioso: Isquemia cerebral, accidente cerebrovascular, mareo, incremento de signos y síntomas de miastenia gravis, parestesia, síncope.

Desórdenes psiquiátricos: cambios de conducta y disturbios psíquicos incluyendo ansiedad, confusión, depresión, desorientación, alucinaciones, insomnio, nerviosismo, pérdida de la memoria, somnolencia y pesadillas.

Desórdenes del sistema reproductivo y mamario: Disminución de la libido, enfermedad Peyronie, fibrosis retroperitoneal, disfunción sexual.

Desórdenes respiratorios, torácicos y mediastínicos: broncoespasmo (predominantemente en pacientes con una enfermedad bronco espástica pre existente), tos, disnea, congestión nasal, insuficiencia respiratoria, infección en vías respiratorias superiores.

Desórdenes cutáneos y subcutáneos: alopecia, exacerbación de psoriasis, erupción psoriasisiforme, erupción cutánea.

Desórdenes vasculares: claudicación, manos y pies fríos, hipotensión, fenómeno de Raynaud.

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

**Nueva vía de administración:**

**Vía de administración: conjuntival (oftálmica)**

**Tripligan® es administrado tópicamente en los ojos.**

**La dosis recomendada para Tripligan® es una gota dos veces al día en el(los) ojo(s) afectado(s). Si una dosis es olvidada debe continuar con la siguiente dosis como se planeó.**

**Como con cualquier gota oftálmica, para reducir la posible absorción sistémica se recomienda comprimir el conducto lagrimal con un dedo en el canto medial (oclusión del punto lagrimal) por al menos 1 minuto. Esto debe ser realizado inmediatamente después de la instilación de cada gota.**



Si se usa más de un medicamento oftálmico, los medicamentos deben ser instilados con al menos 5 minutos de separación para evitar el lavado de la primera gota por la segunda gota administrada.

**Nuevas contraindicaciones:**

**Tripligan® está contraindicado en pacientes con las siguientes condiciones:**

- Reciben terapia con inhibidores de monoamino oxidasa (iMAO)
- Neonatos e infantes (niños menores de 2 años)
- Enfermedades reactivas respiratorias incluyendo asma bronquial o historial de asma bronquial; enfermedad pulmonar obstructiva severa crónica
- Bradicardia sinusal, síndrome del seno enfermo, bloqueo seno-auricular, bloqueo auriculoventricular de segundo ó tercer grado no controlado con un marcapasos; falla cardíaca choque cardiogénico.
- Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de este medicamento.

**Nuevas precauciones o advertencias:**

**Exposición sistémica:** Al igual que con otros fármacos oftálmicos de aplicación tópica, las sustancias activas (brimonidina, bimatoprost, timolol) en Tripligan® pueden absorberse sistémicamente. No se ha observado una mejora de la absorción sistémica de los principios activos individuales con combinaciones duales de brimonidina / timolol (Estudio PK-00-207) o bimatoprost / timolol (Estudio PK-01-018). Debido al componente beta-adrenérgico, timolol, pueden producirse reacciones adversas típicas de los betabloqueadores adrenérgicos sistémicos.

**Función hepática y renal:** no se ha estudiado Tripligan® en pacientes con insuficiencia hepática o renal; Se debe tener precaución al tratar a tales pacientes.

**Condiciones oculares no estudiadas:** Tripligan® no se ha estudiado en pacientes con glaucoma inflamatorio, glaucoma neovascular; glaucoma agudo de ángulo cerrado; glaucoma congénito; afecciones oculares inflamatorias. Por lo tanto, se debe tener cuidado al tratar a tales pacientes.

**Uso con lentes de contacto:** El preservante en Tripligan®, el cloruro de benzalconio, puede ser absorbido por y puede causar decoloración de las lentes de contacto blandas. A los pacientes que usan lentes de contacto blandos (hidrófilos) se les debe instruir a que se los quiten antes de la administración de la solución Tripligan® y que esperen al menos 15 minutos después de instilar Tripligan® antes de reinsertar los lentes de contacto blandos (Práctica médica estándar).

**Lesión y contaminación:** se debe instruir a los pacientes para que eviten que la punta del recipiente dispensador entre en contacto con el ojo o las estructuras circundantes para evitar lesiones oculares y la contaminación de las gotas para los ojos (práctica médica estándar).

**Inflamación intraocular:** los análogos de prostaglandina, incluyendo Bimatoprost, se han reportado que pueden causar inflamación intraocular. Además, debido a que estos productos pueden agravar la inflamación, se debe tener precaución en pacientes con inflamación intraocular activa (por ejemplo, uveítis).

**Relacionado con bimatoprost**

Acta No. 26 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





**Inflamación intraocular:** Tripligan® debe ser usado con precaución en pacientes con inflamación ocular activa (ej. Uveítis) debido a que la inflamación puede ser exacerbada.

**Edema macular:** Se ha reportado edema macular, incluyendo edema macular cistoide, durante el tratamiento con las soluciones oftálmicas de bimatoprost 0.03% y bimatoprost/timolol 0.03%/0.5% (multidosis).

**Tripligan®** debe ser usado con cuidado en pacientes afáquicos, pseudofáquicos con daño en la capsula de la lente posterior, o en pacientes con factores de riesgo conocidos para edema macular (ej. cirugía intraocular, oclusiones de la vena retinal, enfermedad inflamatoria ocular y retinopatía diabética).

**Crecimiento del cabello fuera del área de tratamiento:** Se presenta crecimiento de pelo potencial en áreas donde la solución Tripligan® está en repetido contacto con la superficie de piel. Por lo tanto, es importante aplicar Tripligan® de acuerdo al instructivo y evitar correrlo a la mejilla o cualquier otra área de piel. Antes de iniciar el tratamiento los pacientes deben ser informados de la posibilidad de crecimiento de pestañas lo que se ha observado durante el tratamiento con análogos de prostaglandinas, incluyendo soluciones oftálmicas de bimatoprost y solución de bimatoprost/timolol 0.03%/0.5%.

**Pigmentación del Iris:** Se observó pigmentación del iris después del tratamiento con soluciones oftálmicas de bimatoprost al 0.03% y 0.01% y con la solución oftálmica de bimatoprost/timolol 0.03%/0.5%. Los pacientes deben ser advertidos sobre el incremento potencial de la pigmentación del iris la cual puede ser permanente. Los efectos a largo plazo del incremento de pigmentación iridial no son conocidos. Los cambios de color del iris presentados con la administración oftálmica de bimatoprost puede que no sean notables por varios meses o años. Ni los nevos (lunares) ni las pecas del iris parecen ser afectados por el tratamiento.

**Pigmentación del tejido periorbital:** Se ha reportado que las soluciones oftálmicas de bimatoprost/timolol 0.03%/0.5% y bimatoprost 0.03% causan cambios en los tejidos pigmentados. Los cambios de pigmentación más frecuentemente reportados han sido el incremento de la pigmentación de la piel periorcular y oscurecimiento de pestañas. La pigmentación del tejido periorbital ha sido reportada como reversible en algunos pacientes.

#### **Relacionados con la brimonidina**

**Somnolencia en los niños Tripligan®** no ha sido estudiado en niños menores a 18 años. Sin embargo, en un estudio fase 3 de 3 meses (edad 2-7 años) con glaucoma inadecuadamente controlado por beta-bloqueadores, el uso de la solución oftálmica de tartrato de brimonidina al 0.2% propició una alta incidencia y severidad de somnolencia en niños de 2 años en adelante, especialmente en aquellos que pesan ≤ 20 kg.

**Hipersensibilidad ocular retardada:** Han sido reportadas reacciones de hipersensibilidad ocular tardía con el uso de la solución oftálmica de tartrato de brimonidina al 0.2%, algunos reportes se han asociado con un incremento en la PIO.

**Depresión e insuficiencia cerebral:** Tripligan® debe ser usado con precaución en depresión o insuficiencia cerebral.

**Trastornos vasculares:** los pacientes con tromboanginitis obliterante y trastornos / alteraciones circulatorias periféricas graves (ejemplo, el fenómeno de Raynaud) deben ser tratados con precaución.

Acta No. 26 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



#### **Relacionados con timolol**

Ha sido reportado después de la administración de algunos beta-bloqueadores oftálmicos, reacciones respiratorias y cardíacas incluyendo, en raras ocasiones la muerte debido a broncoespasmo o asociado a insuficiencia cardíaca.

**Enfermedad pulmonar obstructiva:** los pacientes con enfermedad obstructiva crónica pulmonar de severidad leve a moderada, deben, en general, no recibir medicamentos conteniendo beta-bloqueadores, incluyendo Tripligan®; sin embargo, si Tripligan® es necesario en estos pacientes se debe administrar con precaución.

**Trastornos cardíacos:** Tripligan® debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedades cardiovasculares (por ejemplo, enfermedad cardíaca coronaria, angina de Prinzmetal e insuficiencia cardíaca) e hipotensión. Se debe vigilar a los pacientes con antecedentes de enfermedades cardiovasculares para detectar signos de deterioro de estas enfermedades. Debido a un efecto negativo en el tiempo de conducción, los bloqueadores beta solo deben administrarse con precaución a pacientes con bloqueo cardíaco de primer grado.

**Anafilaxis:** mientras se toma beta-bloqueadores, los pacientes con historial de atopia o un historial severo de reacciones anafilácticas a una variedad de alérgenos pueden ser más reactivos a repetidas exposiciones con estos alérgenos. Estos pacientes pueden no responder a las dosis usuales de epinefrina usadas para el tratamiento de reacciones anafilácticas.

