



## SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS

ACTA No. 02 DE 2021

SESIÓN ORDINARIA 20, 21 y 22 DE ENERO DE 2021

1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM
2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR
3. TEMAS A TRATAR
  - 3.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS
    - 3.1.3 Producto Nuevo
    - 3.1.5 Evaluación farmacológica de nueva forma farmacéutica
    - 3.1.6 Evaluación farmacológica de nueva concentración
    - 3.1.7 Estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia
    - 3.1.9 Modificación de dosificación y posología
    - 3.1.11 Modificación de condición de venta
    - 3.1.12 Inclusión / Exclusión de medicamentos vitales
    - 3.1.13 Unificaciones
  - 3.3 CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS
  - 3.4 ACLARACIONES

### DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

#### 1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

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

Dr. Jorge Eliecer Olarte Caro  
Dr. Jesualdo Fuentes González  
Dr. Manuel José Martínez Orozco  
Dr. Mario Francisco Guerrero Pabón  
Dr. Jose Gilberto Orozco Díaz  
Dra. Diana Milena Calderon Noreña

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Nayive Rodríguez Rodríguez

## 2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR

**ACTA 22 DE 2020**

**ACTA 23 DE 2020**

**ACTA 24 DE 2020**

**ACTA 01 DE 2021**

## 3. TEMAS A TRATAR

### 3.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS

#### 3.1.3 Producto Nuevo

##### 3.1.3.1. BROMURO DE OTILONIO 40 mg

Expediente : 20191653  
Radicado : 20201202881  
Fecha : 03/11/2020  
Interesado : Tecnoquímicas S.A.

Composición: Cada cápsula blanda contiene 40 mg de Bromuro de Otilonio

Forma farmacéutica: Cápsula blanda

Indicaciones:  
Antiespasmódico del tracto gastrointestinal en adultos

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al medicamento o a lagunos de sus excipientes, hipertrofia protática, glaucoma, íleo paralítico o estenosis pilórica, obstrucción intestinal.

Precauciones y advertencias:

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Este medicamento debe administrarse con precaución en pacientes con taquicardia, pacientes polimedicados y /o de edad avanzada, pacientes con glaucoma, hipertrófia de próstata, estenosis pilórica, insuficiencia hepática o renal, insuficiencia cardíaca, hipertiroidismo, colitis ulcerosa y reflujo gastroesofágico.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas se presentan clasificadas por órganos y sistemas en orden descendente de frecuencias:

(Muy frecuentes ( $=1/10$ ); frecuentes ( $=1/100$ ,  $<1/10$ ); poco frecuentes ( $=1/1.000$ ,  $<1/100$ ); raras ( $=1/10.000$ ,  $<1/1.000$ ); muy raras ( $<1/10.000$ ), frecuencia no conocida.):

Los efectos adversos que a continuación se describen para otilonio 40 mg, se han clasificado como de "frecuencia no conocida" (al no poder estimarse la frecuencia a partir de los datos no disponibles).

Trastornos del sistema nervioso  
Frecuencia no conocida: cefaleas

Trastornos gastrointestinales.  
Frecuencia no conocida: Náuseas, vómitos, dolor epigástrico.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo.  
Frecuencia no conocida: Urticaria

Trastornos del oído y del laberinto.  
Frecuencia no conocida: Vértigos

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración.  
Frecuencia no conocida: Fatiga

Interacciones:  
No se han realizado estudios de interacciones.

Poblaciones especiales:

Embarazo y fertilidad: No hay datos relativos al uso del Bromuro de Otilonio en mujeres embarazadas. No se recomienda utilizar este medicamento durante el embarazo. No se dispone de información relativa al efecto de este medicamento sobre la fertilidad.

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**Lactancia:** Se desconoce si el Bromuro de Otilonio o sus metabolitos se excretan en leche materna. No se recomienda el uso de este medicamento durante la lactancia.

**Población Adulta Mayor:** No se han informado eventos específicos que limiten la posibilidad de uso en adultos mayores.

**Pacientes con Disfunción Renal:** No se han informado eventos específicos que limiten la posibilidad de uso de Bromuro de Otilonio en pacientes con disfunción renal.

**Pacientes con Disfunción Hepática:** No se han informado eventos específicos que limiten la posibilidad de uso de Bromuro de Otilonio en pacientes con disfunción hepática.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

La dosis recomendada es de 40 mg de Bromuro de Otilonio (1 Cápsula) dos ó tres veces al día.

**Población pediátrica:**

Bromuro de Otilonio no ha sido estudiado en niños ni adolescentes. Por lo tanto, la seguridad y eficacia no han sido establecidas y el producto no debe emplearse en niños ni adolescentes.

**Forma de administración**

Vía oral. Las Cápsulas deben tomarse 20 minutos antes de las comidas con medio vaso de agua. La duración máxima del tratamiento es de 4 semanas.

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 sin fines de Registro Sanitario

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

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**Composición:** Cada cápsula blanda contiene 40 mg de Bromuro de Otilonio

**Forma farmacéutica:** Cápsula blanda

**Indicaciones:**

**Antiespasmódico del tracto gastrointestinal en adultos**

**Contraindicaciones:**

**Hipersensibilidad al medicamento o a lagunos de sus excipientes, hipertrofia protática, glaucoma, íleo paralítico o estenosis pilórica, obstrucción intestinal.**

**Precauciones y advertencias:**

**Este medicamento debe administrarse con precaucion en pacientes con taquicardia, pacientes polimedicados y /o de edad avanzada, pacientes con glaucoma, hipertrófia de próstata, estenosis pilórica, insuficiencia hepática o renal, insuficiencia cardiaca, hipertiroidismo, colitis ulcerosa y reflujo gastroesofágico.**

**Reacciones adversas:**

**Las reacciones adversas se presentan clasificadas por órganos y sistemas n orden descendente de frecuencias:**

**(Muy frecuentes (=1/10); frecuentes (=1/100, <1/10); poco frecuentes (=1/1.000, <1/100); raras (=1/10.000, <1/1.000); muy raras (<1/10.000), frecuencia no conocida.):**

**Los efectos adversos que a continuación se describen para otilonio 40 mg, se han clasificado como de “frecuencia no conocida” (al nopoder estimarse la frecuencia a partir de los datos no disponibles).**

**Transtornos del sistema nervioso**

**Frecuencia no conocida: cefaleas**

**Trastornos gastrointestinales.**

**Frecuencia no conocida: Nauseas, vómitos, dolor epigástrico.**

**Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo.**

**Frecuencia no conocida: Urticaria**

**Trastornos del oído y del laberinto.**

**Frecuencia no conocida: Vértigos**

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración.**  
**Frecuencia no conocida: Fatiga**

**Interacciones:**  
**No se han realizado estudios de interacciones.**

**Poblaciones especiales:**

**Embarazo y fertilidad: No hay datos relativos al uso del Bromuro de Otilonio en mujeres embarazadas. No se recomienda utilizar este medicamento durante el embarazo. No se dispone de información relativa al efecto de este medicamento sobre la fertilidad.**

**Lactancia: Se desconoce si el Bromuro de Otilonio o sus metabolitos se excretan en leche materna. No se recomienda el uso de este medicamento durante la lactancia.**

**Población Adulta Mayor: No se han informado eventos específicos que limiten la posibilidad de uso en adultos mayores.**

**Pacientes con Disfunción Renal: No se han informado eventos específicos que limiten la posibilidad de uso de Bromuro de Otilonio en pacientes con disfunción renal.**

**Pacientes con Disfunción Hepática: No se han informado eventos específicos que limiten la posibilidad de uso de Bromuro de Otilonio en pacientes con disfunción hepática.**

**Vía de administración: Oral**

**Dosificación y Grupo etario:**

**La dosis recomendada es de 40 mg de Bromuro de Otilonio (1 Cápsula) dos ó tres veces al día.**

**Población pediátrica:**  
**Bromuro de Otilonio no ha sido estudiado en niños ni adolescentes. Por lo tanto, la seguridad y eficacia no han sido establecidas y el producto no debe emplearse en niños ni adolescentes.**

**Forma de administración**

**Vía oral. Las Cápsulas deben tomarse 20 minutos antes de las comidas con medio vaso de agua. La duración máxima del tratamiento es de 4 semanas.**

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

**Norma farmacológica: 8.1.5.0.N30**

**Nota de Farmacovigilancia**

**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.**

**3.1.3.2. RINVOQ™**

Expediente : 20188308  
Radicado : 20201162836 / 20201196064  
Fecha : 23/10/2020  
Interesado : Abbvie S.A.S

Composición: Cada tableta contiene 15 mg de Upadacitinib

Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada

Indicaciones:

RINVOQ está indicado para el tratamiento de la artritis reumatoide activa de moderada a grave en pacientes adultos con respuesta insuficiente o intolerancia a uno o más fármacos modificadores de la enfermedad (FARMEs). RINVOQ se puede utilizar en monoterapia o en combinación con metotrexato.

RINVOQ está indicado para el tratamiento de adultos y adolescentes de 12 años o mayores, con dermatitis atópica moderada a severa que son candidatos a terapia sistémica.

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 15.2 Lista de excipientes
- Tuberculosis (TB) activa o infecciones graves activas
- Insuficiencia hepática grave
- Embarazo

Precauciones o advertencias

Infecciones serias

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se han informado infecciones serias y a veces mortales en pacientes que reciben RINVOQ. Las infecciones serias más frecuentes informadas por el uso de RINVOQ incluyeron neumonía y celulitis. Entre las infecciones oportunistas, la tuberculosis, el herpes zóster multidermatomal, la candidiasis oral/esofágica y la criptococosis se reportaron con RINVOQ.

Evite el uso de RINVOQ en pacientes con una infección activa y seria, incluidas las infecciones localizadas. Considere los riesgos y beneficios del tratamiento antes de iniciar RINVOQ en los pacientes:

- con infección crónica o recurrente
- que han sido expuestos a tuberculosis
- con antecedentes de infección oportunista o seria
- que han residido en o viajado a áreas de tuberculosis endémica o micosis endémica o con condiciones subyacentes que pueden predisponerlos a infección.

Se debe monitorear cuidadosamente a los pacientes para descartar el desarrollo de signos y síntomas de infección durante y después del tratamiento con RINVOQ. Interrumpir RINVOQ si un paciente desarrolla una infección oportunista o seria. Un paciente que desarrolle una nueva infección durante el tratamiento con RINVOQ debe someterse a una prueba diagnóstica rápida y completa adecuada para un paciente inmunocomprometido; debe iniciarse una terapia antimicrobiana adecuada, se debe monitorear de cerca al paciente y se debe interrumpir RINVOQ si el paciente no está respondiendo a la terapia antimicrobiana. RINVOQ puede reanudarse una vez que se controla la infección.

#### Tuberculosis

Se debe analizar a los pacientes para detectar tuberculosis (TB) antes de iniciar la terapia con RINVOQ. RINVOQ no se debe administrar a pacientes con TB activa. Se debe considerar la terapia anti-TB antes de iniciar RINVOQ en pacientes con tuberculosis latente no tratada previamente.

Se recomienda consultar a un médico con experiencia en el tratamiento de TB para ayudar a decidir si iniciar la terapia anti-TB es adecuado para un paciente individual.

Monitorear a los pacientes para detectar la aparición de signos y síntomas de TB, incluso los pacientes con resultado negativo en las pruebas de infección latente de TB antes de iniciar la terapia.

#### Reactivación viral

Se informó reactivación viral, incluyendo casos de reactivación del virus del herpes (por ejemplo, herpes zóster), en estudios clínicos. Si un paciente desarrolla herpes zóster, considere interrumpir temporalmente RINVOQ hasta que el episodio se resuelva.

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





La detección de la hepatitis viral y el monitoreo de la reactivación deben realizarse de acuerdo con las directrices clínicas antes de iniciar y durante la terapia con RINVOQ. Los pacientes que resultaron positivos para el anticuerpo de la hepatitis C y el ARN del virus de la hepatitis C se excluyeron de los estudios clínicos. Los pacientes que resultaron positivos para el antígeno de superficie de la hepatitis B o el ADN del virus de la hepatitis B se excluyeron de los estudios clínicos.

Si se detecta ADN del virus de la hepatitis B durante la administración de RINVOQ, se debe consultar a un hepatólogo.

#### Vacunación

No se dispone de datos sobre la respuesta a la vacunación con vacunas vivas o inactivadas en pacientes que reciben RINVOQ. No se recomienda el uso de vacunas vivas atenuadas durante o inmediatamente antes de la terapia con RINVOQ. Antes de iniciar RINVOQ, se recomienda que los pacientes se pongan al día con todas las inmunizaciones, incluyendo las vacunas profilácticas para zóster, de acuerdo con las pautas de inmunizaciones vigentes.

#### Malignidad

El riesgo de malignidades, incluyendo linfoma, aumenta en pacientes con artritis reumatoide. Los medicamentos inmunomoduladores pueden aumentar el riesgo de malignidades, incluido linfoma. Se desconoce el efecto de la terapia con RINVOQ en las malignidades.