**Diabetes mellitus:** los agentes bloqueadores beta-adrenérgicos deben ser administrados con precaución en pacientes sujetos a hipoglicemia espontánea o a pacientes diabéticos (Especialmente aquellos con diabetes lábil) debido a que los agentes bloqueadores beta-adrenérgicos pueden enmascarar los signos y síntomas de la hipoglicemia aguda.

**Hipertiroidismo:** los agentes bloqueadores beta-adrenérgicos pueden enmascarar signos de hipertiroidismo.

**Enfermedad corneal:** los beta-bloqueadores oftálmicos pueden inducir sequedad ocular. Los pacientes con enfermedades corneales deben ser tratados con precaución.

**Desprendimiento coroidal:** el desprendimiento coroidal después de procedimientos de filtración ha sido reportado con la administración de terapia supresora acuosa.

**Otros agentes beta-bloqueadores:** se debe tener precaución cuando se usan concomitantemente con agentes bloqueadores beta-adrenérgicos sistémicos debido a los efectos aditivos potenciales en el sistema de beta-bloqueo. La respuesta de estos pacientes debe ser observada de cerca, el uso de dos agentes bloqueadores tópicos beta adrenérgicos no es recomendado.

**Anestesia quirúrgica:** los beta-bloqueadores oftálmicos pueden afectar la taquicardia compensatoria e incrementar el riesgo de hipotensión cuando son usados en conjunto con anestesia. El anestesista debe ser informado si el paciente está usando Tripligan®.

#### **Efectos en la habilidad para manejar y usar maquinaria**

Como con otros medicamentos, Tripligan® puede causar fatiga y/o mareos en algunos pacientes. Los pacientes que tienen actividades que implican manejar u operar maquinaria pesada deben tener cuidado con la reducción potencial de alerta mental. Tripligan® puede también causar visión borrosa después de la instilación. El paciente debe esperar hasta que su visión se aclare antes de manejar o usar maquinaria.

Acta No. 26 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

**Nuevas reacciones adversas:**

Experiencia en el estudio clínico - Estudio clínico 192024-049, 192024-062 y 192024-063

En la tabla 1 se representa un resumen de las reacciones adversas agrupadas de los estudios 192024-049, 192024-062 y 192024-063.

Tabla 1: Resumen de reacciones adversas agrupadas en el estudio 192024-049, 192024-062 y 192024-063 en &gt; 2% de los pacientes en el grupo de tratamiento con Tripligan®.

Clasificación por sistema de órganos	Tripligan® N = 304 n (%)
<b>Desórdenes oculares</b>	<b>88 (28.9)</b>
Hiperemia conjuntival	24 ( 7.9)
Irritación ocular	20 ( 6.6)
Prurito ocular	19 ( 6.3)
Sequedad ocular	16 ( 5.3)
Queratitis punteada	12 ( 3.9)
Foliculos conjuntivales	12 ( 3.9)
Blefaritis	10 ( 3.3)
Conjuntivitis	9 ( 3.0)
Meibomianitis	9 ( 3.0)
Eritema del parpado	7 ( 2.3)
Conjuntivitis alérgica	7 ( 2.3)
Aumento de lagrimeo	88 (28.9)
<b>Desórdenes del sistema nervioso</b>	
Somnolencia	9 ( 3.0)
Dolor de cabeza	7 ( 2.3)
<b>Desórdenes de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
Hiperpigmentación de la piel	8 ( 2.6)

Estudio clínico 192024-049: Estudio clínico pivotal 192024-049 con Tripligan®, la mayoría de reacciones adversas fueron de naturaleza ocular, transitorias y no de una severidad que requiriera discontinuación del tratamiento. La información del estudio de 3 meses se presenta en la Tabla 2.

Tabla 2. Resumen de las reacciones adversas en el estudio 192024-049 en ≥1% de los pacientes del grupo de tratamiento Tripligan® (información de 3 meses)

Clasificación por sistema de órganos	Tripligan® N=121
<b>Desórdenes oculares</b>	
Hiperemia conjuntival	20 (16.5%)
Sequedad ocular	6 (5.0%)
Conjuntivitis	5 (4.1%)
Foliculos conjuntivales	4 (3.3%)
Incremento de lagrimeo	4 (3.3%)
Dolor ocular	4 (3.3%)
Crecimiento de pestañas	3 (2.5%)
Papilas conjuntivales	2 (1.7%)
Conjuntivitis alérgica	2 (1.7%)
Irritación ocular	2 (1.7%)
Prurito ocular	2 (1.7%)
Meibomianitis	2 (1.7%)
<b>Desórdenes del tejido cutáneo y subcutáneo</b>	

Acta No. 26 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Hiperpigmentación de la piel	3 (2.5%)
Desórdenes del sistema nervioso	
Dolor de cabeza	4 (3.3%)

Tabla 2. Resumen de las reacciones adversas del estudio 192024-049 en <1% de los pacientes en el grupo de tratamiento de Tripligan® (información de 3 meses)

Clasificación por sistema de órganos	Tripligan® N=121
Desórdenes oculares	
Irritación palpebral	1 (0.8%)
Prurito palpebral	1 (0.8%)
Visión borrosa	1 (0.8%)

Estudio clínico 192024-063: Estudio clínico pivotal con Tripligan®, la mayoría de reacciones adversas fueron de naturaleza ocular, y no de una severidad que requiriera discontinuación del tratamiento. La información del estudio de 3 meses se presenta en la Tabla 3.

Tabla 3

Clasificación por sistema de órganos	Tripligan® N=93	COMBIGAN® N=98
Desórdenes oculares		
Hiperemia conjuntival	22 (23.7%)	4 (4.1%)
Irritación ocular	13 (14.0%)	4 (4.1%)
Sequedad ocular	10 (10.8%)	2 (2.0%)
Prurito ocular	6 (6.5%)	2 (2.0%)
Conjuntivitis alérgica	4 (4.3%)	1 (1.0%)
Conjuntivitis	3 (3.2%)	0 (0.0%)
Prurito palpebral	2 (2.2%)	0 (0.0%)
Meibomianitis	2 (2.2%)	0 (0.0%)
Queratitis punctata	1 (1.1%)	4 (4.1%)
Desórdenes del tejido cutáneo y subcutáneo		
Hiperpigmentación de la piel	3 (3.2%)	0 (0.0%)
Desórdenes del sistema nervioso		
Somnolencia	5 (5.4%)	8 (8.2%)
Mareo	2 (2.2%)	1 (1.0%)
Dolor de cabeza	2 (2.2%)	1 (1.0%)
General		
Astenia	2 (2.2%)	1 (1.0%)

Estudio clínico 192024-062: En el estudio clínico pivotal 192024-062 con Tripligan®, la mayoría de las reacciones adversas fueron de naturaleza ocular y no tuvieron una gravedad que requiriera la interrupción del tratamiento. Los datos del estudio de 3 meses se presentan en la Tabla 4.

Tabla 4 Resumen de reacciones adversas en el estudio 192024-062 en > 2% de los pacientes en cualquier grupo de tratamiento (datos a 3 meses).

Clasificación por sistema de órganos	Tripligan® N = 90 n (%)	COMBIGAN® N = 95 n (%)
Desordenes oculares		
Hiperemia conjuntival	46 (51.1)	22 (23.2)
Queratitis punteada	15 (16.7)	14 (14.7)
Prurito ocular	12 (13.3)	5 (5.3)



Blefaritis	11 (12.2)	5 (5.3)
Irritación ocular	9 (10.0)	3 (3.2)
Eritema del párpado	9 (10.0)	6 (6.3)
Foliculos conjuntivales	7 (7.8)	10 (10.5)
Meibomianitis	5 (5.6)	5 (5.3)
Alergia ocular	5 (5.6)	2 (2.1)
Pigmentación blefaral	4 (4.4)	1 (1.1)
Sequedad ocular	3 (3.3)	1 (1.1)
sensación de cuerpo extraño	3 (3.3)	1 (1.1)
Malestar ocular	3 (3.3)	0 (0.0)
Aumento de lagrimeo	2 (2.2)	2 (2.1)
Conjuntivitis	2 (2.2)	1 (1.1)
Edema palpebral	2 (2.2)	1 (1.1)
Dolor ocular	2 (2.2)	0 (0.0)
Desórdenes del sistema nervioso		
Somnolencia	4 (4.4)	2 (2.1)
Desórdenes de la piel y del tejido subcutáneo		
Hipertriosis	3 (3.3)	1 (1.1)
Hiperpigmentación de la piel	2 (2.2)	1 (1.1)

Los datos del estudio a 12 meses se presentan en la Tabla 5.

Tabla 5. Resumen de reacciones adversas en el estudio 192024-062 en > 2% de los pacientes en cualquier grupo de tratamiento (datos a 12 meses)

Clasificación por sistema de órganos	Tripligan® N = 90 n (%)	COMBIGAN® N = 95 n (%)
<b>Desordenes oculares</b>		
Hiperemia conjuntival	54 (60.0)	28 (29.5)
Queratitis punteada	25 (27.8)	19 (20.0)
Blefaritis	15 (16.7)	12 (12.6)
Prurito ocular	12 (13.3)	7 (7.4)
Irritación ocular	11 (12.2)	3 (3.2)
Meibomianitis	10 (11.1)	8 (8.4)
Eritema del párpado	9 (10.0)	7 (7.4)
Foliculos conjuntivales	7 (7.8)	15 (15.8)
Alergia ocular	6 (6.7)	5 (5.3)
Pigmentación blefaral	6 (6.7)	1 (1.1)
Sequedad ocular	3 (3.3)	3 (3.2)
Conjuntivitis	3 (3.3)	2 (2.1)
Aumento de lagrimeo	3 (3.3)	2 (2.1)
sensación de cuerpo extraño	3 (3.3)	1 (1.1)
Malestar ocular	3 (3.3)	0 (0.0)
Dolor ocular	3 (3.3)	0 (0.0)
Edema palpebral	2 (2.2)	3 (3.2)
Crecimiento de las pestañas	2 (2.2)	1 (1.1)
<b>Desórdenes del sistema nervioso</b>		
Somnolencia	4 (4.4)	2 (2.1)
<b>Desórdenes de la piel y del tejido subcutáneo</b>		
Hipertriosis	5 (5.6)	2 (2.1)
Hiperpigmentación de la piel	2 (2.2)	1 (1.1)

#### Reacciones adversas adicionales

Acta No. 26 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las reacciones adversas adicionales enlistadas a continuación han sido reportadas con los ingredientes activos bimatoprost, brimonidina y timolol y por lo tanto pueden ocurrir potencialmente con Tripligan®.