Se observaron malignidades en los estudios clínicos de RINVOQ. Considerar los riesgos y beneficios del tratamiento con RINVOQ antes de iniciar la terapia en pacientes con malignidad conocida que no sea cáncer de piel no melanoma tratado con éxito (NMSC, por sus siglas en inglés) o al considerar la continuación de RINVOQ en pacientes que desarrollen una malignidad.

#### Cáncer de piel no melanoma

Se han informado casos de NMSC en pacientes tratados con RINVOQ. Se recomienda realizar exámenes periódicos de piel para todos los pacientes con riesgo incrementado de cáncer de piel.

#### Tromboembolismo venoso

Se han notificado eventos de trombosis venosa profunda (TVP) y embolia pulmonar (EP) en pacientes que reciben inhibidores de JAK, incluido RINVOQ. Si se presentan características clínicas de TVP / EP, los pacientes deben ser evaluados de inmediato, seguido de un tratamiento adecuado. Algunos de estos eventos pueden ser graves y conducir a la muerte.

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



### Toxicidad embrionaria y fetal

Con base en los estudios en animales RINVOQ puede causar daño fetal. Advertir a las mujeres con potencial reproductivo del riesgo potencial para el feto y que utilicen métodos anticonceptivos efectivos.

### Parámetros del laboratorio

**Neutropenia:** el tratamiento con RINVOQ se asoció a una incidencia aumentada de neutropenia (ANC <1000 células/mm<sup>3</sup>). No hubo una asociación clara entre los recuentos bajos de neutrófilos y la aparición de infecciones serias.

**Linfopenia:** se informaron casos de ALC <500 células/mm<sup>3</sup> en los estudios clínicos de RINVOQ. No hubo una asociación clara entre los recuentos bajos de linfocitos y la aparición de infecciones serias.

**Anemia:** en los estudios clínicos de RINVOQ, se informaron casos de disminuciones en los niveles de hemoglobina a <8 g/dL. La mayoría de los cambios hematológicos de laboratorio mencionados anteriormente fueron transitorios y se resolvieron con la interrupción temporal del tratamiento.

Evaluar en la visita basal y a partir de entonces según el manejo rutinario del paciente. El tratamiento no debe iniciarse o debe interrumpirse temporalmente en pacientes que cumplan con los criterios descritos en la tabla 1.

### Lípidos

El tratamiento con RINVOQ se asoció a aumentos en los parámetros de lípidos, incluyendo el colesterol total, el colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL, por sus siglas en inglés) y el colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL, por sus siglas en inglés). Las elevaciones en el colesterol LDL disminuyeron a los niveles previos al tratamiento en respuesta a la terapia con estatinas. No se ha determinado el efecto de estas elevaciones de los parámetros de lípidos en la morbilidad y mortalidad cardiovascular.

Se debe monitorear a los pacientes 12 semanas después del inicio del tratamiento y a partir de entonces de acuerdo con las directrices clínicas internacionales para la hiperlipidemia.

### Elevaciones de las enzimas hepáticas

El tratamiento con RINVOQ se asoció a una incidencia aumentada de elevación de las enzimas hepáticas en comparación con placebo. Evaluar en la visita basal y a partir de entonces según el manejo rutinario del paciente. Se recomienda la investigación oportuna de la causa de la elevación de las enzimas hepáticas para identificar posibles casos de lesión hepática inducida por medicamentos. Si se observan aumentos en la ALT o AST

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



durante el manejo rutinario del paciente y se sospecha de lesión hepática inducida por medicamentos, deberá interrumpirse RINVOQ hasta que se excluya este diagnóstico.

#### Productos medicinales inmunodepresores

La combinación con otros inmunodepresores potentes tales como azatioprina, ciclosporina, tacrolimus y FARMes biológicos u otros inhibidores de la cinasa Janus (JAK) no se ha evaluado en estudios clínicos y no se recomienda debido a que no se puede excluir el riesgo de inmunosupresión aditiva.

#### Perforaciones gastrointestinales

Se han informado eventos de perforación gastrointestinal en los estudios clínicos con RINVOQ, aunque no se conoce el papel de la inhibición de JAK en éstos. En dichos estudios, muchos pacientes con artritis reumatoide estaban recibiendo terapia de base con medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE).

#### Nuevas reacciones adversas

#### Experiencia en ensayos clínicos

#### Artritis reumatoide

Resumen tabulado de reacciones adversas Un total de 4443 pacientes con artritis reumatoide recibió tratamiento con upadacitinib en estudios clínicos que representaban 5263 añospaciente de exposición, de los cuales 2972 estuvieron expuestos a upadacitinib durante al menos un año. En los estudios de fase 3, 2630 pacientes recibieron al menos una dosis de RINVOQ 15 mg, de los cuales 1607 estuvieron expuestos durante al menos un año.

Se integraron tres estudios controlados con placebo (1035 pacientes con RINVOQ 15 mg una vez al día y 1042 pacientes con placebo) para evaluar la seguridad de RINVOQ 15 mg en comparación con placebo por hasta 12-14 semanas después del inicio del tratamiento.

La frecuencia de las reacciones adversas enumeradas a continuación se define utilizando la siguiente convención: muy común ( $\geq 1/10$ ); común ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco común ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ). Dentro de cada grupo de frecuencias, los efectos no deseados se presentan por orden de gravedad decreciente.

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**Tabla 2. Reacciones adversas al medicamento**

Clasificación por órganos y sistemas	Muy común	Común	Poco común
Infecciones e infestaciones	Infecciones de las vías respiratorias superiores (URTI)*		Neumonía Herpes zóster Herpes simple** Candidiasis oral
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático		Neutropenia	
Trastornos del metabolismo y la nutrición		Hipercolesterolemia	Hipertrigliceridemia
Trastornos respiratorios, del tórax y del mediastino		Tos	
Trastornos gastrointestinales		Náuseas	
Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración		Pirexia	
Exploraciones complementarias		Aumento de la creatina-fosfoquinasa en sangre (CPK) ALT aumentado AST aumentado Aumento de peso	
*La URTI incluye: sinusitis aguda, laringitis, nasofaringitis, dolor orofaríngeo, faringitis, faringoamigdalitis, rinitis, sinusitis, amigdalitis, infección viral del tracto respiratorio superior. ** El herpes simple incluye el herpes oral			

### Reacciones adversas específicas

#### Infecciones

En estudios clínicos controlados con placebo con FARMES de base, la frecuencia de infección durante 12/14 semanas en el grupo con RINVOQ 15 mg fue del 27.4 % comparado con el 20.9 % en el grupo con placebo. En los estudios controlados con MTX, la frecuencia de infección durante 12/14 semanas en el grupo de monoterapia con RINVOQ 15 mg fue del 19.5 %, en comparación con el 24.0 % en el grupo con MTX. La tasa general de infecciones a largo plazo para el grupo con RINVOQ 15 mg en los 5 estudios clínicos de fase 3 (2630 pacientes) fue de 93.7 eventos por cada 100 años-paciente.

En estudios clínicos controlados con placebo con FARMES de base, la frecuencia de infección sería durante 12/14 semanas en el grupo con RINVOQ 15 mg fue del 1.2 % en comparación con el 0.6 % en el grupo con placebo. En los estudios controlados con MTX,

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



la frecuencia de infección seria durante 12/14 semanas en el grupo de monoterapia con RINVOQ 15 mg fue del 0.6 %, en comparación con el 0.4 % en el grupo con MTX. La tasa general a largo plazo de infecciones serias para el grupo con RINVOQ 15 mg en los cinco estudios clínicos de fase

3 fue de 3.8 eventos por cada 100 años-paciente. Las infecciones serias reportadas con mayor frecuencia fueron neumonía y celulitis. La tasa de infecciones serias se mantuvo estable con exposición a largo plazo.

#### Tuberculosis

En los estudios clínicos controlados con placebo con FARMES de base, no se informaron casos activos de tuberculosis en ningún grupo de tratamiento. En los estudios controlados con MTX, no hubo casos durante 12/14 semanas ni en el grupo de monoterapia con RINVOQ 15 mg ni en el grupo con MTX. La tasa global a largo plazo de tuberculosis activa para el grupo de RINVOQ 15 mg en los cinco estudios clínicos de fase 3 fue de 0.1 eventos por cada 100 años-paciente.

#### Infecciones oportunistas (excluida la tuberculosis)

En estudios clínicos controlados con placebo con FARMES de base, la frecuencia de infecciones oportunistas durante 12/14 semanas en el grupo con RINVOQ 15 mg fue del 0.5 % en comparación con el 0.3 % en el grupo con placebo. En los estudios controlados con MTX, no hubo casos de infección oportunista durante 12/14 semanas en el grupo de monoterapia con RINVOQ 15 mg y el 0.2 % en el grupo con MTX. La tasa general a largo plazo de infecciones oportunistas para el grupo con RINVOQ 15 mg en los cinco estudios clínicos de fase 3 fue de 0.6 eventos por cada 100 años-paciente.

#### Malignidad

En los estudios clínicos controlados con placebo con FARMES de base, la frecuencia de malignidades, excluido el NMSC, durante 12/14 semanas en el grupo con RINVOQ 15 mg fue <0.1 % en comparación con <0.1 % en el grupo con placebo. En los estudios controlados con

MTX, la frecuencia de malignidades excluyendo el NMSC durante 12/14 semanas en el grupo de monoterapia con RINVOQ 15 mg fue del 0.6 % en comparación con el 0.2 % en el grupo con MTX. La tasa general de incidencia a largo plazo de malignidad excluyendo el NMSC para el grupo con RINVOQ 15 mg en el programa de ensayos clínicos fue del 0.8 por 100 años de paciente.

#### Perforaciones gastrointestinales

En estudios clínicos controlados con placebo con FARMES de base, la frecuencia de las perforaciones gastrointestinales en el grupo con RINVOQ 15 mg fue del 0.2 % en comparación con el 0 % en el grupo con placebo. En los estudios controlados por MTX, no hubo perforaciones gastrointestinales durante 12/14 semanas en el grupo de monoterapia con RINVOQ 15 mg o en el grupo con MTX. La tasa general a largo plazo de perforación

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



gastrointestinal para el grupo con RINVOQ 15 mg en los cinco estudios clínicos de fase 3 fue de 0.08 eventos por cada 100 años-paciente.

#### Trombosis

En los estudios controlados con placebo con FARMES de base, hubo dos (0.2 %) eventos de trombosis venosa (embolia pulmonar o trombosis venosa profunda) en el grupo con RINVOQ 15 mg en comparación con un evento (0.1 %) en el grupo con placebo. En los estudios controlados con MTX, hubo un evento de VTE (0.2 %) durante 12/14 semanas en el grupo de monoterapia con RINVOQ 15 mg y no hubo eventos en el grupo con MTX. La tasa general de incidencia a largo plazo de VTE para el grupo con RINVOQ 15 mg en los cinco estudios clínicos de fase 3 fue de 0.6 por cada 100 años-paciente.

#### Elevaciones de las transaminasas hepáticas

En estudios controlados con placebo con FARMES de base, durante 12/14 semanas, se observaron elevaciones de alanina transaminasa (ALT) y aspartato transaminasa (AST)  $\geq 3$  veces el límite superior de normalidad (ULN, por sus siglas en inglés) en al menos una medición, en 2.1 % y 1.5 % de los pacientes tratados con RINVOQ 15 mg, en comparación con 1.5 % y 0.7 %, respectivamente, de los pacientes tratados con placebo. La mayoría de los casos de elevaciones de las transaminasas hepáticas fueron asintomáticos y transitorios.

En estudios controlados con MTX, durante 12/14 semanas, se observaron elevaciones de ALT y AST  $\geq 3$  veces el ULN en por lo menos una medición en el 0.8 % y el 0.4 % de los pacientes tratados con RINVOQ 15 mg, en comparación con el 1.9 % y el 0.9 %, respectivamente, de los pacientes tratados con MTX.

El patrón y la incidencia de la elevación en la ALT/AST permanecieron estables con el tiempo, incluidos los estudios de extensión a largo plazo.

#### Elevaciones de lípidos

El tratamiento con RINVOQ 15 mg se asoció con aumentos en los parámetros de lípidos, incluyendo el colesterol total, los triglicéridos, el colesterol LDL y el colesterol HDL. Las elevaciones en el colesterol LDL y HDL alcanzaron su punto máximo en la Semana 8 y permanecieron estables a partir de entonces. En estudios controlados, hasta por 12/14 semanas, los cambios con respecto al valor basal de los parámetros de lípidos en pacientes tratados con RINVOQ 15 mg se resumen a continuación:

- la media en el colesterol LDL aumentó en 0.38 mmol/L.
- la media en el colesterol HDL aumentó en 0.21 mmol/L.
- la media de la relación LDL/HDL permaneció estable.
- la media en los triglicéridos aumentó en 0.15 mmol/L.