#### **Solución oftálmica de bimatoprost**

**Desórdenes oculares:** Astenopenia, blefaritis, pigmentación blefaral, edema conjuntival, surco profundo del párpado (enofthalmos), eritema del párpado, eritema (periorbital), secreción ocular, coloración de pestañas (oscurecimiento), edema palpebral, prurito palpebral\*, sensación de cuerpo extraño, pigmentación incrementada del iris, iritis, edema macular, ardor ocular, fotofobia, queratitis punteada, visión borrosa\* , empeoramiento de la agudeza visual, hinchazón ocular, cambios periorbitarios y de los párpados, incluida la profundización del surco del párpado

**Desórdenes gastrointestinales:** Nausea

**Desórdenes generales y condiciones del sitio de administración:** irritación del sitio de instilación

**Desórdenes del sistema nervioso:** mareos

**Desórdenes respiratorios, torácicos y mediastínicos:** asma, exacerbación del asma, disnea.

**Desórdenes cutáneos y subcutáneos:** crecimiento anormal de la piel, hirsutismo, hipertrichosis, decoloración de la piel.

**Desórdenes vasculares:** hipertensión

\* reacciones con una tasa de incidencia < 1%.

#### **Solución oftálmica de brimonidina**

**Desórdenes oculares:** visión anormal, blefaritis, sensación de ardor en el ojo, palidez conjuntival, edema conjuntival, secreción conjuntival/ocular, foliculosis conjuntival, tinción/erosión corneal, epifora, iridociclitis (uveítis anterior), iritis, miosis, escozor, eritema palpebral, edema palpebral, conjuntivitis folicular, sensación de cuerpo extraño, reacciones alérgicas oculares (incluyendo blefaritis alérgica, blefaroconjuntivitis, reacción alérgica (ocular), conjuntivitis folicular), hiperemia ocular, fotofobia, queratitis superficial punteada, empeoramiento de la agudeza visual, disturbios visuales, visión borrosa\*.

**Desórdenes cardíacos:** palpitaciones, arritmias (incluyendo bradicardia o taquicardia)

**Desórdenes gastrointestinales:** síntomas gastrointestinales, sequedad oral

**Desórdenes generales y condiciones del sitio de administración:** astenia, mareos, fatiga/somnolencia.

**Desórdenes del sistema inmune:** reacción alérgica, hipersensibilidad, reacción cutánea (incluyendo eritema, edema facial, prurito, erupción y vasodilatación).

**Infecciones e infestaciones:** rinitis

**Desórdenes del sistema nervioso:** gusto anormal, somnolencia

**Desórdenes psiquiátricos:** depresión

**Desórdenes respiratorios, torácicos y mediastínicos:** sequedad nasal, síntomas del sistema respiratorio superior.

**Desórdenes vasculares:** hipotensión, síncope

#### **Solución oftálmica de timolol**

**Desórdenes oculares:** blefaritis, visión borrosa, desprendimiento coroidal después de cirugía de filtración, erosión corneal, edema macular cistoide, disminución de la sensibilidad corneal, diplopía, secreción ocular, pseudopemfigoide, ptosis, cambios de refracción, signos y síntomas de la irritación ocular incluyendo conjuntivitis, y queratitis.



**Desórdenes cardíacos:** arritmia, bloqueo auriculoventricular, bradicardia, paro cardíaco, falla cardíaca, dolor de pecho, insuficiencia cardíaca congestiva, edema, bloqueo cardíaco, palpitaciones, edema pulmonar, empeoramiento de la angina de pecho.

**Desórdenes del oído y del laberinto:** tinnitus

**Desórdenes gastrointestinales:** dolor abdominal, anorexia, diarrea, sequedad oral, disgeusia, dispepsia, náusea, vómito.

**Desórdenes generales y condiciones del sitio de administración:** astenia, fatiga

**Desórdenes del sistema inmune:** reacciones alérgicas sistémicas incluyendo anafilaxis, angioedema, erupción generalizado y localizado, prurito, urticaria, lupus eritematoso sistémico.

**Desórdenes de metabolismo y nutrición:** hipoglicemia

**Desórdenes del tejido muscular esquelético y conectivo:** mialgia

**Desórdenes del sistema nervioso:** Isquemia cerebral, accidente cerebrovascular, mareo, incremento de signos y síntomas de miastenia gravis, parestesia, síncope.

**Desórdenes psiquiátricos:** cambios de conducta y disturbios psíquicos incluyendo ansiedad, confusión, depresión, desorientación, alucinaciones, insomnio, nerviosismo, pérdida de la memoria, somnolencia y pesadillas.

**Desórdenes del sistema reproductivo y mamario:** Disminución de la libido, enfermedad Peyronie, fibrosis retroperitoneal, disfunción sexual.

**Desórdenes respiratorios, torácicos y mediastínicos:** broncoespasmo (predominantemente en pacientes con una enfermedad bronco espástica pre existente), tos, disnea, congestión nasal, insuficiencia respiratoria, infección en vías respiratorias superiores.

**Desórdenes cutáneos y subcutáneos:** alopecia, exacerbación de psoriasis, erupción psoriasiforme, erupción cutánea.

**Desórdenes vasculares:** claudicación, manos y pies fríos, hipotensión, fenómeno de Raynaud.

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto versión CCDS v3.0 de febrero 2019.

Así mismo, la Sala aclara que con relación a la solicitud del interesado de modificación de vía de administración, está corresponde con una ampliación de la descripción de la vía de administración.

### 3.1.12 Inclusión / Exclusión de medicamentos vitales

#### 3.1.12.1 BACILLUS CALMETTE GUERIN

Radicado: 20191026582 / 20191135686

Fecha: 14/02/2019- 17/07/2019

Interesado: Silcov S.A.S

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la comisión Revisora dar respuesta a los siguientes puntos:

- “Dar respuesta al derecho de petición con radicado No. 20191026582 del 14 de febrero de 2019”, por cuanto que, si bien en Acta 08 de 2019 SEM numeral 3.1.12.2 la Comisión Revisora de la Sala Especializada de Medicamentos se refirió al producto “Bacillus Calmette Guerin”, el contenido del concepto no lo asimila como una respuesta a la pretensión expuesta en el documento radicado, dado que a la fecha no se ha dado respuesta bajo los “parámetros jurisprudenciales”

El interesado adiciona a la pretensión principal del documento con radicado No. 20191026582, lo siguiente:

Acta No. 26 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Corregir el Acta 01 de 2019 por demostrarse suficientemente que el medicamento no se encontraba en ese momento en desabastecimiento
- Que en consecuencia, el Acta 08 de 2019 a su vez sea corregida, por cuanto que es soporte del Acta 01 de 2019, por disentir sobre la persistencia del estado de desabastecimiento.

**PRECONCEPTO: Una vez revisada la información allegada la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora (SEM) precisa:**

- La Comisión Revisora fue creada mediante el Decreto Ley 981 de 1975 y constituida por el Ministerio de Salud mediante Resolución 11817 del 20 de septiembre de 1991, como órgano consultor.
- Con la Ley 100 de 1993 se crea el Invima y se expide el Decreto 1290 de 1994 "Por el cual se precisan las funciones del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos -INVIMA y se establece su organización básica", en el cual se señaló que la comisión revisora sería un órgano consultor del INVIMA, normatividad posteriormente derogada con la entrada en vigencia del Decreto 2078 de 2012 "Por el cual se establece la estructura del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA y se determinan las funciones de sus dependencias" que mantiene esta naturaleza según los términos del artículo 29, así: "Artículo 29o. Otros órganos de asesoría y coordinación del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA. La Comisión de Personal, el Comité de Coordinación del Sistema de Control Interno, la Comisión Revisora y demás órganos de asesoría y coordinación que se organicen e integren, cumplirán sus funciones de conformidad con las disposiciones legales y reglamentarias sobre la materia".
- La Comisión Revisora es un órgano de asesoría y coordinación del INVIMA, encargada de estudiar y conceptuar acerca de los aspectos científicos y tecnológicos de los productos de que trata el artículo 245 de la Ley 100 de 1993, e igualmente facultada para brindar asesoría al Ministerio de Salud y Protección Social, cuando éste lo requiera y cuyo funcionamiento se enmarca bajo los aspectos operativos establecidos en el reglamento interno previsto en la Resolución 2017030958 de 2017. Sin embargo, cuando las salas cumplen funciones propias otorgadas por normas especiales, el concepto de la Sala Especializada será obligatorio o la solicitud previa del mismo es de carácter imperativo, como ocurre con el Decreto 481 de 2004
- El Acuerdo 003 de 2017 por el cual se establece la composición y funciones de la Comisión Revisora del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA en su artículo 22 establece que de las sesiones de las Salas se levantarán las correspondientes actas, en las cuales se consignaran los conceptos y/o recomendaciones y las razones técnicas y científicas en que se fundamentan y apoyan
- El Invima dio respuesta inicial al radicado 20191026582, mediante oficio con radicado saliente número 20191135686 del 18/07/2019 donde se le informó que su solicitud fue estudiada de manera preliminar su petición y dado que el punto relacionado en su escrito se refiere a la exclusión del Listado de Medicamentos Vitales no Disponibles, se requería concepto de la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora por las competencias establecidas en el Decreto 481 de 2004, haciendo necesario suspender los términos legales de

Acta No. 26 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





conformidad con la normatividad vigente, para emitir respuesta de fondo en la medida que el tema será tratado en las sesiones presenciales

- Teniendo en cuenta el marco de las competencias de la Sala Especializada contenidas en el acuerdo 003/2017 y 002/2019, la sala es la encargada de emitir conceptos técnicos sobre la inclusiones y la exclusiones de medicamentos del Listado de medicamentos vitales no disponibles; por tal motivo las respuestas emitidas sobre el tema que se expresan en los conceptos de las actas las cuales son de público conocimiento en nuestro sitio web, son respuestas de fondo de los derechos de petición dirigidos a las Salas Especializadas de Medicamentos de la Comisión revisora
- Para el análisis de la exclusión del medicamento de la referencia se revisará el análisis conjunto del Invima y del Ministerio de Salud y Protección Social del estado de abastecimiento y de los resultados de la medida tomada para mitigar la discontinuidad en la disponibilidad reportada por los usuarios.