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



#### Elevaciones de la creatina-fosfocinasa

En los estudios controlados con placebo con FARMES de base, durante 12/14 semanas, se observaron aumentos en los valores de la creatina-fosfocinasa (CPK). Se informaron casos de elevaciones de CPK > 5 veces el ULN en el 1.0 % y el 0.3 % de los pacientes durante 12/14 semanas en los grupos con RINVOQ 15 mg y placebo, respectivamente. La mayoría de las elevaciones > 5 veces el ULN fueron transitorias y no requirieron discontinuación del tratamiento. Los valores medios de CPK se incrementaron en 4 semanas y luego permanecieron estables en el valor incrementado a partir de entonces, incluso con terapia extendida.

#### Neutropenia

En estudios controlados con placebo con FARMES de base, hasta 12/14 semanas, las disminuciones en los recuentos de neutrófilos, por debajo de 1000 células/mm<sup>3</sup> en al menos una medición, ocurrieron en el 1.1 % y <0.1 % de los pacientes de los grupos con RINVOQ 15 mg y placebo, respectivamente. En estudios clínicos, el tratamiento se interrumpió en respuesta a un ANC <1000 células/mm<sup>3</sup>. El patrón y la incidencia de las disminuciones en los recuentos de neutrófilos permanecieron estables en un valor inferior al valor basal con el tiempo, incluso con terapia extendida. Se debe realizar seguimiento de conteo de neutrófilos.

#### Linfopenia

En estudios controlados con placebo con FARMES de base, hasta 12/14 semanas, se presentaron disminuciones en los recuentos de linfocitos por debajo de 500 células/mm<sup>3</sup> en al menos una medición en el 0.9 % y el 0.7 % de los pacientes de los grupos con RINVOQ 15 mg y placebo, respectivamente. Se debe realizar seguimiento de conteo de neutrófilos.

#### Anemia

En estudios controlados con placebo con FARMES de base, hasta 12/14 semanas, se presentaron disminuciones de la hemoglobina por debajo de 8 g/dL en por lo menos una medición en <0.1 % de los pacientes tanto en el grupo con RINVOQ 15 mg como en el grupo con placebo. Se debe realizar seguimiento de marcadores de anemia.

#### Dermatitis atópica

##### Resumen tabulado de reacciones adversas

Un total de 2893 pacientes con dermatitis atópica fueron tratados con RINVOQ en estudios clínicos, lo que representa aproximadamente 2096 años-paciente de exposición, de los cuales 614 estuvieron expuestos por al menos un año. En los tres estudios globales de fase 3, 1238 pacientes recibieron al menos 1 dosis de RINVOQ 15 mg, de los cuales 246 estuvieron expuestos por al menos un año y 1242 pacientes recibieron al menos 1 dosis de RINVOQ 30 mg, de los cuales 263 estuvieron expuestos por al menos un año.

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se integraron cuatro estudios globales controlados con placebo (un estudio de fase 2 y tres estudios de fase 3) (899 pacientes con RINVOQ 15 mg una vez al día, 906 pacientes con RINVOQ 30 mg una vez al día y 920 pacientes con placebo) para evaluar la seguridad de RINVOQ 15 mg y 30 mg en comparación con placebo hasta por 16 semanas después del inicio del tratamiento.

La frecuencia de las reacciones adversas que se indica a continuación se define utilizando la siguiente convención: muy común ( $\geq 1/10$ ); común ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco común ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ). Dentro de cada grupo de frecuencias, los efectos no deseados se presentan por orden de gravedad decreciente.

**Tabla 3. Reacciones adversas al medicamento**

Clasificación por órganos y sistemas	Muy común	Común	Poco común
Infecciones e infestaciones	Infecciones de las vías respiratorias superiores (URTI) <sup>a</sup>	Herpes simple <sup>b</sup> Herpes zóster Foliculitis Influenza	Neumonía Candidiasis oral
Trastornos de la sangre y el sistema linfático		Neutropenia Anemia	
Trastornos del metabolismo y la nutrición			Hipercolesterolemia Hipertrigliceridemia
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino		Tos	
Trastornos gastrointestinales		Náuseas Dolor abdominal <sup>c</sup>	
Trastornos generales y afecciones del sitio de administración		Fiebre Fatiga	
Investigaciones		Aumento de la creatinina fosfocinasa en sangre Aumento de peso	Aumento de ALT Aumento de AST
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Acné	Urticaria	
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea	
<sup>a</sup> Incluye laringitis, laringitis viral, nasofaringitis, dolor orofaríngeo, absceso faríngeo, faringitis, faringitis estreptocócica, faringoamigdalitis, infección de las vías respiratorias, infección viral de las vías respiratorias, rinitis, rinolaringitis, sinusitis, amigdalitis, amigdalitis bacteriana, infección de las vías respiratorias superiores, faringitis viral, infección viral de las vías respiratorias superiores <sup>b</sup> Incluye herpes genital, herpes simple genital, dermatitis por herpes, herpes oftálmico, herpes simple, herpes nasal, herpes simple oftálmico, infección por el virus del herpes, herpes oral <sup>c</sup> Incluye dolor abdominal y dolor en región superior abdominal			

Acta No. 02 de 2021 SEM  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





El perfil de seguridad de RINVOQ con tratamiento a largo plazo fue similar al perfil de seguridad observado en la semana 16.

#### Reacciones Adversas Específicas

##### Infecciones

En los estudios clínicos controlados con placebo, la frecuencia de infección durante 16 semanas en los grupos de RINVOQ 15 mg y 30 mg fue del 39 % y del 43 %, respectivamente, en comparación con el 30 % del grupo placebo. La tasa a largo plazo de infecciones para los grupos de RINVOQ 15 mg y 30 mg fue 123.7 y 139.1 eventos por cada 100 años-paciente, respectivamente.

En los estudios clínicos controlados con placebo, la frecuencia de infección seria durante 16 semanas en los grupos de RINVOQ 15 mg y 30 mg fue del 0.8 % y del 0.4 %, respectivamente, en comparación con el 0.6 % en el grupo de placebo. La tasa a largo plazo de infecciones serias de los grupos de RINVOQ 15 mg y 30 mg fue 2.4 y 3.4 eventos por cada 100 años-paciente, respectivamente. La infección seria informada con mayor frecuencia fue neumonía.

##### Tuberculosis

En estudios clínicos controlados con placebo durante 16 semanas, no se notificaron casos activos de tuberculosis en ningún grupo de tratamiento. La tasa general a largo plazo de tuberculosis para los grupos de RINVOQ 15 mg y 30 mg fue 0.1 eventos por cada 100 años-paciente.

##### Infecciones Oportunistas (excluyendo tuberculosis)

Todas las infecciones oportunistas (excluyendo TB y herpes zóster) notificadas en los estudios globales de AD fue eccema herpético. En los estudios clínicos controlados con placebo, la frecuencia de eccema herpético durante 16 semanas en los grupos de RINVOQ 15 mg y 30 mg fue del 0.7 % y del 0.8 %, respectivamente, en comparación con el 0.4 % en el grupo de placebo. La tasa a largo plazo de eccema herpético para los grupos de RINVOQ 15 mg y 30 mg fue 2.1 y 2.2 eventos por cada 100 años-paciente, respectivamente.

La tasa a largo plazo de herpes zóster para los grupos de RINVOQ 15 mg y 30 mg fue 3.8 y 5.3 eventos por cada 100 años-paciente, respectivamente.

##### Malignidad

En los estudios clínicos controlados con placebo, la frecuencia de malignidades, excluyendo NMSC, durante 16 semanas en los grupos de RINVOQ 15 mg y 30 mg fue del 0 % y del 0.4 %, respectivamente, en comparación con el 0 % en el grupo de placebo. La tasa de

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



incidencia a largo plazo de malignidades, excluyendo NMSC, para los grupos de RINVOQ 15 mg y 30 mg fue 0 y 0.7 eventos por cada 100 años-paciente, respectivamente.

#### Perforaciones gastrointestinales

No se notificaron casos de perforaciones intestinales en ninguno de los grupos de tratamiento.

#### Trombosis

En los estudios controlados con placebo durante 16 semanas, no se presentaron eventos de trombosis venosa (embolia pulmonar o trombosis venosa profunda) en los grupos de RINVOQ 15 mg y 30 mg en comparación con 1 evento (0.1 %) en el grupo de placebo. La tasa de incidencia a largo plazo de trombosis venosa para el tratamiento de RINVOQ en todos los estudios clínicos de AD fue <0.1 por cada 100 años-paciente.

#### Niveles elevados de las transaminasas hepáticas

En los estudios controlados con placebo, de hasta 16 semanas, la alanina transaminasa (ALT)  $\geq 3$  x el límite superior de normalidad (ULN) en al menos una medición, se observó en el 0.7 %, el 1.4 % y el 1.1% de los pacientes tratados con RINVOQ 15 mg, 30 mg y placebo, respectivamente. En estos ensayos, los niveles elevados de aspartato transaminasa (AST)  $\geq 3$  x el límite superior de normalidad (ULN) en al menos una medición se observaron en el 1.2 %, 1.1 % y el 0.9 % de los pacientes tratados con RINVOQ 15 mg, 30 mg y placebo, respectivamente. La mayoría de los casos de niveles elevados de transaminasas hepáticas fueron asintomáticos y transitorios. El patrón y la incidencia del aumento de ALT/AST permaneció estable en el tiempo, incluyendo los estudios de extensión a largo plazo.

#### Niveles elevados de lípidos

El tratamiento con RINVOQ se asoció con aumentos relacionados con la dosis en los parámetros lipídicos, incluyendo colesterol total, colesterol LDL y colesterol HDL. En estudios controlados de hasta 16 semanas, los cambios con respecto al valor basal de los parámetros lipídicos se resumen a continuación:

- La media del colesterol LDL aumentó en 0.21 mmol/L y 0.34 mmol/L en los grupos de RINVOQ 15 mg y 30 mg, respectivamente.
- La media del colesterol HDL aumentó en 0.19 mmol/L y 0.24 mmol/L en los grupos de RINVOQ 15 mg y 30 mg, respectivamente.
- La media de la relación LDL/HDL permaneció estable.
- La media de los triglicéridos aumentó en 0.09 mmol/L y 0.09 mmol/L en los grupos de RINVOQ 15 mg y 30 mg, respectivamente.

Después de la semana 16 se observaron pequeños incrementos en el colesterol LDL.

#### Niveles elevados de creatinina fosfocinasa

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En los estudios controlados con placebo, de hasta 16 semanas, se observaron incrementos relacionados con la dosis en los valores de creatinina fosfocinasa (CPK). Los niveles elevados de CPK  $>5$  x (ULN) se notificaron en el 3.3 %, 4.4 % y el 1.7 % de los pacientes durante 16 semanas en los grupos de RINVOQ 15 mg, 30 mg y placebo, respectivamente. La mayoría de los aumentos  $>5$  x ULN fueron transitorios y no requirieron discontinuación del tratamiento.

#### Neutropenia

En los estudios controlados con placebo, de hasta 16 semanas, las disminuciones relacionadas con la dosis en los recuentos de neutrófilos, por debajo de 1000 células/mm<sup>3</sup> en al menos una medición, se presentaron en el 0.4 %, 1.3 % y 0 % de los pacientes en los grupos de RINVOQ 15 mg, 30 mg y placebo, respectivamente. En los estudios clínicos, el tratamiento se interrumpió en respuesta a ANC  $<1000$  células/mm<sup>3</sup>. El patrón y la incidencia de las disminuciones en los recuentos de neutrófilos permaneció estable a un valor menor que el valor basal en el tiempo, incluso con la terapia extendida.

#### Linfopenia

En los estudios controlados con placebo, de hasta 16 semanas, las disminuciones en los recuentos de linfocitos por debajo de 500 células/mm<sup>3</sup> en al menos una medición, se presentaron en el 0.1 %, 0.3 % y 0.1 % de los pacientes en los grupos de RINVOQ 15 mg, 30 mg y placebo, respectivamente.

#### Anemia

En los estudios controlados con placebo, las disminuciones de hemoglobina por debajo de 8 g/dL en al menos una medición se presentaron en el 0 %, 0.1 % y 0 % de los pacientes en los grupos de RINVOQ 15 mg, 30 mg y placebo, respectivamente.

#### Población pediátrica

Un total de 343 adolescentes entre los 12 y los 17 años de edad, pesando al menos 40 kg y con dermatitis atópica fueron tratados en los estudios de fase 3. El perfil de seguridad para RINVOQ 15 mg fue similar en adolescentes y adultos.

#### Interacciones

##### Inhibidores fuertes del CYP3A4

La exposición a upadacitinib aumenta cuando se administra junto con inhibidores fuertes de la CYP3A4 (como ketoconazol). RINVOQ 15 mg una vez al día debe usarse con precaución en pacientes que reciben tratamiento crónico con inhibidores fuertes de la CYP3A4. No se recomienda la dosis de RINVOQ 30 mg una vez al día para pacientes que reciben tratamiento crónico con inhibidores fuertes de CYP3A4.

##### Inductores fuertes de la CYP3A4

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La exposición a upadacitinib se reduce cuando se administra junto con inductores fuertes de la CYP3A4 (como rifampicina), lo que puede reducir el efecto terapéutico de RINVOQ. Se debe monitorear a los pacientes para detectar cambios en la actividad de la enfermedad si RINVOQ se administra junto con inductores fuertes de la CYP3A4.