### 3.1.12.2. ANFOTERICINA B LIPOSOMAL

Radicado: 20191168650 / 20191169173 / 20191169184  
Fecha: 30/08/2019  
Interesado: ARISTIZÁBAL & JIMÉNEZ ABOGADOS

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la exclusión del medicamento Anfotericina B Liposomal del listado de medicamentos vitales no disponibles (LMVND), afirman que cuentan con las unidades necesarias para cubrir demanda del país.

**PRECONCEPTO:** La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, SEM ha revisado la información allegada por el interesado y la disponible en el Invima teniendo en cuenta:

1. Que el Acuerdo 003 de 2017 por el cual se establece la composición y funciones de la Comisión Revisora del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA que en el artículo 17 dentro de las funciones de la Sala Especializada de Medicamentos, estipula en su numeral 17.4 emitir concepto técnico para la inclusión de un medicamento al listado de medicamentos vitales no disponibles, de acuerdo con las disposiciones sanitarias
2. El Decreto 481/2004 que en su artículo 3 estipula que “La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora del Invima, con base en los criterios definidos en el presente decreto y en la información disponible en el Invima, establecerá y actualizará en forma permanente el listado de los medicamentos vitales no disponibles. En todo caso los medicamentos vitales no disponibles que hagan parte del listado deberán estar incluidos en normas farmacológicas”
3. El Decreto 2498 de 2018 determino la permanencia del reglamento técnico en materia de medicamentos vitales no disponibles en el país, especifica entre sus consideraciones que “en cumplimiento de la precitada norma, se efectuó la revisión del reglamento técnico contenido en el Decreto 481 de 2004, que dicta normas tendientes a incentivar la oferta de medicamentos vitales no disponibles en el país, y regula los procesos, requisitos e incentivos para la investigación, desarrollo, producción, importación y comercialización de bienes esenciales, como son los medicamentos vitales no disponibles” y “Que tales requisitos sanitarios son exigibles a los fabricantes, importadores y comercializadores

Acta No. 26 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



para que garanticen la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos vitales no disponibles en el país”

4. A partir del 01 de Mayo de 2018, la notificación y gestión de las alertas de desabastecimiento de medicamentos se trasladó al Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima. En la gestión de la alerta de desabastecimiento de Anfotericina B se evidenció:

- La información que proporciona el Sistema de Información de Precios de Medicamentos (*SISMED*) permitió identificar los titulares que no comercializaron el medicamento en el último año y las tendencias en los promedios de ventas de los titulares de los diferentes tipos de anfotericina B
- Dos de los tres titulares que manejaron el 100% de las ventas según *SISMED* año 2018, cursan con eventos en la producción que afectan la disponibilidad del medicamento Anfotericina B Liposomal
- No disponibilidad de registros sanitarios vigentes o en renovación de Anfotericina B convencional, lo que genera una sobredemanda de las otros tipos de Anfotericina B.
- Los registros sanitarios de Anfotericina B no liposomales no tienen autorizada la indicación de Leishmaniasis visceral
- Los datos de la ventanilla única de comercio exterior, VUCE, corresponden a intenciones de importación y no se traducen en disponibilidad en el país para resolver las necesidades del país en forma inmediata
- El balance de la información indicó el alto riesgo de desabastecimiento del medicamento, estableciendo la necesidad de un mecanismo que a corto plazo abasteciera al país del medicamento, como la inclusión temporal del medicamento en el Listado de Medicamentos Vitales No Disponibles. [Decreto 481/2004 “(...) habiéndose comercializado las cantidades no sean suficientes para atender las necesidades”]

5. El medicamento Anfotericina B Liposomal cuenta con evaluación farmacológica aprobada para las siguientes indicaciones

“Indicado como medicamento alternativo a la Anfotericina convencional en situaciones donde la toxicidad, particularmente renal impide el uso de la convencional:

- El tratamiento de infecciones micóticas sistémicas y/o profundas.
- El tratamiento empírico en fiebre de origen desconocido (FOD) en pacientes neutropénicos (fiebre persistente, que no responde a un mínimo de 96 horas de tratamiento antibiótico) y que se sospeche infección micótica.
- La terapia de la leishmaniasis visceral”

6. Sobre la disponibilidad actual de Anfotericina B de Administración parenteral en el país:

- De acuerdo con la información disponible en el Invima (CUM 01 de octubre de 2019) persisten las condiciones de que no se cuenta con registros sanitarios vigentes o en renovación de Anfotericina B convencional y que los registros sanitarios de Anfotericina B no liposomales no incluyen la indicación de Leishmaniasis visceral

Acta No. 26 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Las cantidades reportadas como importadas y disponibles por el interesado de la referencia y las empresas que aplicaron al mecanismo de medicamento vital no disponible, pueden satisfacer la demanda del país.

Por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, SEM, excluye el medicamento que se lista a continuación

ANFOTERICINA B LIPOSOMAL	Polvo para reconstituir a suspensión inyectable	1,7 mg/1mL
ANFOTERICINA B LIPOSOMAL	Polvo liofilizado para solución para infusión	2,5 mg/1mL
ANFOTERICINA B LIPOSOMAL	Polvo liofilizado para solución para infusión	1,7 mg/1mL
ANFOTERICINA B LIPOSOMAL	Suspensión inyectable	1mg/1mL

Se recuerda que de acuerdo con el Decreto 843 de 2016 la obligatoriedad de los titulares de reportar en forma inmediata al INVIMA: “(...) Cuando los titulares e importadores de medicamentos, autorizados mediante registros sanitarios, dejen de comercializar temporal o definitivamente los productos en el país, deberán informar de manera inmediata al INVIMA (...) Para el reporte cuentan con el módulo traza en la siguiente ruta: <http://www.invima.gov.co> > consultas y servicios en línea > Invima a un clic.

Deben tener en cuenta lo estipulado en la circular 1000-007-19 que encuentran en [www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co) > normatividad > Normatividad interna > circulares > circulares internas > Medicamentos síntesis química y biológicos. En el caso de los importadores de medicamentos como vitales no disponibles, deben reportar el destino final de los remanentes a la Dirección de Operaciones Sanitarias.

### 3.1.12.3. DIAZOXIDO SUSPENSIÓN X 50 MG/ML

Radicado: 20191170582  
Fecha: 03/09/2019  
Interesado: Vesalius Pharma

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la exclusión del Diazoxido suspensión x 50 mg/mL del listado de medicamentos vitales no disponibles (LMVND), refieren que ya cuentan con registro sanitario y las unidades necesarias para cubrir demanda del país.

**PRECONCEPTO:** La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, SEM ha revisado la información allegada por el interesado y la disponible en el Invima teniendo en cuenta:

1. Que el Acuerdo 003 de 2017 por el cual se establece la composición y funciones de la Comisión Revisora del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA que en el artículo 17 dentro de las funciones de la Sala Especializada de Medicamentos, estipula en su numeral 17.4 emitir concepto técnico para la inclusión de un medicamento al listado de medicamentos vitales no disponibles, de acuerdo con las disposiciones sanitarias

Acta No. 26 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



2. El Decreto 481/2004 que en su artículo 3 estipula que “La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora del Invima, con base en los criterios definidos en el presente decreto y en la información disponible en el Invima, establecerá y actualizará en forma permanente el listado de los medicamentos vitales no disponibles. En todo caso los medicamentos vitales no disponibles que hagan parte del listado deberán estar incluidos en normas farmacológicas”
3. El Decreto 2498 de 2018 determino la permanencia del reglamento técnico en materia de medicamentos vitales no disponibles en el país, especifica entre sus consideraciones que “en cumplimiento de la precitada norma, se efectuó la revisión del reglamento técnico contenido en el Decreto 481 de 2004, que dicta normas tendientes a incentivar la oferta de medicamentos vitales no disponibles en el país, y regula los procesos, requisitos e incentivos para la investigación, desarrollo, producción, importación y comercialización de bienes esenciales, como son los medicamentos vitales no disponibles” y “Que tales requisitos sanitarios son exigibles a los fabricantes, importadores y comercializadores para que garanticen la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos vitales no disponibles en el país”
4. El medicamento Diazoxido suspensión x 50 mg/mL cuenta con registro sanitario aprobado para las siguientes indicaciones

Para el tratamiento de la hipoglicemia causada por el hiperinsulinismo asociado con las siguientes condiciones: adultos: adenoma o carcinoma inoperable de células de los islotes de Langerhans o malignidad extrapancreática. Infantes y niños: sensibilidad a la leucina, hiperplasia de células de los islotes de Langerhans, nesidioblastosis, malignidad extrapancreática, adenoma de las células de los islotes de Langerhans o adenomatosis. Puede ser usado de modo preoperatorio como una medida temporal y, de modo postoperatorio, si la hipoglicemia persiste. Deberá ser usado solo después de diagnosticarse hipoglicemia debida a una de las condiciones mencionadas anteriormente. Cuando otro tratamiento médico específico o el manejo quirúrgico no ha sido exitoso o no es viable, debe considerarse el tratamiento con diazoxido.

5. Sobre la disponibilidad actual de Diazoxido suspensión x 50 mg/mL en el país:

- De acuerdo con la información disponible en el Invima cuenta con registro sanitario vigente
- Las cantidades reportadas por el titular y las identificadas como autorizadas bajo el mecanismo de medicamento vital no disponible pueden satisfacer la demanda del país.

Por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, SEM, excluye el medicamento que se lista a continuación del Listado de Medicamentos Vitales No Disponibles

**DIAZÓXIDO USP                      Suspensión oral      50 mg /1mL**

Se recuerda que de acuerdo con el Decreto 843 de 2016 la obligatoriedad de los titulares de reportar en forma inmediata al INVIMA: “(...) Cuando los titulares e importadores de medicamentos, autorizados mediante registros sanitarios, dejen de comercializar temporal o definitivamente los productos en el país, deberán informar de manera inmediata al INVIMA (...) Para el reporte cuentan con el módulo traza en la siguiente ruta: <http://www.invima.gov.co> > consultas y servicios en línea > Invima a un

Acta No. 26 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



clic. Deben tener en cuenta lo estipulado en la circular 1000-007-19 que encuentran en [www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co) > normatividad > Normatividad interna > circulares > circulares internas > Medicamentos síntesis química y biológicos. En el caso de los importadores de medicamentos como vitales no disponibles, deben reportar el destino final de los remanentes a la Dirección de Operaciones Sanitarias.

### 3.1.12.4. PENTOSAN POLISULFATO, CÁPSULA X 100 MG/1U

Radicado: 20191176119

Fecha: 10/09/2019

Interesado: Laboratorio Franco Colombiano – Lafrancol S.A.S

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la exclusión del medicamento Pentosan polisulfato capsulas x 100 mg del listado de medicamentos vitales no disponibles (LMVND), refieren que ya cuentan con registro sanitario y con disponibilidad para cubrir demanda del país.

**PRECONCEPTO:** La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, SEM ha revisado la información allegada por el interesado y la disponible en el Invima teniendo en cuenta:

1. Que el Acuerdo 003 de 2017 por el cual se establece la composición y funciones de la Comisión Revisora del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA que en el artículo 17 dentro de las funciones de la Sala Especializada de Medicamentos, estipula en su numeral 17.4 emitir concepto técnico para la inclusión de un medicamento al listado de medicamentos vitales no disponibles, de acuerdo con las disposiciones sanitarias
2. El Decreto 481/2004 que en su artículo 3 estipula que “La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora del Invima, con base en los criterios definidos en el presente decreto y en la información disponible en el Invima, establecerá y actualizará en forma permanente el listado de los medicamentos vitales no disponibles. En todo caso los medicamentos vitales no disponibles que hagan parte del listado deberán estar incluidos en normas farmacológicas”
3. El Decreto 2498 de 2018 determino la permanencia del reglamento técnico en materia de medicamentos vitales no disponibles en el país, especifica entre sus consideraciones que “en cumplimiento de la precitada norma, se efectuó la revisión del reglamento técnico contenido en el Decreto 481 de 2004, que dicta normas tendientes a incentivar la oferta de medicamentos vitales no disponibles en el país, y regula los procesos, requisitos e incentivos para la investigación, desarrollo, producción, importación y comercialización de bienes esenciales, como son los medicamentos vitales no disponibles” y “Que tales requisitos sanitarios son exigibles a los fabricantes, importadores y comercializadores para que garanticen la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos vitales no disponibles en el país”
4. El medicamento Pentosan polisulfato capsulas x 100 mg cuenta con registro sanitario vigente con las siguientes indicaciones aprobadas:

Está indicado para el alivio del dolor de la vejiga o la incomodidad asociada con la cistitis intersticial

5. Sobre la disponibilidad actual de Pentosan polisulfato capsulas x 100 mg en el país:

Acta No. 26 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- De acuerdo con la información disponible en el Invima cuenta con registro sanitario vigente
- Las cantidades reportadas por el titular pueden satisfacer la demanda del país.

Por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, SEM, excluye el medicamento que se lista a continuación del Listado de Medicamentos Vitales No Disponibles

**PENTOSAN POLISULFATO**

**Cápsula**

**100 mg/1U**

Se recuerda que de acuerdo con el Decreto 843 de 2016 la obligatoriedad de los titulares de reportar en forma inmediata al INVIMA: “(...) Cuando los titulares e importadores de medicamentos, autorizados mediante registros sanitarios, dejen de comercializar temporal o definitivamente los productos en el país, deberán informar de manera inmediata al INVIMA (...) En el caso de los importadores de medicamentos como vitales no disponibles, deben reportar el destino final de los remanentes a la Dirección de Operaciones Sanitarias.

Se recuerda que de acuerdo con el Decreto 843 de 2016 la obligatoriedad de los titulares de reportar en forma inmediata al INVIMA: “(...) Cuando los titulares e importadores de medicamentos, autorizados mediante registros sanitarios, dejen de comercializar temporal o definitivamente los productos en el país, deberán informar de manera inmediata al INVIMA (...) Para el reporte cuentan con el módulo traza en la siguiente ruta: <http://www.invima.gov.co> > consultas y servicios en línea > Invima a un clic. Deben tener en cuenta lo estipulado en la circular 1000-007-19 que encuentran en [www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co) > normatividad > Normatividad interna > circulares > circulares internas > Medicamentos síntesis química y biológicos. En el caso de los importadores de medicamentos como vitales no disponibles, deben reportar el destino final de los remanentes a la Dirección de Operaciones Sanitarias.

**3.1.12.5. TRIENTINA TETRAHIDROCLORURO EQUIVALENTE A 150 MG DE TRIENTINA BASE (TABLETAS)**

Radicado: 20191176318  
Fecha: 10/09/2019  
Interesado: Valentech Pharma

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la inclusión del medicamento Trientina tetrahydrochloruro equivalente a 150 mg de trientina base (tabletas) en normas farmacológicas y en el listado de medicamentos vitales no disponibles (LMVND).

- Describen que el medicamento Trientina Clorhidrato x 250 mg en cápsulas en el acta 22 de 2016 cuenta con aprobación de la evaluación farmacológica, por tanto el medicamento Trientina clorhidrato capsulas x 250 mg se encuentran incluidas en normas farmacológicas
- El interesado afirma que la trientina tetrahydrochloruro corresponde a la misma molécula base de trientina clorhidrato, donde la diferencia se encuentra en la sal adjuntando información de bioequivalencia y la ficha técnica de otra agencia sanitaria. Adicionalmente manifiestan que el mecanismo de acción se debe a la capacidad de la trientina de formar complejos de cobre y la actividad farmacológica depende de la trientina base

Acta No. 26 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Sobre el medicamento propuesto, Trientina x 150 mg en tabletas el interesado considera que se encuentra dentro de los intervalos de dosificación soportados dentro de la evaluación farmacológica
- Citan que la SEMNIMB en el numeral realizó una aclaración: 3.3.7.ACLARACIÓN NORMAS FARMACOLÓGICAS  
El Grupo de Apoyo a Salas de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclarar si son equivalentes las inclusiones en el Manual de Normas Farmacológicas para las formas farmacéuticas tableta, gragea, tableta recubierta y cápsula dura que no modifiquen su liberación, en los productos sometidos a renovación.  
CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclara que la inclusión en el Manual de Normas Farmacológicas de las formas farmacéuticas tableta, gragea, tableta recubierta y cápsula dura son equivalentes siempre y cuando estas no modifiquen la liberación del o los principio(s) activos contenidos en estas y en las concentraciones previamente aprobadas  
Adicionalmente la Sala considera que el polvo para reconstituir a solución o suspensión inyectable es equivalente con las formas farmacéuticas solución o suspensión inyectable, manteniendo la misma concentración
- Describen que la forma farmacéutica tableta propuesta, permite fraccionamiento para dosificación en niños a diferencia de la cápsula actualmente incluida en el LMVND
- Finalmente describen que la Trientina clorhidrato capsulas requiere almacenamiento en condiciones de refrigeración y cadena de frío, mientras la Trientina tetrahidrocloruro es estable en condiciones de zona climática IV, por lo tanto contaría con demostración de eficacia y seguridad para ser incluido en normas farmacológicas y en el LMVND.

**PRECONCEPTO:** la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de concepto de inclusión en el Listado de Medicamentos Vitales No disponibles, hasta que se realice el análisis y se aclare si la Trientina clorhidrato capsulas x 250 mg y la Trientina tetrahidrocloruro tabletas x 150 mg son el mismo producto.

### 3.3. CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS

#### 3.3.1. ACIDO VALPROICO 500 MG

Expediente : 20116618  
Radicado : 20191089884  
Interesado : Tecnoquímicas S.A.

Solicitud: El Grupo de apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora concepto frente a la asignación del número de norma farmacológica al producto de la referencia, cuyo principio activo es ácido valpróico, concentración 500 mg, y forma farmacéutica tableta de liberación retardada.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

#### 3.3.2. ALCOHOL ETILICO + ALCOHOL ISOPROPILICO

Radicación : 20191095702  
Fecha : 22 /05 2019

Acta No. 26 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**Solicitud:** El Grupo de Apoyo de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora establecer si es pertinente aclarar la composición del producto de la referencia, dado que presenta confusión para la interpretación de los usuarios y no se encontró el Acta bajo la cual se le asignó Norma Farmacológica.