#### Poblaciones específicas

##### Dosificación en poblaciones especiales

##### Pediátrica

##### Dermatitis atópica

Todavía no se ha establecido la seguridad y eficacia de RINVOQ en adolescentes que pesan <40 kg y niños entre los 0 y los 12 años. No hay datos disponibles.

##### Artritis reumatoide

Aún no se ha establecido la seguridad y eficacia de RINVOQ en niños y adolescentes de 0 a menos de 18 años de edad. No hay información disponible.

##### Geriátrica

De los 4381 pacientes tratados en los cinco estudios clínicos de fase 3, un total de 906 pacientes con artritis reumatoide tenía 65 años de edad o más. De los 1827 pacientes tratados en los dos estudios clínicos de fase 3 de artritis psoriásica, un total de 247 pacientes tenía 65 años de edad o más. No se observaron diferencias en la eficacia entre estos pacientes y los pacientes más jóvenes; sin embargo, hubo una tasa más alta de eventos adversos generales, incluidas las infecciones serias, en los ancianos.

##### Insuficiencia renal

No se requiere ningún ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Se recomienda la dosis de 15 mg una vez al día para pacientes con insuficiencia renal severa. No se ha estudiado el uso de RINVOQ en sujetos con enfermedad renal en etapa terminal.

No se espera que la hemodiálisis tenga un efecto de interés clínico en las exposiciones plasmáticas a upadacitinib debido a la importante contribución del aclaramiento no renal en la eliminación total de upadacitinib.

##### Insuficiencia hepática

No se requiere ningún ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A) o moderada (Child-Pugh B). Upadacitinib no debe usarse en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child Pugh C).

Acta No. 02 de 2021 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

Dosificación recomendada

Artritis reumatoide

La dosis recomendada de RINVOQ es de 15 mg una vez al día. RINVOQ se puede utilizar como monoterapia o en combinación con metotrexato u otros FARMES sintéticos convencionales.

Dermatitis atópica

Adultos

La dosis recomendada de RINVOQ es 15 mg o 30 mg una vez al día para adultos. Considerar la selección de la dosis con base en la condición individual del paciente.

Adolescentes (de 12 a 17 años de edad)

La dosis recomendada de RINVOQ es 15 mg una vez al día para adolescentes que pesan al menos 40 kg. RINVOQ no se ha estudiado en adolescentes que pesan menos de 40 kg.

Terapias tópicas concomitantes

RINVOQ se puede utilizar con o sin corticoesteroides tópicos. Los inhibidores tópicos de calcineurina se pueden usar en áreas sensibles como el rostro, el cuello, y las áreas intertriginosas y genitales.

Administración

Las tabletas de RINVOQ deben tomarse por vía oral con o sin alimentos.

Las tabletas de RINVOQ deben tragarse enteras. RINVOQ no se debe partir, triturar ni masticar.

Inicio de la dosis

Se recomienda que RINVOQ no se inicie en pacientes con un recuento absoluto de linfocitos (ALC) inferior a 500 células/mm<sup>3</sup>, un recuento absoluto de neutrófilos (ANC) inferior a 1000 células/mm<sup>3</sup> o que tengan niveles de hemoglobina inferiores a 8 g/dL.

Dosis olvidada

Si se olvida una dosis de RINVOQ, debe tomarse tan pronto como sea posible. La dosis subsiguiente debe tomarse a la hora programada regularmente.

Interrupción de la dosis

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El tratamiento con RINVOQ debe interrumpirse si el paciente desarrolla una infección seria y hasta que se controle dicha infección.

**Tabla 1. Interrupciones de dosis recomendadas por anomalías de laboratorio**

Medida de laboratorio	Acción
Recuento absoluto de neutrófilos (ANC)	El tratamiento se debe interrumpir si el ANC es $<1000$ células/mm <sup>3</sup> y se puede reiniciar una vez que el ANC vuelva a estar por encima de este valor.
Recuento absoluto de linfocitos (ALC)	El tratamiento se debe interrumpir si el ALC es $<500$ células/mm <sup>3</sup> y se puede reiniciar una vez que el ALC vuelva a estar por encima de este valor.
Hemoglobina (Hb)	El tratamiento se debe interrumpir si la Hb es $<8$ g/dL y se puede reiniciar una vez que la Hb vuelva a estar por encima de este valor.
Transaminasas hepáticas	El tratamiento se debe interrumpir temporalmente si se sospecha de una lesión hepática inducida por el medicamento.

### Dosificación en poblaciones especiales

#### Pediátrica

##### Dermatitis atópica

Todavía no se ha establecido la seguridad y eficacia de RINVOQ en adolescentes que pesan  $<40$  kg y niños entre los 0 y los 12 años. No hay datos disponibles.

##### Artritis reumatoide

Aún no se ha establecido la seguridad y eficacia de RINVOQ en niños y adolescentes de 0 a menos de 18 años de edad. No hay información disponible.

#### Geriátrica

De los 4381 pacientes tratados en los cinco estudios clínicos de fase 3, un total de 906 pacientes con artritis reumatoide tenía 65 años de edad o más. De los 1827 pacientes tratados en los dos estudios clínicos de fase 3 de artritis psoriásica, un total de 247 pacientes tenía 65 años de edad o más. No se observaron diferencias en la eficacia entre estos pacientes y los pacientes más jóvenes; sin embargo, hubo una tasa más alta de eventos adversos generales, incluidas las infecciones serias, en los ancianos.

#### Insuficiencia renal

No se requiere ningún ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Se recomienda la dosis de 15 mg una vez al día para pacientes con insuficiencia renal severa. No se ha estudiado el uso de RINVOQ en sujetos con enfermedad renal en etapa terminal.

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se espera que la hemodiálisis tenga un efecto de interés clínico en las exposiciones plasmáticas a upadacitinib debido a la importante contribución del aclaramiento no renal en la eliminación total de upadacitinib.

#### Insuficiencia hepática

No se requiere ningún ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A) o moderada (Child-Pugh B). Upadacitinib no debe usarse en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child Pugh C).

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 sin fines de Registro Sanitario
- Inserto allegado mediante radicado No. 20201162836

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el trámite debe pasar a sala SEMNNIB.

### 3.1.5 Evaluación farmacológica de nueva forma farmacéutica

#### 3.1.5.1. PURPULZ® BENDAMUSTINA CLORHIDRATO 180 MG/4 ML SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA INFUSIÓN.

Expediente : 20190937  
Radicado : 20201193882  
Fecha : 21/10/2020  
Interesado : Dr. Reddy's Laboratories Limited

Composición: Cada mL contiene 45 mg de Bendamustina Clorhidrato

Forma farmacéutica: Solución concentrada para infusión

Indicaciones:

LLC: Indicado en pacientes para los que la quimioterapia de combinación con fludarabina no sea adecuada.

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



LNH: linfomas no-hodgkin indolentes en pacientes que hayan empeorado tras el tratamiento con rituximab o con un régimen que incluyera rituximab.

MM: en combinación con prednisona para pacientes mayores de 65 años no elegibles para trasplante autólogo de células germinales y que, en el momento del diagnóstico, presenten una neuropatía clínica que impida el empleo de un tratamiento que contenga talidomida o bortezomib.

Contraindicaciones:

El clorhidrato de bendamustina contraindicado en pacientes hipersensibles a la bendamustina o a cualquier ingrediente de la formulación o componente del envase.

Precauciones y advertencias:

Mielosupresión

El clorhidrato de bendamustina causó mielosupresión grave (grado 3-4) en el 98% de los pacientes en los dos estudios de LNH. Tres pacientes (2%) murieron por reacciones adversas relacionadas con la mielosupresión, en relación con sepsis neutropénica, hemorragia alveolar difusa con trombocitopenia de grado 3 y neumonía por infección oportunista (CMV).

En caso de mielosupresión relacionada con el tratamiento, se debe controlar con frecuencia leucocitos, plaquetas, hemoglobina (Hb) y neutrófilos. En los ensayos clínicos, los recuentos sanguíneos fueron monitoreados cada semana inicialmente. Los recuentos hematológicos más bajos se observaron predominantemente en la tercera semana de tratamiento. La mielosupresión puede requerir retrasos en la dosis y/o reducciones posteriores si no se produce recuperación a los valores recomendados para el primer día del siguiente ciclo programado. Antes del inicio del siguiente ciclo de terapia, el RAN debe ser  $\geq 1 \times 10^9/L$  y el recuento de plaquetas debe ser  $\geq 75 \times 10^9/L$ .

Infecciones

En ensayos clínicos y en informes posteriores a la comercialización de clorhidrato de bendamustina se han reportado casos de infección, incluida la neumonía, la sepsis, el shock séptico, la hepatitis y la muerte en pacientes adultos y pediátricos. Los pacientes con mielosupresión después del tratamiento con clorhidrato de bendamustina son más susceptibles a las infecciones. Se debe aconsejar a los pacientes con mielosupresión después del tratamiento con clorhidrato de bendamustina que se pongan en contacto con un médico inmediatamente si tienen síntomas o signos de infección.

Los pacientes tratados con clorhidrato de bendamustina corren el riesgo de reactivación de infecciones que incluyen (pero no se limitan a) hepatitis B, citomegalovirus, Mycobacterium

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





tuberculosis y herpes zoster. Los pacientes deben someterse a vigilancia (incluida la monitorización clínica y de laboratorio, la profilaxis y el tratamiento) de la infección y la reactivación de la infección antes de la administración.

#### Anafilaxia y reacciones a la infusión

Las reacciones de infusión al clorhidrato de bendamustina han ocurrido comúnmente en ensayos clínicos. Los síntomas incluyen fiebre, escalofríos, prurito y erupción cutánea. En raras ocasiones se han producido reacciones anafilácticas y anafilactoides graves, particularmente en el segundo ciclo de terapia y en los posteriores.

Se debe monitorear clínicamente la aparición de reacciones graves y suspender el medicamento si aparecen. Se recomienda preguntar a los pacientes sobre síntomas sugestivos de reacciones a la infusión después de su primer ciclo de terapia. Los pacientes que experimentan reacciones de tipo alérgico de grado 3 o peor no deben ser reexpuestos al fármaco. Se pueden considerar medidas para prevenir reacciones graves, incluidos los antihistamínicos, los antipiréticos y los corticosteroides en los ciclos subsiguientes en pacientes que hayan experimentado reacciones de infusión de Grado 1 o 2.

#### Síndrome de lisis tumoral

El síndrome de lisis tumoral asociado con clorhidrato de bendamustina se ha reportado en pacientes en ensayos clínicos y en informes posteriores a la comercialización. Tiende a presentarse dentro del primer ciclo de tratamiento del clorhidrato de bendamustina y, sin intervención puede conducir a insuficiencia renal aguda y muerte. Las medidas preventivas incluyen una hidratación vigorosa y una estrecha vigilancia de la química sanguínea, en particular los niveles de potasio y ácido úrico. El alopurinol también se ha usado durante el inicio de la terapia con clorhidrato de bendamustina. Sin embargo, puede haber un mayor riesgo de toxicidad grave para la piel cuando se administran concomitantemente clorhidrato de bendamustina y alopurinol.

#### Reacciones cutáneas

Se han reportado reacciones cutáneas fatales y graves con el tratamiento con clorhidrato de bendamustina en ensayos clínicos e informes de seguridad posteriores a la comercialización, que incluyen reacciones cutáneas tóxicas [Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica y reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos, exantema bulloso y exantema. Los eventos ocurrieron cuando se administró clorhidrato de bendamustina como agente único y en combinación con otros agentes anticancerosos o alopurinol. Cuando ocurren reacciones en la piel, pueden ser progresivas y aumentar su gravedad con un tratamiento adicional. Se debe vigilar de cerca a los pacientes con reacciones cutáneas. Si las reacciones cutáneas son graves o progresivas, suspenda o suspenda el clorhidrato de bendamustina.

#### Hepatotoxicidad

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se han notificado casos graves y fatales de daño hepático con la inyección de clorhidrato de bendamustina. La terapia de combinación, la enfermedad progresiva o la reactivación de la hepatitis B fueron factores de confusión en algunos pacientes. La mayoría de los casos se notificaron dentro de los primeros tres meses de inicio de la terapia. Monitoree las pruebas de química hepática antes y durante la terapia con bendamustina.

#### Otras malignidades

Existen informes de enfermedades premalignas y malignas que se han desarrollado en pacientes que han sido tratados con clorhidrato de bendamustina, incluido el síndrome mielodisplásico, trastornos mieloproliferativos, leucemia mieloide aguda y carcinoma bronquial.

#### Lesión por extravasación

Se han reportado extravasaciones de clorhidrato de bendamustina en la comercialización posterior, lo que resulta en hospitalizaciones por eritema, hinchazón marcada y dolor. Asegurar un buen acceso venoso antes de comenzar la infusión de clorhidrato de bendamustina y monitorear el sitio de infusión intravenosa para enrojecimiento, hinchazón, dolor, infección y necrosis durante y después de la administración de clorhidrato de bendamustina.

#### Toxicidad embrio-fetal

El clorhidrato de bendamustina puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. La administración de dosis únicas intraperitoneales de bendamustina en ratones y ratas durante la organogénesis causó un aumento en las reabsorciones, malformaciones esqueléticas y viscerales y disminución del peso fetal.

#### Reacciones adversas:

Las siguientes reacciones adversas graves se han asociado con clorhidrato de bendamustina en ensayos clínicos:

- Mielosupresión
- Infecciones
- Anafilaxia y reacciones a la infusión
- Síndrome de lisis tumoral
- Reacciones cutáneas
- Hepatotoxicidad
- Otras malignidades
- Lesión por extravasación

#### Reacciones adversas reportadas en ensayos clínicos

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Debido a que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy diversas, es posible que las tasas de reacciones adversas reportadas allí no reflejen las tasas observadas en la práctica.

#### Leucemia linfocítica crónica.

Los datos que se describen a continuación reflejan la exposición al clorhidrato de bendamustina en 153 pacientes con LLC estudiados en un ensayo aleatorizado, activocontrolado. La población tenía de 45 a 77 años, 63% hombres, 100% blancos, y no habían recibido tratamiento previo. Todos los pacientes comenzaron el estudio a una dosis de 100 mg/m<sup>2</sup> por vía intravenosa durante 30 minutos los días 1 y 2 cada 28 días.

Las reacciones adversas se informaron de acuerdo con NCI CTC v.2.0. Las reacciones adversas no hematológicas (cualquier grado) en el grupo del clorhidrato de bendamustina que se produjeron con una frecuencia superior al 15% fueron pirexia (24%), náuseas (20%) y vómitos (16%).

Otras reacciones adversas observadas con frecuencia en uno o más estudios incluyeron astenia, fatiga, malestar y debilidad, boca seca, somnolencia, tos, estreñimiento, dolor de cabeza, inflamación de la mucosa y estomatitis. El empeoramiento de la hipertensión se informó en 4 pacientes tratados con clorhidrato de bendamustina en el ensayo de LLC y en ninguno tratado con clorambucil. Tres de estas cuatro reacciones adversas se describieron como una crisis hipertensiva y se manejaron con medicamentos orales y se resolvieron.

Las reacciones adversas más frecuentes que llevaron al retiro del estudio en pacientes que recibieron clorhidrato de bendamustina fueron hipersensibilidad (2%) y pirexia (1%).

La tabla 1 contiene las reacciones adversas emergentes del tratamiento, independientemente de su causa.

Tabla 1. Reacciones adversas no hematológicas que ocurrieron en un ensayo clínico aleatorizado de LLC en al menos el 5% de los pacientes.

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	Número (%) de pacientes			
	Clorhidrato de Bendamustina (N=153)		Clorambucil (N=143)	
	Todos los grados	Grado 3 - 4	Todos los grados	Grado 3 - 4
No. total de pacientes con al menos una reacción adversa	121 (79)	52 (34)	96 (67)	25 (17)
<b>Trastornos gastrointestinales</b>				
Nauseas	31 (20)	1 (<1)	21 (15)	1 (<1)
Vómito	24 (16)	1 (<1)	9 (6)	0
Diarrea	14 (9)	2 (1)	5 (3)	0
<b>Síntomas Generales</b>				
Fiebre	36 (24)	6 (4)	8 (6)	2 (1)
Fatiga	14 (9)	2 (1)	8 (6)	0
Astenia	13 (8)	0	6 (4)	0
Escalofríos	9 (6)	0	1 (<1)	0
<b>Trastornos del sistema inmune</b>				
Hipersensibilidad	7 (5)	2 (1)	3 (2)	0
<b>Infecciones e infestaciones</b>				
Nasofaringitis	10 (7)	0	12 (8)	0
Infección	9 (6)	3 (2)	1 (<1)	1 (<1)
Herpes simplex	5 (3)	0	7 (5)	0
<b>En investigación</b>				
Disminución de peso	11 (7)	0	5 (3)	0
<b>Trastornos nutricionales y del metabolismo</b>				
Hiperuricemia	11 (7)	3 (2)	2 (1)	0
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales</b>				
Tos	6 (4)	1 (<1)	7 (5)	1 (<1)
<b>Trastornos de la piel y tejido subcutáneo</b>				
Rash	12 (8)	4 (3)	7 (5)	3 (2)
Prurito	8 (5)	0	2 (1)	0

Los valores de las pruebas de laboratorio de hematología de grado 3 y 4 por grupo de tratamiento en el estudio clínico de LLC se describen en la Tabla 2. Estos hallazgos confirman los efectos mielosupresores observados en pacientes tratados con clorhidrato de bendamustina. Se administraron transfusiones de glóbulos rojos al 20% de los pacientes que recibieron clorhidrato de bendamustina, en comparación con el 6% de los pacientes que recibieron clorambucil.

Tabla 2. Incidencia de alteraciones en el laboratorio de hematología en pacientes que recibieron clorhidrato de bendamustina o clorambucil en el estudio clínico de LLC.

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Alteraciones de laboratorio	Clorhidrato de bendamustina N=150		Clorambucil N=141	
	Todos los grados n (%)	Grado 3-4 n (%)	Todos los grados n (%)	Grado 3-4 n (%)
Disminución hemoglobina	134 (89)	20 (13)	115 (82)	12 (9)
Disminución de plaquetas	116 (77)	16 (11)	110 (78)	14 (10)
Disminución de leucocitos	92 (61)	42 (28)	26 (18)	4 (3)
Disminución de linfocitos	102 (68)	70 (47)	27 (19)	6 (4)
Disminución de neutrófilos	113 (75)	65 (43)	86 (61)	30 (21)

En el ensayo de LLC, el 34% de los pacientes tenía elevaciones de bilirrubina, algunas sin asociación con elevaciones significativas en AST y ALT. El aumento de bilirrubina grado 3 o 4 ocurrió en el 3% de los pacientes y el aumento de AST y ALT en 1% y al 3% de los pacientes, respectivamente. Los pacientes tratados con clorhidrato de bendamustina también pueden tener cambios en los niveles de creatinina. Si se detectan alteraciones, se deben monitorear estos parámetros para asegurar que no se produzca un mayor deterioro.

#### Linfoma No Hodgkin

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición al clorhidrato de bendamustina en 176 pacientes con LNH indolente de células B en dos estudios de un solo brazo. La población tenía de 31 a 84 años, 60% hombres y 40% mujeres. La distribución de la raza fue 89% blanca, 7% negra, 3% hispana, 1% otros. Estos pacientes recibieron clorhidrato de bendamustina en una dosis de 120mg/m<sup>2</sup> por vía intravenosa en los días 1 y 2 hasta ocho ciclos de 21 días.

Las reacciones adversas que ocurren en al menos el 5% de los pacientes con LNH, independientemente de la gravedad, se muestran en la Tabla 3. Las reacciones adversas no hematológicas más comunes ( $\geq 30\%$ ) fueron náuseas (75%), fatiga (57%), vómitos (40%), diarrea (37%) y pirexia (34%). Las reacciones adversas no hematológicas más comunes de grado 3 o 4 ( $\geq 5\%$ ) fueron fatiga (11%), neutropenia febril (6%) y neumonía, hipopotasemia y deshidratación, cada una reportada en el 5% de los pacientes.

Tabla 3. Reacciones adversas no hematológicas que ocurren en al menos el 5% de los pacientes con LNH tratados con clorhidrato de bendamustina por sistema (n = 176).

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Sistema	Número (%) de pacientes	
	Todos los grados	Grado 3 - 4
<b>No. total de pacientes con al menos una reacción adversa</b>	176 (100)	94 (53)
<b>Trastornos cardíacos</b>		
Taquicardia	13 (7)	0
<b>Trastornos gastrointestinales</b>		
Náuseas	132 (75)	7 (4)
Vómito	71 (40)	5 (3)
Diarrea	65 (37)	6 (3)
Constipación	51 (29)	1 (<1)
Estomatitis	27 (15)	1 (<1)
Dolor abdominal	22 (13)	2 (1)
Dispepsia	20 (11)	0
Reflujo gastroesofágico	18 (10)	0
Boca seca	15 (9)	1 (<1)
Dolor abdominal	8 (5)	0
Distensión abdominal	8 (5)	0
<b>Síntomas Generales</b>		
Fatiga	101 (57)	19 (11)
Fiebre	59 (34)	3 (2)
Escalofríos	24 (14)	0
Edema periférico	23 (13)	1 (<1)
Astenia	19 (11)	4 (2)
Dolor de pecho	11 (6)	1 (<1)
Dolor sitio de infusión	11 (6)	0
Dolor	10 (6)	0
Dolor en el sitio del catéter	8 (5)	0
<b>Infecciones e Infecciones</b>		
Herpes zoster	18 (10)	5 (3)
Infección del tracto respiratorio superior	18 (10)	0
Infección urinaria	17 (10)	4 (2)
Sinusitis	15 (9)	0

Las toxicidades hematológicas, basadas en valores de laboratorio, en pacientes con LNH tratados en ambos estudios se describen en la Tabla 4. Alteraciones en las pruebas de laboratorio grado 3 o 4 que ocurrieron en >1% de los pacientes fueron hiperglucemia (3%), creatinina elevada (2%), hiponatremia (2%) e hipocalcemia (2%).

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 4. Incidencia de alteraciones en pruebas hematológicas en pacientes que recibieron clorhidrato de bendamustina en los estudios de LNH.

Alteraciones de laboratorio	Porcentaje de Pacientes	
	Todos los grados	Grado 3-4
Disminución de linfocitos	99	94
Disminución de leucocitos	94	56
Disminución hemoglobina	88	11
Disminución de neutrófilos	86	60
Disminución de plaquetas	86	25

En ambos estudios, se informaron reacciones adversas graves, independientemente de la causalidad, en el 37% de los pacientes que recibieron clorhidrato de bendamustina.

Las reacciones adversas graves más comunes que ocurrieron en  $\geq 5\%$  de los pacientes fueron neutropenia febril y neumonía. Otras reacciones adversas graves importantes notificadas en ensayos clínicos y/o en experiencia posterior a la comercialización fueron insuficiencia renal aguda, insuficiencia cardíaca, hipersensibilidad, reacciones cutáneas, fibrosis pulmonar y síndrome mielodisplásico. Las reacciones adversas graves relacionadas con el fármaco, informadas en ensayos clínicos incluyeron mielosupresión, infección, neumonía, síndrome de lisis tumoral y reacciones a la perfusión. Las reacciones adversas que ocurren con menos frecuencia, pero posiblemente relacionadas con el tratamiento con clorhidrato de bendamustina fueron hemólisis, trastorno de disgeusia / gusto, neumonía atípica, sepsis, herpes zoster, eritema, dermatitis y necrosis de la piel.

#### Experiencia post-comercialización

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas durante el uso posterior a la aprobación del clorhidrato de bendamustina. Debido a que estas reacciones se informan voluntariamente en una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de forma confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

- Trastornos de los sistemas sanguíneos y linfáticos: pancitopenia.

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Trastornos cardiovasculares: fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca congestiva (algunos mortales), infarto de miocardio (algunos mortales), palpitaciones.
- Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración: reacciones en el lugar de inyección (que incluyen flebitis, prurito, irritación, dolor, hinchazón), reacciones en el lugar de la infusión (que incluyen flebitis, prurito, irritación, dolor, hinchazón).
- Trastornos del sistema inmunitario: anafilaxis.
- Infecciones e infestaciones: neumonía por *Pneumocystis jiroveci*.
- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: neumonitis.
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, DRESS (reacción al fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos).

#### Interacciones:

No se han realizado evaluaciones clínicas formales de las interacciones farmacocinéticas entre el clorhidrato de bendamustina y otros fármacos. Los metabolitos activos de la bendamustina, la gamma-hidroxi bendamustina (M3) y la Ndesmetilbendamustina (M4), se forman a través del citocromo P450 CYP1A2. Los inhibidores de CYP1A2 (por ejemplo, fluvoxamina, ciprofloxacina) tienen potencial para aumentar las concentraciones plasmáticas de bendamustina y disminuir las concentraciones plasmáticas de metabolitos activos. Los inductores de CYP1A2 (por ejemplo, omeprazol, fumar) tienen el potencial de disminuir las concentraciones plasmáticas de bendamustina y aumentar las concentraciones plasmáticas de sus metabolitos activos. Se debe tener precaución o se deben considerar tratamientos alternativos si se necesita un tratamiento concomitante con inhibidores o inductores del CYP1A2.

El papel de los sistemas de transporte activo en la distribución de bendamustina no se ha evaluado completamente. Los datos *in vitro* sugieren que la glicoproteína P, la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP) y otros transportadores de flujo de salida pueden tener un papel en el transporte de bendamustina.

Según los datos *in vitro*, no es probable que la bendamustina inhiba el metabolismo vía de las isoenzimas CYP1A2, 2C9/10, 2D6, 2E1 o 3A4/5 del CYP humano, ni induzca el metabolismo de los sustratos de las enzimas del citocromo P450.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Dosificación:

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





### Leucemia linfocítica crónica

#### Dosis recomendada:

La dosis recomendada es de 100 mg/m<sup>2</sup> administrada por vía intravenosa durante 30 minutos en los días 1 y 2 de un ciclo de 28 días, hasta 6 ciclos.