El usuario en la correspondencia menciona: “no es claro si los 100 mL son únicamente de la mezcla de 63g de Alcohol Etílico + XX mL de Alcohol Isopropílico para completar 100 mL de mezcla, o si son aceptados excipientes en la mezcla en Gel para poder completar “C.S.P 100mL”. Actualmente la Norma Farmacológica para este producto está así:

13.1.6. Antisépticos y desinfectantes

13.1.6.0.N10 Se aceptan:

ATC	PRINCIPIO ACTIVO	FORMA FARMACÉUTICA	CONCENTRACIÓN
D08AX08	ALCOHOL ETILICO + ALCOHOL ISOPROPILICO	GEL	63 g + C.S.P 100 mL

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

**3.3.3. DIENOGEST 2 MG + ESTRADIOL HEMIHDRATO 1.5 MG TABLETAS**

Radicado: 20191145456  
 Fecha: 30/07/2019  
 Interesado: Rubiela Pacanchique Vargas

**Solicitud:** El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora información respecto a los siguientes puntos:

1. Información correspondiente al título del o de los estudios clínicos que soportan la aprobación de la combinación de 2 mg de Dienogest y 1.5 mg de Estradiol Hemihidrato en tabletas.
2. Informar cual es la evidencia clínica que soporta la indicación como anticonceptivo para la combinación Estradiol Hemihidrato y Dienogest. Ahora bien, si la evidencia clínica de dicha indicación está sustentada en estudios clínicos con Estradiol Valerato y Dienogest. Informar si las dosis de Estradiol Valerato se consideran equivalentes a las del Estradiol Hemihidrato y cuál es la proporción de dichas equivalencias.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

**3.3.4. CITRATO DE POTASIO**

Radicado : 20191101565  
 Fecha : 29/05/2019  
 Interesado : Clara Inés Alvarez Giraldo

**Solicitud:** El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora información respecto a lo siguiente:

1. A la interesada le fue solicitado por el INVIMA estudios de BIOEQUIVALENCIA para el producto CITRATO DE POTASIO, lo cual no encuentra precedente dado que su producto

Acta No. 26 de 2019 SEM  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





presenta una diferencia en porcentaje de 6,05% de la concentración frente al producto de referencia o innovador (UROCIT-K). El interesado refiere la Resolución 1124 de 2016 numeral 7.3.2, contenido IFA del producto de referencia y el de interés debe ser más de 5%.

2. Aclaración de la Norma farmacológica 10.3.0.0 N10, acerca de si dicha Norma es para Citrato de Potasio monohidrato o anhidro. El interesado menciona que las etiquetas de su producto tienen 11 mEq K+, y que el innovador (UROCIT-K) tiene 10 mEq de K+. Por tal razón, pide sea aclarado si su producto se ajusta a la Norma farmacológica 10.3.0.0 N10:

- Producto del interesado: 1144 mg de Citrato de Potasio monohidrato equivalentes a 1080 mg de citrato de potasio anhidro
- Producto innovador: 1080 mg de Citrato de Potasio monohidrato.

Se reitera la importancia de aclarar qué grado de hidratación del citrato de potasio refiere la Norma farmacológica 10.3.0.0 N10 para determinar los mEq de ion potasio

3. Aclarar acerca de si existen dos entradas distintas (concentraciones distintas) para una misma Norma Farmacológica
4. Confirmar si efectivamente se requiere estudio de Bioequivalencia y/o Biodisponibilidad para el producto (liberación retardada), teniendo en cuenta que no tiene las mismas cantidades de ion potasio que el innovador.
5. Teniendo en cuenta que contamos con Registro Sanitario para el producto, ¿cuál es el paso a seguir para solicitar el trámite de renovación considerando la exigencia de estudios de Bioequivalencia?, ¿se debe reformular y solicitar nuevo registro sanitario?, ¿qué otra acción es procedente?

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

**3.3.5. MOLUTREX**

Radicado : 20191101565  
Fecha : 15/05/2019  
Interesado : Grupo de Registros Sanitarios

Solicitud: El Grupo de Registros Sanitarios solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar acerca de si el siguiente producto requiere o no registro sanitario:

PRODUCTO	INDICACIÓN DE USO	RADICADO	FECHA DE RADICADO
<b>MOLUTREX 5% (Hidroxido de potasio al 5%)</b>	Tratamiento del molusco contagioso en adultos y niños mayores de 2 años. Rostro y cuerpo, excepto mucosa y contorno de ojos.  <b>Marca:</b> ACM  Presentación Comercial: Frasco de 3ml con pincel con pelo corto y rígido y un aplicador fino.  <b>Composición:</b> 5% de hidróxido de potasio estabilizado (Ingrediente	20191090653	15 de mayo de 2019

Acta No. 26 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



PRODUCTO	INDICACIÓN DE USO	RADICADO	FECHA DE RADICADO
	<p>activo), con dos aplicadores: un pincel con pelo corto y rígido y un aplicador fino.</p> <p><b>Observaciones:</b> Solución para aplicación local cutánea, en frasco de 3ml con pincel con pelo corto y rígido y un aplicador fino.</p>		

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

### 3.3.6. NAPROXENO SÓDICO + CAFÉINA

Radicado : 20191130269  
 Fecha : 10/07/2019  
 Interesado : Aruna Asesores

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

1. Cual es la concentración aprobada de Naproxeno base dentro de la norma farmacológica 19.4.0.0.N40 para las asociaciones de naproxeno sódico + cafeína, dado que actualmente se relaciona:

M01AE02	NAPROXENO SODICO + CAFEINA	TABLETA	220 mg + 50 mg
---------	----------------------------	---------	----------------

Lo que indicaría una concentración ed naproxeno base de 200.8 mg / tableta. Sin embargo, revisando los conceptos emitidos por la Sala Especializada de Medicamentos, se encontró:

- Acta No. 40 de 2001, numeral 2.5.3.  
 Naproxeno 220 mg + cafeína 50 mg. Revisada la información allegada, la Comisión Revisora acepta la asociación propuesta
- Acta No. 11 de 2002, numeral 2.1.12.  
 Naproxeno 220 mg + cafeína 50 mg. La Comisión Revisora aclara que la condición de venta de la asociación naproxeno 220 mg + cafeína 50 mg es de venta sin fórmula médica.

Por lo que la cantidad de naproxeno sódico sería 202 mg / tableta. Teniendo en cuenta lo anterior, solicito aclarar cual es la cantidad de naproxeno sódico equivalente a naproxeno base para las siguientes asociaciones:

M01AE02	NAPROXENO SODICO + CAFEINA	TABLETA	220 mg + 50 mg
M01AE02	NAPROXENO SODICO + CAFEINA	TABLETA RECUBIERTA	550 mg + 65 mg



2. De igual manera, solicito aclarar cual es la norma farmacológica para:

M01AE02	NAPROXENO SODICO + CAFEINA	TABLETA RECUBIERTA	550 mg + 65 mg
---------	-------------------------------	-----------------------	----------------

Lo anterior dado que en las normas farmacológicas se relaciona dentro del numeral 19.4.0.0.N40, pero en el Acta No. 46 de 2009 numeral 2.1.2.10 indica la norma farmacológica: 19.4.0.0.N50.

3. Indicar si la información farmacológica referente a indicaciones, contraindicaciones, precauciones y advertencias relacionada en el Acta No. 46 de 2009 numeral 2.1.2.10, es aplicable para la combinación:

M01AE02	NAPROXENO SODICO + CAFEINA	TABLETA	220 mg + 50 mg
---------	-------------------------------	---------	----------------

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

**3.3.7. NIFETABS®**

Expediente : 20098885  
 Radicado : 2015122306 / 2016024973 / 20191121301  
 Fecha : 27/06/2016  
 Interesado : Laboratorios Expofarma S.A

Composición: Cada cápsula contiene 30mg de Nifedipino

Forma farmacéutica: Cápsulas de liberación prolongada

Indicaciones: Antianginoso, Antihipertensivo.

Contraindicaciones: Contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a este principio activo y shock cardiovascular.

No se administrará concomitantemente con Rifampicina ya que la inducción enzimática de la misma reduce los niveles plasmáticos de Nifedipino

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta a la revisión de oficio con resolución No. 2016017245, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de estudio de Biodisponibilidad de Nifedipino LP (Liberación Prolongada 30mg)

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

**3.3.8. COSMETICOS CAPILARES PARA LA CASPA Y LA SEBORREA**

Radicado : 20193008359  
 Fecha : 16/09/2019  
 Interesado : Dirección de Cosméticos, Aseo, Plaguicidas y Productos de Higiene Doméstica / Scandinavia Pharma Ltda

Acta No. 26 de 2019 SEM  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**Solicitud:** La Dirección de Cosméticos, Aseo, Plaguicidas y Productos de Higiene Doméstica solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclarar la categorización de los productos de la referencia. Para ello, se tienen los siguientes interrogantes:

1. ¿El uso del término “seborrea” es exclusivo para los productos categorizados como medicamentos?
2. De ser negativa la respuesta, ¿bajo que condiciones o contexto se permitiría su uso en productos cosméticos sin que se connotase una propiedad terapéutica?
3. Aquellos productos notificados como cosméticos y que proclaman tener una acción de mejora de la calidad del cuero cabelludo, incluso en condiciones de seborrea o controlar una condición de aumentos de la secreción de las glándulas sebáceas (seborrea), ¿por su composición, naturaleza y propósito corresponderían a medicamentos?

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto el interesado allego alcance mediante radicado No. 20191215099 del 31/10/2019.