#### Retrasos en la dosis, modificaciones de la dosis y reinicio de la terapia para la LLC:

La administración de la inyección de 100 mg/4 ml (25 mg/ml) de clorhidrato de bendamustina debe retrasarse en caso de toxicidad hematológica grado 4 o toxicidad no hematológica grado 2 o clínicamente significativa. Una vez que la toxicidad no hematológica se ha recuperado a  $\leq$  Grado 1 y/o los recuentos sanguíneos han mejorado [Recuento absoluto de neutrófilos (RAN)  $\geq 1 \times 10^9/L$ , plaquetas  $\geq 75 \times 10^9/L$ ], se puede reiniciar el clorhidrato de bendamustina 100 mg/4 ml (25 mg/ml) a discreción del médico tratante.

Modificaciones de dosis para toxicidad hematológica: para toxicidad de grado 3 o superior, reducir la dosis a 50 mg/m<sup>2</sup> en los días 1 y 2 de cada ciclo; si se repite la toxicidad de grado 3 o superior, reducir la dosis a 25 mg/m<sup>2</sup> en los días 1 y 2 de cada ciclo.

Modificaciones de dosis para toxicidad no hematológica: para toxicidad de grado 3 clínicamente significativa o mayor, reducir la dosis a 50 mg/m<sup>2</sup> en los días 1 y 2 de cada ciclo.

El aumento escalonado de la dosis en ciclos subsiguientes puede considerarse a discreción del médico tratante.

### Linfoma no Hodgkin

#### Dosis recomendada:

La dosis recomendada es de 120 mg/m<sup>2</sup> administrada por vía intravenosa durante 60 minutos en los días 1 y 2 de un ciclo de 21 días, hasta 8 ciclos.

#### Retrasos en la dosis, modificaciones de la dosis y reinicio de la terapia para el LNH:

La administración de clorhidrato de bendamustina debe retrasarse en caso de toxicidad hematológica de grado 4 o toxicidad no hematológica clínicamente significativa  $\geq$  grado 2. Una vez que la toxicidad no hematológica se ha recuperado a  $\leq$  Grado 1 y/o los recuentos sanguíneos han mejorado [Recuento absoluto de neutrófilos (RAN)  $\geq 1 \times 10^9/L$ , plaquetas  $\geq 75 \times 10^9/L$ ], el clorhidrato de bendamustina se puede reiniciar a discreción del médico tratante. Además, la reducción de la dosis puede estar justificada.

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Modificaciones de dosis para toxicidad hematológica: para toxicidad grado 4, reducir la dosis a 90 mg/m<sup>2</sup> en los días 1 y 2 de cada ciclo; si la toxicidad de grado 4 se repite, reducir la dosis a 60 mg/m<sup>2</sup> en los días 1 y 2 de cada ciclo.

Modificaciones de dosis para toxicidad no hematológica: para toxicidad grado 3 o mayor, reducir la dosis a 90 mg/m<sup>2</sup> en los días 1 y 2 de cada ciclo; si se repite la toxicidad grado 3 o superior, reducir la dosis a 60 mg/m<sup>2</sup> en los días 1 y 2 de cada ciclo.

#### Grupo etario

#### Poblaciones especiales:

##### Embarazo

Categoría D del embarazo. El clorhidrato de bendamustina puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. La bendamustina causó malformaciones en animales, cuando se administró una dosis única a animales en gestación. Se debe recomendar a las mujeres que eviten quedar embarazadas mientras reciben clorhidrato de bendamustina y durante los 3 meses posteriores a la interrupción del tratamiento. Si se usa este medicamento durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras recibe este medicamento, se debe informar a la paciente sobre el peligro potencial para el feto. Se debe aconsejar a los hombres que reciben clorhidrato de bendamustina que utilicen anticonceptivos confiables durante el mismo período de tiempo.

##### Lactancia

Se desconoce si este medicamento se excreta en la leche humana. Debido a que muchos medicamentos se excretan en la leche materna y debido a la posibilidad de que se presenten reacciones adversas graves en los lactantes y la tumorigenicidad demostrada para la bendamustina en estudios con animales, se debe decidir si interrumpir la lactancia o interrumpir la administración del medicamento, teniendo en cuenta la importancia de la droga a la madre.

##### Uso pediátrico

No se ha establecido la eficacia del clorhidrato de bendamustina en pacientes pediátricos. El clorhidrato de bendamustina se evaluó en un solo ensayo de fase 1/2 en pacientes pediátricos con leucemia. El perfil de seguridad del clorhidrato de bendamustina en pacientes pediátricos fue consistente con el observado en adultos, y no se identificaron nuevas señales de seguridad.

El ensayo incluyó pacientes pediátricos de 1 a 19 años con leucemia aguda recidivante o refractaria, incluidos 27 pacientes con leucemia linfocítica aguda (LLA) y 16 pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA). El clorhidrato de bendamustina se administró como una

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



infusión intravenosa durante 60 minutos en los días 1 y 2 de cada ciclo de 21 días. Se evaluaron dosis de 90 y 120 mg / m<sup>2</sup>. La parte de Fase 1 del estudio determinó que la dosis recomendada de clorhidrato de bendamustina para la Fase 2 en pacientes pediátricos era de 120 mg/m<sup>2</sup>. Un total de 32 pacientes ingresaron a la fase 2 del estudio a la dosis recomendada y fueron evaluados para la respuesta. No hubo respuesta al tratamiento (CR + CRp) en ningún paciente con esta dosis.

Sin embargo, hubo 2 pacientes con LLA que lograron una RC a una dosis de 90 mg/m<sup>2</sup> en la parte de la Fase 1 del estudio.

En el ensayo pediátrico mencionado anteriormente, se evaluó la farmacocinética del clorhidrato de bendamustina en dosis de 90 y 120 mg/m<sup>2</sup> en 5 y 38 pacientes, respectivamente, de 1 a 19 años (edad promedio de 10 años). El aclaramiento medio ajustado de la bendamustina en la superficie corporal geométrica fue de 14,2 L/h/m<sup>2</sup>. Las exposiciones (AUC<sub>0-24</sub> y C<sub>max</sub>) a la bendamustina en pacientes pediátricos después de una infusión intravenosa de 120 mg/m<sup>2</sup> durante 60 minutos fueron similares a las de pacientes adultos después de la misma dosis de 120 mg/m<sup>2</sup>.

#### Uso geriátrico

En los estudios de LLC y LNH, no hubo diferencias clínicamente significativas en el perfil de reacción adversa entre pacientes geriátricos (≥ 65 años) y pacientes más jóvenes.

#### Leucemia linfocítica crónica.

En el estudio clínico de LLC aleatorizado, 153 pacientes recibieron clorhidrato de bendamustina. La tasa de respuesta general para los pacientes menores de 65 años fue del 70% (n=82) para el clorhidrato de bendamustina y del 30% (n=69) para el clorambucil.

La tasa de respuesta general para pacientes de 65 años o más fue del 47% (n=71) para el clorhidrato de bendamustina y del 22% (n=79) para el clorambucil.

En pacientes menores de 65 años, la media de supervivencia libre de progresión fue de 19 meses en el grupo de clorhidrato de bendamustina y de 8 meses en el grupo de clorambucil. En pacientes de 65 años o más, la media de supervivencia libre de progresión fue de 12 meses en el grupo de clorhidrato de bendamustina y de 8 meses en el grupo de clorambucil.

#### Linfoma no Hodgkin.

La eficacia (tasa de respuesta global y duración de la respuesta) fue similar en pacientes menores y mayores de 65 años. Independientemente de la edad, los 176 pacientes experimentaron al menos una reacción adversa.

#### Método de administración

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La solución concentrada para infusión debe diluirse con solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg / ml (0,9%) y luego administrarse por infusión intravenosa. Se debe utilizar una técnica aséptica.

### 1. Dilución

Extraer asépticamente el volumen necesario para la dosis requerida del vial de bendamustina 180 mg / 4 ml. Diluya la dosis total recomendada de hidrocloreto de bendamustina 180 mg / 4 ml con una solución de cloruro de sodio al 0,9% para producir un volumen final de aproximadamente 500 ml.

Al diluir el producto, debe tenerse en cuenta que la concentración (45 mg / ml) de bendamustina es más alta que en los concentrados habituales de bendamustina como resultado de la reconstitución de medicamentos que contienen bendamustina en polvo.

El clorhidrato de bendamustina 180 mg / 4 ml debe diluirse con una solución de cloruro de sodio al 0,9% y no con otras soluciones inyectables.

### 2. Administración

La solución se administra mediante infusión intravenosa durante 30-60 min.

- Los viales son para uso en dosis múltiples.
- Cualquier producto no utilizado o material de desecho debe eliminarse de acuerdo con los requisitos locales.

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 con fines de Registro Sanitario
- Evaluación farmacológica de la nueva concentración con fines de Registro Sanitario
- Inserto versión 01. Septiembre 2020
- Información para prescribir versión 01. Septiembre 2020

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe: completar la información concerniente a los ítems de posología, estudio

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**clínicos y RAM para la indicación en mieloma múltiple, así como se presenta para las demás indicaciones e incluirlas en el inserto y la IPP.**

**Ajustar la información farmacológica a la aprobada por la Sala para este principio activo.**

### **3.1.5.2. VORICONAZOL 200MG / 20ML**

Expediente : 20191447  
Radicado : 20201199692  
Fecha : 28/10/2020  
Interesado : ADS Pharma S.A.S

Composición: Cada mL de solución inyectable contiene 10 mg de Voriconazol

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Indicado en adultos y niños de 2 años de edad o mayores, para:

Tratamiento de aspergilosis invasiva.

Tratamiento de candidemia en pacientes no neutropénicos.

Tratamiento de infecciones invasivas graves por candida (incluyendo c. Krusei) resistentes a fluconazol.

Tratamiento de infecciones fúngicas graves por scedosporium spp. Y fusarium spp.

Medicamento alternativo en la profilaxis de pacientes que están en alto riesgo de desarrollar infecciones fúngicas invasivas, como los pacientes receptores de trasplantes de médula ósea.

Contraindicaciones:

- Embarazo.
- Lactancia.
- Niños menores de 2 años.
- Hipersensibilidad a los derivados azólicos.

Precauciones y advertencias:

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No administrar concomitantemente con fármacos que tengan como sustrato la isoenzima cyp3a4 como terfenadina, astemizol, cisapride, quinidina, pimozida ya que éstos, al aumentar sus concentraciones, pueden generar alargamiento del intervalo qtc con la aparición de taquicardia ventricular polimorfa (*torsades des pointes*).

La administración de voriconazol con rifampicina, carbamazepina y fenobarbital puede provocar disminución de los niveles del antifúngico.

No se deberá asociar con derivados del ergot (ergotamina y similares) y hierba de san juan que, por ser sustratos de la isoenzima cyp3a4, aumentarían sus concentraciones con el riesgo de efectos ergotamínicos serios.

La administración de voriconazol con sirolimús no está indicada ya que puede incrementar los niveles de éste último de modo significativo en sujetos sanos.

Reacciones adversas:

Es un fármaco generalmente bien tolerado. El efecto adverso más frecuente es un trastorno reversible de la visión, observado hasta en 30% de los pacientes.

El segundo más observado es el exantema cutáneo (8%), no debiendo olvidarse su potencial de fotosensibilidad. Produce elevación de las enzimas hepáticas (10 - 15%) reversible al discontinuar el medicamento, con mayor frecuencia que fluconazol, describiéndose algunos casos de hepatitis grave.

Debido a su metabolización a través del citocromo p450 el potencial de interacciones farmacológicas es elevado

Interacciones:

Durante el tratamiento con voriconazol no debe tomar los medicamentos de la siguiente lista:

Terfenadina (para trastornos alérgicos).

Astemizol (para trastornos alérgicos).

Cisaprida (para trastornos digestivos).

Pimozida (para tratar enfermedades mentales).

Quinidina (para tratar arritmias cardíacas).

Rifampicina (para tratar la tuberculosis).

Carbamazepina (para tratar las convulsiones).

Fenobarbital (para tratar el insomnio intenso y las convulsiones).

Alcaloides del ergot (por ej.: ergotamina, dihidroergotamina; para tratar la cefalea).

Sirolimus (para tratar a los receptores de trasplantes)

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Poblaciones especiales:  
Enfermedades huérfanas

Vía de administración: Intravenoso  
Dosificación y Grupo etario:

Antes del inicio y durante el tratamiento con voriconazol se deberán monitorizar y corregir, siempre que sea necesario, las alteraciones electrolíticas, tales como hipokalemia, hipomagnesemia e hipocalcemia.

La solución reconstituida se puede diluir con: (0.9%) cloruro de sodio, dextrosa al 5%. Se recomienda que voriconazol debe infundirse durante 1-2 horas, a una a una velocidad máxima de 3 mg / kg por hora.

Adultos:

Dosis de carga (primeras 24 horas): 6 mg/kg cada 12 horas.

Dosis de mantenimiento (tras las primeras 24 horas): 4 mg/kg dos veces al día.

Niños (de 2 a < 12 años) y adolescentes jóvenes con un peso corporal bajo (de 12 a 14 años y < 50 kg)

Voriconazol se debe dosificar como en los niños ya que en dichos adolescentes jóvenes, el metabolismo de voriconazol puede ser más similar al de niños que al de adultos.

Dosis de carga (primeras 24 horas): 9 mg/kg cada 12 horas

Dosis de mantenimiento (tras las primeras 24 horas): 8 mg/kg dos veces al día.

Pacientes de edad avanzada: no es necesario el ajuste de dosis en los pacientes de edad avanzada

Condición de venta: Venta confórmula 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 sin fines de Registro Sanitario

Acta No. 02 de 2021 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 solicita información adicional sobre el desarrollo de la forma farmacéutica (solución), estabilidad, seguridad y eficacia.

### 3.1.5.3. NATESTO

Expediente : 20192875  
Radicado : 20201217945  
Fecha : 20/11/2020  
Interesado : Aulen Pharma S.A

Composición: Cada dosis de gel nasal contiene 4.5 % de Testosterona

Forma farmacéutica: Gel nasal

Indicaciones:

Natesto es un andrógeno indicado para la terapia de reemplazo en hombres para condiciones asociadas con una deficiencia o ausencia de testosterona endógena:

- Hipogonadismo primario (congénito o adquirido): insuficiencia testicular debido a afecciones como criptorquidia, torsión bilateral, orquitis, síndrome de testículo desaparecido, orquiectomía, síndrome de
- Klinefelter, quimioterapia o daño tóxico por alcohol o metales pesados. Estos hombres suelen tener concentraciones séricas bajas de testosterona y gonadotropinas (hormona estimulante del folículo [FSH], hormona luteinizante [LH]) por encima del rango normal.
- Hipogonadismo hipogonadotrópico (congénito o adquirido): deficiencia de gonadotropina idiopática u hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH) o lesión hipofisaria-hipotalámica por tumores, traumatismos o radiación. Estos hombres tienen concentraciones séricas de testosterona bajas, pero gonadotropinas en el rango normal o bajo.

Contraindicaciones:

- Natesto está contraindicado en hombres con carcinoma de mama o carcinoma de próstata conocido o sospechado.
- Natesto está contraindicado en mujeres que están o pueden quedar embarazadas o que están amamantando.
- Natesto puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada.
- Natesto puede provocar reacciones adversas graves en los lactantes.

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





- La exposición de un feto o un lactante a los andrógenos puede provocar diversos grados de virilización. Si una mujer embarazada está expuesta a Natesto, debe ser informada del peligro potencial para el feto.

Precauciones y advertencias:

- Precaución de uso en pacientes con afecciones nasales crónicas y alteraciones de la anatomía nasal
- Empeoramiento de la hiperplasia prostática benigna y riesgo potencial de cáncer de próstata con el uso de andrógenos, como Natesto.
- Los aumentos del hematocrito, que reflejan el aumento de la masa de glóbulos rojos, pueden requerir la interrupción de Natesto.
- Ha habido informes posteriores a la comercialización de eventos tromboembólicos venosos, incluida la trombosis venosa profunda (TVP) y la embolia pulmonar (EP), en pacientes que utilizan productos con testosterona como Natesto. Evaluar a los pacientes que informan síntomas
- Debido a la falta de estudios controlados en mujeres y los posibles efectos virilizantes, Natesto no está indicado para su uso en mujeres.
- Con grandes dosis de andrógenos exógenos, incluido Natesto, la espermatogénesis puede suprimirse mediante la inhibición por retroalimentación de la hormona estimulante del folículo hipofisario (FSH), que posiblemente podría provocar efectos adversos en los parámetros del semen, incluido el recuento de espermatozoides.
- El uso prolongado de altas dosis de andrógenos 17-alfaalquilo activos por vía oral (metiltestosterona) se ha asociado con efectos adversos hepáticos graves (peliosis, hepatitis, neoplasias hepáticas, hepatitis colestásica e ictericia).
- Los andrógenos, incluido Natesto, pueden promover la retención de sodio y agua.
- La ginecomastia puede desarrollarse y puede persistir en pacientes tratados con andrógenos, incluido Natesto.
- El tratamiento de hombres con hipogonadismo con testosterona puede potenciar la apnea del sueño en algunos pacientes, especialmente aquellos con factores de riesgo como obesidad y enfermedad pulmonar crónica.
- Pueden producirse cambios en el perfil de lípidos séricos.
- Los andrógenos, incluido Natesto, deben usarse con precaución en pacientes con cáncer con riesgo de hipercalcemia (e hipercalcemia asociada).
- Los andrógenos, incluido Natesto, pueden disminuir las concentraciones de globulinas fijadoras de tiroxina, lo que resulta en una disminución de las concentraciones séricas de T4 total y una mayor absorción de resina de T3 y T4.

Reacciones adversas:

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Aumento de antígeno prostático específico, dolor de cabeza, rinorrea, epistaxis, molestia nasal, nasofaringitis, bronquitis, infección del tracto respiratorio superior, sinusitis, cicatriz nasal, nasofaringitis, dolor en extremidad, malestar en la zona de aplicación y parosmia.

Interacciones:

- Pueden ocurrir cambios en la sensibilidad a la insulina o el control glucémico en pacientes tratados con andrógenos.
- Se pueden observar cambios en la actividad anticoagulante con andrógenos.
- El uso concomitante de testosterona con corticosteroides puede resultar en un aumento de la retención de líquidos y requiere vigilancia, especialmente en pacientes con enfermedad cardíaca, renal o hepática.
- Se observó una disminución del 2,6% en el AUC medio (0-24) y un descenso del 3,6% en la C<sub>máx</sub> media de la testosterona total en hombres con rinitis estacional sintomática cuando se trataron con oximetazolina 30 minutos antes de Natesto en comparación con cuando no se trataron. La oximetazolina no afecta la absorción de testosterona cuando se administra concomitantemente con Natesto.

Poblaciones especiales:

- Natesto está contraindicado durante el embarazo o en mujeres que puedan quedar embarazadas. La testosterona es teratogénica y puede causar daño fetal. La exposición de un feto a los andrógenos puede resultar en diversos grados de virilización. Si este medicamento se usa durante el embarazo o si la paciente queda embarazada mientras toma este medicamento, se debe informar a la paciente del peligro potencial para el feto.
- Aunque no se sabe cuánta testosterona se transfiere a la leche materna, Natesto está contraindicado en mujeres lactando debido al potencial de reacciones adversas graves en lactantes.
- No se ha establecido la seguridad y eficacia de Natesto en pacientes pediátricos menores de 18 años. El uso inadecuado puede resultar en la aceleración de la edad ósea y el cierre prematuro de las epífisis.
- No ha habido un número suficiente de pacientes geriátricos involucrados en estudios clínicos controlados que utilizan Natesto para determinar si la eficacia en los mayores de 65 años difiere de la de los sujetos más jóvenes.
- No se realizaron estudios en pacientes con insuficiencia renal o hepática
- No se ha establecido la seguridad y eficacia de Natesto en hombres con índice de masa corporal superior a 35 kg/m<sup>2</sup>.
- Las concentraciones séricas de testosterona total disminuyeron entre un 21 y un 24% en los hombres con rinitis alérgica sintomática, ya sea que se hayan tratado con descongestionantes nasales como oximetazolina o que no se hayan tratado.

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Vía de administración: Intranasal

Dosificación y Grupo etario:

La dosis recomendada de Natesto es de 11 mg de testosterona (2 pulsaciones de bomba; 1 pulsación por fosa nasal) administrada por vía intranasal tres veces al día para una dosis diaria total de 33 mg, para hombres adultos mayores de 18 años de edad.

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 sin fines de Registro Sanitario
- Evaluación farmacológica de la nueva concentración sin fines de Registro Sanitario

**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 dosis de gel nasal contiene 4.5 % de Testosterona

**Forma farmacéutica:** Gel nasal

**Indicaciones:**

**Natesto es un andrógeno indicado para la terapia de reemplazo en hombres para condiciones asociadas con una deficiencia o ausencia de testosterona endógena:**

- **Hipogonadismo primario (congénito o adquirido):** insuficiencia testicular debido a afecciones como criptorquidia, torsión bilateral, orquitis, síndrome de testículo desaparecido, orquiectomía, síndrome de
- **Klinefelter, quimioterapia o daño tóxico por alcohol o metales pesados.** Estos hombres suelen tener concentraciones séricas bajas de testosterona y gonadotropinas (hormona estimulante del folículo [FSH], hormona luteinizante [LH]) por encima del rango normal.
- **Hipogonadismo hipogonadotrópico (congénito o adquirido):** deficiencia de gonadotropina idiopática u hormona liberadora de hormona luteinizante

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



(LHRH) o lesión hipofisaria-hipotalámica por tumores, traumatismos o radiación. Estos hombres tienen concentraciones séricas de testosterona bajas, pero gonadotropinas en el rango normal o bajo.

#### Contraindicaciones:

- Natesto está contraindicado en hombres con carcinoma de mama o carcinoma de próstata conocido o sospechado.
- Natesto está contraindicado en mujeres que están o pueden quedar embarazadas o que están amamantando.
- Natesto puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada.
- Natesto puede provocar reacciones adversas graves en los lactantes.
- La exposición de un feto o un lactante a los andrógenos puede provocar diversos grados de virilización. Si una mujer embarazada está expuesta a Natesto, debe ser informada del peligro potencial para el feto.

#### Precauciones y advertencias:

- Precaución de uso en pacientes con afecciones nasales crónicas y alteraciones de la anatomía nasal
- Empeoramiento de la hiperplasia prostática benigna y riesgo potencial de cáncer de próstata con el uso de andrógenos, como Natesto.
- Los aumentos del hematocrito, que reflejan el aumento de la masa de glóbulos rojos, pueden requerir la interrupción de Natesto.
- Ha habido informes posteriores a la comercialización de eventos tromboembólicos venosos, incluida la trombosis venosa profunda (TVP) y la embolia pulmonar (EP), en pacientes que utilizan productos con testosterona como Natesto. Evaluar a los pacientes que informan síntomas
- Debido a la falta de estudios controlados en mujeres y los posibles efectos virilizantes, Natesto no está indicado para su uso en mujeres.
- Con grandes dosis de andrógenos exógenos, incluido Natesto, la espermatogénesis puede suprimirse mediante la inhibición por retroalimentación de la hormona estimulante del folículo hipofisario (FSH), que posiblemente podría provocar efectos adversos en los parámetros del semen, incluido el recuento de espermatozoides.
- El uso prolongado de altas dosis de andrógenos 17-alfaalquilo activos por vía oral (metiltestosterona) se ha asociado con efectos adversos hepáticos graves (peliosis, hepatitis, neoplasias hepáticas, hepatitis colestásica e ictericia).
- Los andrógenos, incluido Natesto, pueden promover la retención de sodio y agua.

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- La ginecomastia puede desarrollarse y puede persistir en pacientes tratados con andrógenos, incluido Natesto.
- El tratamiento de hombres con hipogonadismo con testosterona puede potenciar la apnea del sueño en algunos pacientes, especialmente aquellos con factores de riesgo como obesidad y enfermedad pulmonar crónica.
- Pueden producirse cambios en el perfil de lípidos séricos.
- Los andrógenos, incluido Natesto, deben usarse con precaución en pacientes con cáncer con riesgo de hipercalcemia (e hipercalcemia asociada).
- Los andrógenos, incluido Natesto, pueden disminuir las concentraciones de globulinas fijadoras de tiroxina, lo que resulta en una disminución de las concentraciones séricas de T4 total y una mayor absorción de resina de T3 y T4.

#### Reacciones adversas:

Aumento de antígeno prostático específico, dolor de cabeza, rinorrea, epistaxis, molestia nasal, nasofaringitis, bronquitis, infección del tracto respiratorio superior, sinusitis, cicatriz nasal, nasofaringitis, dolor en extremidad, malestar en la zona de aplicación y parosmia.

#### Interacciones:

- Pueden ocurrir cambios en la sensibilidad a la insulina o el control glucémico en pacientes tratados con andrógenos.
- Se pueden observar cambios en la actividad anticoagulante con andrógenos.
- El uso concomitante de testosterona con corticosteroides puede resultar en un aumento de la retención de líquidos y requiere vigilancia, especialmente en pacientes con enfermedad cardíaca, renal o hepática.
- Se observó una disminución del 2,6% en el AUC medio (0-24) y un descenso del 3,6% en la C<sub>máx</sub> media de la testosterona total en hombres con rinitis estacional sintomática cuando se trataron con oximetazolina 30 minutos antes de Natesto en comparación con cuando no se trataron. La oximetazolina no afecta la absorción de testosterona cuando se administra concomitantemente con Natesto.