### 3.3.9. RITONAVIR + LOPINAVIR 10 MG + 40 MG

Radicado : 20191113182  
Fecha : 14/06/2019  
Interesado : Aruna Asesores

**Solicitud:** El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora indicar si la norma farmacológica 4.1.3.0.N30, avala la combinación RITONAVIR + LOPINAVIR 10 mg + 40 mg, en la forma farmacéutica GRANULOS ORALES en sachet. Lo anterior, dado que, revisando la actual norma farmacológica se encontró:

J05AR10	RITONAVIR + LOPINAVIR	PELLETS EN CAPSULAS ORALES	10mg + 40mg
---------	-----------------------	----------------------------	-------------

De igual manera, el interesado solicita indicar si la información farmacológica relacionada en el Acta No. 09 de 2018, numeral 3.1.6.4, la cual fue conceptualizada para la forma farmacéutica pellets orales en cápsula, es aplicable para la forma farmacéutica GRANULOS ORALES en sachet.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

### 3.3.10. VALUDAR® CÁPSULAS DURAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA

Expediente : 20146674  
Radicado : 20181121582  
Fecha : 18/06/2018  
Interesado : Ricardo Dorado Hurtado

Composición:  
Cada cápsula de liberación prolongada contiene 0.4 mg de Tamsulosina



Forma farmacéutica: Cápsula de liberación prolongada

Indicaciones: Tratamiento de los síntomas funcionales de la hiperplasia prostática benigna.

Contraindicaciones y advertencias:

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al producto, historia de hipotensión ortostática, insuficiencia hepática grave.

Advertencias:

Antes de iniciar el tratamiento el paciente debe ser sometido a examen médico a fin de excluir la presencia de otras patologías que puedan originar los mismos síntomas que la hiperplasia prostática benigna. Antes del tratamiento y posteriormente a intervalos regulares debe procederse a la exploración por tacto rectal y en caso de necesidad a determinación del antígeno específico de la próstata.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, aclarar la siguiente información:

1. De acuerdo con las normas farmacológicas vigentes 2019 se solicitó mediante auto:
  - allegar nuevamente la fórmula cuantitativa del producto y la fórmula del lote estandarizado de producción corregidos, en el sentido de ajustar el principio activo a: “tamsulosina clorhidrato equivalente a tamsulosina 0.4 mg” y asimismo se debe ajustar la cantidad de principio activo como sal (tamsulosina clorhidrato). Lo anterior en cumplimiento de las normas farmacológicas vigentes.
  - allegar nuevamente los artes de material de empaque (plegadiza) corregidos, en el sentido de ajustar la composición a: “cada cápsula dura de liberación prolongada contiene: “tamsulosina clorhidrato equivalente a tamsulosina 0.4 mg”.

En la respuesta de auto el interesado manifiesta que no está de acuerdo con la corrección del principio activo a: tamsulosina clorhidrato equivalente a tamsulosina 0.4 mg, tal y como se establece en las normas farmacológicas 2019 (ver los argumentos del interesado en la ubicación en Se-suite 20181121582 - i21613734 folios 3 – 8). El soporte enviado por el usuario en la respuesta de auto se encuentra en Se-suite 20181121582-i21613734 folios 35 – 166.

2. Se aprobó información farmacológica en Acta No. 02 de 2014 numeral 3.4.10. (Contraindicaciones, advertencias y precauciones) para un producto con forma farmacéutica: tableta de liberación prolongada, la inquietud es, si esta información aplica para el producto Valudar® cápsulas duras de liberación prolongada.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

### 3.4. ACLARACIONES

#### 3.4.1. COMPLERA® TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20054501  
Radicado : 20191076607  
Fecha : 25/04/2019

Acta No. 26 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**Composición:**

Cada tableta contiene 200 mg de Emtricitabina + 300 mg de Tenofovir Disoproxil Fumarato equivalente a 245 mg de Disoproxilo de Tenofovir + 27.5 mg de Rilpivirina Clorhidrato equivalente a 25 mg de Rilpivirina

Forma farmacéutica: Tableta

**Solicitud:** El Grupo de Apoyo de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido mediante Acta No. 20 del 2019 SEM numeral 3.1.9.4., para el producto de la referencia en el sentido de:

- Aclarar la posología, en cuanto a la frase “La dosis recomendada de COMPLERA en pacientes adultos y pediátricos que pesan al menos 35 kg es una tableta que se toma por vía oral una vez al día con alimentos” ya que en la indicación se reporta para adultos .así mismo aclarar la pertinencia de las reacciones adversas debido a que contemplan uso pediátrico pudiendo generar confusión en el grupo etéreo recomendado.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

**3.4.2. MICARDIS® PLUS COMPRIMIDOS 80 MG / 25 MG**

Expediente : 19976402  
Radicado : 20181258057 / 20191145444  
Fecha : 30/07/2019  
Interesado : Boehringer Ingelheim S.A.

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

1. La corrección del Acta No. 06 de 2019 numeral 3.1.9.15 en el ítem de reacciones adversas ya que, al momento de diligenciar el formato “Formato para presentación y evaluación de modificaciones al registro sanitario para la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos”, se colocó erróneamente la solciitud de modificación de Advertencias y Precauciones en la sección “2.9 Modificación en Reacciones Adversas”. Para su verificación, anexamos nuevamente los folios del formato y la carta de solicitud, presentados en el radicado inicial No. 20181258057 del 14 de diciembre de 2018. Aclaremos que la carta de solicitud presentada específicamente requería la modificación de posología, contraindicaciones, precauciones y advertencias e interacciones.

De ahí que solicitamos la corrección de lo conceptuado en Acta No. 06 de 2019 numeral 3.1.9.15, ya que la información descrita allí como modificación de reacciones adversas en realidad corresponde a modificación de precauciones y advertencias.

2. Tener en cuenta que mediante Acta No. 07 de 2019 numeral 3.4.2, la Honorable Sala Especializada de Medicamentos conceptuó con el fin de hacer extensivo el concepto emitido en Acta No. 06 de 2019 numeral 3.1.9.15 para el producto MICARDIS® PLUS COMPRIMIDOS 80 MG / 25 MG. Por lo que, según la corrección solicitada en el punto anterior, sería necesario aclarar nuevamente el concepto del Acta No. 07 de 2019 numeral 3.4.2

Acta No. 26 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3. En consecuencia, solicitamos la corrección de la Resolución No. 2019029889 del 17 de Julio de 2019.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

### 3.4.3. MICARDIS® PLUS COMPRIMIDOS 80 MG / 12.5 MG

Expediente : 19928606  
Radicado : 20181258055 / 20191145451  
Fecha : 30/07/2019  
Interesado : Boehringer Ingelheim S.A.

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

1. La corrección del Acta No. 06 de 2019 numeral 3.1.9.15 en el ítem de reacciones adversas ya que, al momento de diligenciar el formato "Formato para presentación y evaluación de modificaciones al registro sanitario para la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos", se colocó erróneamente la solicitud de modificación de Advertencias y Precauciones en la sección "2.9 Modificación en Reacciones Adversas". Para su verificación, anexamos nuevamente los folios del formato y la carta de solicitud, presentados en el radicado inicial No. 20181258055 del 14 de diciembre de 2018. Aclaramos que la carta de solicitud presentada específicamente requería la modificación de posología, contraindicaciones, precauciones y advertencias e interacciones.

De ahí que solicitamos la corrección de lo conceptuado en Acta No. 06 de 2019 numeral 3.1.9.15, ya que la información descrita allí como modificación de reacciones adversas en realidad corresponde a modificación de precauciones y advertencias.

2. Tener en cuenta que mediante Acta No. 07 de 2019 numeral 3.4.2, la Honorable Sala Especializada de Medicamentos conceptuó con el fin de hacer extensivo el concepto emitido en Acta No. 06 de 2019 numeral 3.1.9.15 para el producto MICARDIS® PLUS COMPRIMIDOS 80 MG / 25 MG. Por lo que, según la corrección solicitada en el punto anterior, sería necesario aclarar nuevamente el concepto del Acta No. 07 de 2019 numeral 3.4.2
3. En consecuencia, solicitamos la corrección de la Resolución No. 2019017315 del 10 de Mayo de 2019

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

### 3.4.4. DOLOFF® 5-325 TABLETAS

Expediente : 20082896  
Radicado : 20191013418  
Fecha : 25/01/2019  
Interesado : Laboratorios Legrand S.A.

Acta No. 26 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**Solicitud:** El Grupo de Apoyo a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, ampliar el concepto emitido en Acta No. 11 de 2019 numeral 3.1.9.2, sobre las nuevas contraindicaciones.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

### 3.4.5. CLAVULIN JUNIOR 12H POLVO PARA RECONSTITUIR A SUSPENSION ORAL

Expediente : 224493  
Radicado : 20191032095 / 20191178450  
Fecha : 12/09/2019  
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.

**Solicitud:** El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclaración respecto al concepto del Acta No. 14 de 2019 numeral 3.1.9.2, por cuanto dicho concepto elimina la dosis para infecciones de vías respiratorias inferiores.

El interesado solicita se aclare o amplíe la información sobre el racional y los datos que motivaron el requerimiento de la Comisión Revisora de Medicamentos en referencia a la eliminación de infecciones de las vías respiratorias inferiores en la dosis de 25/3.6 a 45/6.4 mg/kg/día dividida en dos dosis.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

### 3.4.6. CLAVULIN 500 MG TABLETAS CLAVULIN SUSPENSION 250

Expediente : 32566 / 32820  
Radicado : 20191034426 / 20191034429 / 20191178447  
Fecha : 12/09/2019  
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.

**Solicitud:** El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclaración respecto al concepto del Acta No. 14 de 2019 numeral 3.1.9.4, por cuanto dicho concepto elimina la dosis para infecciones de vías respiratorias inferiores.

El interesado solicita se aclare o amplíe la información sobre el racional y los datos que motivaron el requerimiento de la Comisión Revisora de Medicamentos en referencia a la eliminación de infecciones de las vías respiratorias inferiores en la dosis de 25/3.6 a 45/6.4 mg/kg/día dividida en dos dosis.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

### 3.4.7. DOMIDE® 25 mg

Expediente : 20130202

Acta No. 26 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





Radicado : 2017097370 / 20181205389  
Fecha : 05/10/2018  
Interesado : Laboratorios Legrand S.A

Composición:  
Cada cápsula contiene 25 mg de Lenalidomida

Forma farmacéutica: Cápsula

Solicitud: La Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora ampliación del concepto del Acta 05 SEM de 2019, numeral 3.1.7.6., en el sentido de indicar si para el producto de la referencia aplica los requerimientos de seguridad incluidos en los productos con el mismo principio activo.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

### 3.4.8. LADEVINA® 25 mg

Expediente : 20115050  
Radicado : 20181051421 / 20181209496  
Fecha : 11/10/2018  
Interesado : Biotoscana Farma S.A.

Composición: Cada Cápsula dura contiene 25mg de Lenalidomida

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Solicitud: La Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora ampliación del concepto del Acta 35 SEM de 2018 SEM, numeral 3.1.7.6., en el sentido de indicar si para el producto de la referencia aplica los requerimientos de seguridad incluidos en los productos con el mismo principio activo.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

### 3.4.9. ZERODOL XR

Expediente : 20042307  
Radicado : 20191044104  
Fecha : 11/03/2019  
Interesado : IPCA Laboratories Limited

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la renovación del Registro sanitario del producto Zerodol CR tabletas, con base en el "Estudio de Eficacia y Seguridad" adjunto



**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

**3.4.10. CLORHIDRATO DE TRAMADOL + CAFEINA**

Radicado : 20191044505  
Fecha : 12/03/2019  
Interesado : Grünenthal Colombiana S.A

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora modificar el concepto del Acta No. 26 de 2018, numeral 3.1.13.8., en los ítems: indicaciones, contraindicaciones, precauciones y advertencias, dosificación y reacciones adversas.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

**3.4.11. CLORHIDRATO DE TRAMADOL + PARACETAMOL**

Radicado : 20191044505  
Fecha : 12/03/2019  
Interesado : Grunenthal - Hamid Mondol

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclarar el concepto del Acta No. 26 de 2018, numeral 3.1.13.8 respecto a:

- Acoger la aprobación emitida en el año 2016 (Acta No. 08 de 2016, numeral 3.11.5) por su despacho para la información de seguridad en contraindicaciones y advertencias.

***“CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que la información previamente aprobada para los productos de la referencia y debidamente justificada mediante radicado 15123061 se ajusta a lo solicitado al concepto emitido en la primera parte del Acta No. 01 de 2015 numeral 3.14.40 para el principio activo tramadol, por lo tanto recomienda dar por terminado el llamado a Revisión de Oficio para los productos de la referencia.”***

- Acoger la aprobación emitida en el año 2018 por el grupo de farmacovigilancia, para las advertencias indicadas en el numeral anterior

***“Teniendo en cuenta la alerta emitida por la Food and Drug Administration (FDA) sobre el riesgo del uso concomitante de opioides con otros medicamentos como las benzodiacepinas, los antidepresivos y analgésicos indicados en el manejo de la migraña y el comunicado 3000-1070-18 proveniente del Grupo de Farmacovigilancia de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos para garantizar la información de seguridad de los analgésicos opioides clasificados según el código ATC de la OMS, se solicita llamarlos a revisión de oficio con el fin de ajustar la información farmacológica en las Advertencias, así:***

- o ***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***

Acta No. 26 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- o *El uso de opioides pueden causar insuficiencia suprarrenal*
  - o *El uso crónico de opioides puede producir disminución de la libido, impotencia o infertilidad”*
- En caso de cambio de postura, acogerse a lo señalado en la Resolución 2007025594 de 2007, Artículo 41.
- Respetuosamente solicitamos sean evaluados los soportes clínicos y preclínicos allegados mediante este radicado, que soportan la posición de nuestra compañía.
- Teniendo en cuenta el conocimiento científico y los soportes incluidos y justificados en la documentación adjunta, solicitamos eliminar la limitación de dolor agudo en la indicación del producto
- Acorde con el conocimiento científico (reflejado en la información para prescribir y el documento relacionado en el numeral anterior), amablemente solicitamos que en la unificación de las contraindicaciones del principio activo Tramadol, sea eliminado:
  - o Hipersensibilidad a otros medicamentos opioides
  - o Lactancia
  - o Insuficiencia hepática renal
  - o Asma bronquial / hipercapnia
  - o Menores de 18 años

Lo anterior, teniendo en cuenta los soportes presentados que sustentan la no inclusión de esta información en las contraindicaciones del producto

- Con respecto a las advertencias y precauciones especiales de uso, solitamos amablemente la eliminación o cambio en la redacción (especificado en el documento adjunto) de los siguientes temas:
  - o Uso en pacientes con riesgo de depresión respiratoria
  - o Interaccion con los depresores del SNC y los síntomas de la depresión respiratoria en contexto con una sobredosis
  - o Uso concomitante de agonistas-antagonistas opioides (como nalbufina, buprenorfina, pentazocina)
  - o Ocurrencia de convulsiones
  - o Metabolismo a través del CYP2D6
  - o Interaccion con drogas serotoninérgicas
  - o Administración en pacientes con dependencia opioides, traumatismo craneoencefálico, shock, disminución del nivel de conciencia de origen desconocido, centro respiratorio o trastorno de la función respiratoria o con presión intracraneal elevada

Lo anterior teniendo en cuenta la evidencia presentada en los documentos soportes, los cuales no sustentan la inclusión de esta información en la sección de advertencias y algunas de ellas se encuentran incluidas en otras secciones de la información para prescribir, como se detalla en el documento que justifica la posición de Grünenthal a la solicitud requerida

- Se solicita tener en cuenta los soportes presentados en relación a la no inclusión de la forma de dosificación indicada

Acta No. 26 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- En relación a las reacciones adversas adicionales (sofocos, reacciones serias de la piel, hipoglucemia), requerimos amablemente eliminarlas, dado que no existe evidencia suficiente que soporte la relación causal entre tramadol o paracetamol y las mismas
- Aceptar la información soporte presentada y los conceptos previos, emitiendo concepto de aprobación de la información de seguridad sustentada y que se encuentra actualizada el producto Zaldiar® con principio activo Tramadol + Paracetamol

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

#### 3.4.12. TRAMADOL

Radicado : 20191084002 / 20191044510  
Fecha : 06/05/2019  
Interesado : Grünenthal Colombiana S.A

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclaración del concepto del Acta No. 26 de 2018, numeral 3.4.1, respecto a la información de contraindicaciones, precauciones y advertencias.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

#### 3.4.13. DOLEX AVANZADO

Expediente : 20135848  
Radicado : 2017156379 / 20181095946 / 20181269300 / 20191088167  
Fecha : 13/05/2019  
Interesado : Glaxosmithkline Consumer Healthcare Colombia S.A.S.

Solicitud: el interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, aclarar el concepto emitido en Acta No. 08 de 2019 numeral 3.1.5.7, ya que se tienen dos conceptos diferentes en términos de posología.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

#### 3.4.14. MITOXANTRONA ® 20 mg/10 ml

Expediente : 224410  
Radicado : 20181098238 / 20191115270  
Fecha : 18/06/2019  
Interesado : Baxter S.A.S.

Composición:

Cada vial 10 ml, contiene Mitoxantrona Clorhidrato equivalente a Mitoxantrona Base 20 mg.

Forma farmacéutica: Solución inyectable



Solicitud: El Grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclarar las indicaciones para el principio activo Mitoxantrona.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

### 3.4.15. MAGNEVIST® SOLUCION INYECTABLE

Expediente : 35388  
Radicado : 20191188366  
Fecha : 25/09/2019  
Interesado : Bayer S.A.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclaración y modificación de la redacción del concepto emitido en Acta No. 14 de 2018 numeral 3.3.2 sobre los medios de contraste a base de gadolinio.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

### 3.4.16. NISTATINA + ÓXIDO DE ZINC (CREMA Y UNGÜENTO)

Interesado : Grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de Medicamentos de la Comisión Revisora

Solicitud: El Grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de Medicamentos de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Medicamentos aclarar la expresión de las concentraciones expresadas de los productos con forma farmacéutica crema y similares para los productos que contienen Nistatina y Óxido de Zinc que se encuentran en la Norma Farmacológica 13.1.3.0.N30 y en la unificación del acta 18 de 2019 numeral 3.1.13.3 de la Sala Especializada de Medicamentos. Por cuanto la composición de las formas farmacéuticas cremas y similares se deben expresar los principios activos por cada 100gramos de producto de conformidad con el artículo 22 del decreto 677 de 1995 y no como aparece en los citados.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

Siendo las 16:00 del día 25 de noviembre de 2019, se da por terminada la sesión ordinaria.

Se firma por los que en ella intervinieron:

\_\_\_\_\_  
**JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ**  
Miembro SEM

\_\_\_\_\_  
**JORGE OLARTE CARO**  
Miembro SEM

Acta No. 26 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud  
es de todos

Minsalud

---

**MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO**  
Miembro SEM

---

**MARIO FRANCISCO GUERRERO**  
Miembro SEM

---

**JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ**  
Miembro SEM

---

**LEIA ESTHER HIDALGO URREA**  
Secretaria SEM

---

**JUDITH DEL CARMEN MESTRE ARELLANO**  
Directora Técnica de Medicamentos

Acta No. 26 de 2019 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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