#### Poblaciones especiales:

- Natesto está contraindicado durante el embarazo o en mujeres que puedan quedar embarazadas. La testosterona es teratogénica y puede causar daño fetal. La exposición de un feto a los andrógenos puede resultar en diversos grados de virilización. Si este medicamento se usa durante el embarazo o si la paciente queda embarazada mientras toma este medicamento, se debe informar a la paciente del peligro potencial para el feto.

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Aunque no se sabe cuánta testosterona se transfiere a la leche materna, Natesto está contraindicado en mujeres lactando debido al potencial de reacciones adversas graves en lactantes.
- No se ha establecido la seguridad y eficacia de Natesto en pacientes pediátricos menores de 18 años. El uso inadecuado puede resultar en la aceleración de la edad ósea y el cierre prematuro de las epífisis.
- No ha habido un número suficiente de pacientes geriátricos involucrados en estudios clínicos controlados que utilizan Natesto para determinar si la eficacia en los mayores de 65 años difiere de la de los sujetos más jóvenes.
- No se realizaron estudios en pacientes con insuficiencia renal o hepática
- No se ha establecido la seguridad y eficacia de Natesto en hombres con índice de masa corporal superior a 35 kg/m<sup>2</sup>.
- Las concentraciones séricas de testosterona total disminuyeron entre un 21 y un 24% en los hombres con rinitis alérgica sintomática, ya sea que se hayan tratado con descongestionantes nasales como oximetazolina o que no se hayan tratado.

Vía de administración: Intranasal

Dosificación y Grupo etario:

La dosis recomendada de Natesto es de 11 mg de testosterona (2 pulsaciones de bomba; 1 pulsación por fosa nasal) administrada por vía intranasal tres veces al día para una dosis diaria total de 33 mg, para hombres adultos mayores de 18 años de edad.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 9.1.1.0.N10

Nota de Farmacovigilancia

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

3.1.6. Evaluación farmacológica de nueva concentración

3.1.6.1. IBUPROFENO 6 MG/ML SOLUCIÓN INYECTABLE

Expediente : 20190887

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Radicado : 20201193353  
Fecha : 20/10/2020  
Interesado : B. Braun Medical S.A

Composición: Cada mL de solución inyectable contiene 6 mg de Ibuprofeno

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Ibuprofeno está indicado en adultos para el tratamiento sintomático a corto plazo del dolor moderado agudo y el tratamiento sintomático a corto plazo de la fiebre, cuando desde el punto de vista clínico esté justificada la administración por vía intravenosa o cuando no sean posibles otras vías de administración.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo, a otros AINE o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Antecedentes de broncoespasmo, asma, rinitis, angioedema o urticaria relacionados con la toma de ácido acetilsalicílico (AAS) u otros antiinflamatorios no esteroideos (AINE).
- Enfermedades que conlleven un aumento de la propensión a padecer hemorragias activas, como trombocitopenia.
- Antecedentes de úlcera péptica o hemorragia gastroduodenal recidivantes (pasadas o activas) (dos o más episodios de ulceración o hemorragia demostrados).
- Antecedentes de hemorragia o perforación gastrointestinal relacionadas con un tratamiento previo con AINE.
- Hemorragia cerebrovascular u otro tipo de hemorragia activa.
- Insuficiencia hepática o renal graves.
- Insuficiencia cardíaca grave (clase IV de la NYHA).
- Uso durante el período perioperatorio en el contexto de la cirugía de injerto de derivación de arterias coronarias (IDAC)
- Deshidratación grave (provocada por vómitos, diarrea o una ingesta de líquidos insuficiente).
- Último trimestre del embarazo

Precauciones y advertencias:

Las reacciones adversas se pueden reducir al mínimo mediante la utilización de la dosis eficaz más baja durante el período de tiempo más breve que sea necesario para controlar los síntomas.

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se debe evitar el uso simultáneo de ibuprofeno y otros AINE, incluyendo los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 (coxibes).

La frecuencia de las reacciones adversas a los AINE aumenta en la población de edad avanzada, en especial, el riesgo de hemorragia y perforación gastrointestinal, que pueden ser mortales.

#### Riesgos gastrointestinales

Se han notificado casos de hemorragia, ulceración o perforación GI, que pueden ser mortales, durante el tratamiento con todos los AINE, con la presencia o no de síntomas de alerta o antecedentes previos de acontecimientos GI graves.

El riesgo de hemorragia, ulceración o perforación GI es superior con el aumento de las dosis de los AINE en pacientes que tengan antecedentes de úlceras, en especial si están complicadas con hemorragia o perforación, así como en la población de edad avanzada. Estos pacientes deben comenzar el tratamiento con la dosis más baja disponible. Se debe considerar el tratamiento combinado con agentes protectores (p. ej., misoprostol o inhibidores de la bomba de protones) en estos pacientes, así como en aquellos pacientes que precisen el uso simultáneo de dosis bajas de ácido acetilsalicílico (AAS) o de otros fármacos que puedan aumentar el riesgo gastrointestinal.

Los pacientes que presenten antecedentes de una toxicidad GI, en especial la población de edad avanzada, deben notificar cualquier síntoma abdominal inusual (especialmente, hemorragia GI) que experimenten, sobre todo en las primeras fases del tratamiento.

Debe extremarse la precaución en pacientes que estén recibiendo medicamentos de forma simultánea que puedan aumentar el riesgo de ulceración o hemorragia, como corticoesteroides orales, anticoagulante como warfarina, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina o antiagregantes plaquetarios como ácido acetilsalicílico (AAS).

Si se produce una hemorragia o una ulceración GI en pacientes que estén recibiendo ibuprofeno, el tratamiento se debe suspender.

La administración de AINE se debe efectuar con precaución en pacientes que presenten antecedentes de enfermedades gastrointestinales (colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn), ya que estos trastornos se pueden exacerbar.

#### Efectos cardiovasculares y cerebrovasculares

Los estudios clínicos sugieren que el uso de ibuprofeno, en especial con dosis elevadas (2400 mg/día), podría asociarse a un pequeño aumento del riesgo de padecer acontecimientos arteriotrombóticos (por ejemplo, infarto de miocardio o ictus). En términos

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





generales, los estudios epidemiológicos no sugieren que una dosis baja de ibuprofeno (p. ej.,  $\leq 1200$  mg/día) esté relacionada con un aumento del riesgo de acontecimientos arteriotrombóticos.

Únicamente se debe tratar con ibuprofeno a pacientes que padezcan una hipertensión no controlada, una insuficiencia cardíaca congestiva (clase II-III de la NYHA), una cardiopatía isquémica establecida, una arteriopatía periférica o una enfermedad cerebrovascular, después de haberlo evaluado detenidamente, y se deben evitar las dosis elevadas (2400 mg/día).

También se debe efectuar una valoración cuidadosa antes de iniciar el tratamiento prolongado en pacientes que presenten factores de riesgo de acontecimientos cardiovasculares (p. ej., hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus y tabaquismo), en especial si son necesarias dosis elevadas de ibuprofeno (2400 mg/día).

#### Reacciones cutáneas graves

Se han notificado casos muy raros de reacciones cutáneas graves, algunas de ellas mortales, entre otras, dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica y reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), relacionadas con el uso de AINE. Parece ser que los pacientes tienen un riesgo mayor de padecer estas reacciones al inicio del tratamiento, con una aparición de las mismas en el primer mes de tratamiento, en la mayoría de los casos. Se debe suspender el tratamiento con ibuprofeno a los primeros síntomas de erupción cutánea, lesiones mucosas o cualquier otro signo de hipersensibilidad.

#### Insuficiencia hepática o renal

Ibuprofeno se debe emplear con precaución en pacientes que presenten antecedentes de hepatopatía o nefropatía y, en especial, durante el tratamiento simultáneo con diuréticos, ya que la inhibición de prostaglandinas puede provocar retención de líquidos e insuficiencia renal.

Ibuprofeno se debe administrar a estos pacientes con la dosis más baja posible, y se debe supervisar periódicamente la función renal de los pacientes.

En caso de existir deshidratación, se debe garantizar una ingesta adecuada de líquidos. Debe extremarse la precaución en pacientes deshidratados, debido por ejemplo a diarrea, ya que la deshidratación podría suponer un factor desencadenante del desarrollo de una insuficiencia renal.

El uso periódico de analgésicos, en especial cuando se combinan distintos analgésicos, puede provocar daño renal, además del riesgo de una insuficiencia renal (nefropatía analgésica). Este riesgo es más elevado en los pacientes de edad avanzada y en pacientes con insuficiencia renal, fallo cardíaco, disfunción hepática o en aquellos que estén tomando

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



diuréticos o inhibidores de la enzima convertora de angiotensina (IECA). Después de interrumpir el tratamiento con AINE, se suele restablecer la situación del paciente previo al tratamiento.

Al igual que con otros AINE, ibuprofeno puede provocar aumentos pasajeros leves de algunos parámetros de la función hepática, así como aumentos significativos de la concentración de transaminasas. Si se produce un aumento importante de estos parámetros, el tratamiento se debe suspender.

#### Reacciones anafilactoides

Como práctica habitual durante una perfusión intravenosa, se recomienda la monitorización estrecha del paciente, en especial al inicio de la perfusión, para detectar cualquier reacción anafiláctica que pueda causar el principio activo o los excipientes.

Se han observado casos muy raros de reacciones de hipersensibilidad (p. ej., choque anafiláctico). El tratamiento se debe interrumpir al primer signo de reacción de hipersensibilidad tras la administración del medicamento, y se debe instaurar el tratamiento sintomático. El personal especializado debe tomar las medidas necesarias desde el punto de vista clínico para tratar los síntomas.

#### Trastornos respiratorios

Es preciso extremar la precaución cuando se administre este fármaco a pacientes que padezcan o presenten antecedentes previos de asma bronquial, rinitis crónica o alergopatía, ya que se han notificado casos de broncoespasmo, urticaria o angioedema al administrar AINE a esta población de pacientes.

#### Efectos hemáticos

Ibuprofeno puede inhibir temporalmente la función plaquetaria de la sangre (agregación trombocítica), lo que puede provocar un aumento de los tiempos de sangrado y el riesgo de hemorragia.

Únicamente se debe utilizar ibuprofeno, con precaución, en pacientes que estén recibiendo IECA para inhibir la agregación plaquetaria.

Por tanto, se debe vigilar estrechamente a los pacientes que padezcan trastornos de la coagulación o que vayan a someterse a una intervención quirúrgica. Cuando se use inmediatamente después de una cirugía mayor, se debe efectuar una supervisión médica especial.

Durante la administración prolongada de ibuprofeno se debe comprobar periódicamente los parámetros hepáticos, la función renal y los recuentos sanguíneos.

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El uso de ibuprofeno en pacientes que padezcan un trastorno congénito del metabolismo de la porfirina (p. ej., porfiria intermitente aguda) debe realizarse únicamente después de haber efectuado una valoración exhaustiva de la relación riesgo/beneficio.

El uso simultáneo de AINE y consumo de alcohol puede aumentar las reacciones adversas relacionadas con el principio activo, en especial las relacionadas con el tubo digestivo o el sistema nervioso central.

#### Meningitis aséptica

Se han notificado algunos casos de meningitis aséptica con el uso de ibuprofeno en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES). A pesar de que es más probable que se produzca en pacientes con LES y guarde relación con las enfermedades del tejido conectivo, también se han notificado casos en algunos pacientes que no padecían ninguna enfermedad crónica subyacente. Por tanto, esto se deberá tener en cuenta cuando se administre este tratamiento.

#### Efectos oftálmicos

Se han notificado casos de visión borrosa o disminución de la visión, escotoma y alteraciones de la visión cromática con el uso oral de ibuprofeno. Si el paciente desarrolla estos trastornos, se debe suspender la administración de ibuprofeno y derivar al paciente para someterlo a una exploración oftalmológica que incluya pruebas del campo visual y de la visión cromática.

#### Otros

El empleo prolongado de analgésicos puede provocar cefalea, que no debe tratarse con un aumento de la dosis del fármaco.

En casos excepcionales, la varicela puede provocar complicaciones graves de las infecciones cutáneas y de los tejidos blandos. Hasta la fecha no se puede descartar el papel que puedan desempeñar los AINE en el empeoramiento de estas infecciones. Por tanto, se recomienda evitar el uso de ibuprofeno cuando exista varicela.

Los AINE pueden enmascarar los síntomas de infecciones concurrentes.

Debe extremarse la precaución es pacientes que padezcan determinadas enfermedades que podrían empeorar:

- En pacientes que hayan experimentado reacciones alérgicas a otras sustancias, ya que en ellos también aumenta el riesgo de reacciones de hipersensibilidad con el uso de este medicamento.
- En el caso de los pacientes que padezcan una alergia al polen, pólipos nasales o trastornos respiratorios obstructivos crónicos, ya que presentan un aumento del

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



riesgo de padecer reacciones alérgicas, que se pueden presentar en forma de ataques de asma (también denominada asma analgésica), edema angioneurótico de Quincke o urticaria.

#### Interferencia con pruebas de laboratorio

Tiempo de coagulación (puede prolongarse durante 1 día tras la interrupción del tratamiento)

Concentración sanguínea de glucosa (puede disminuir)

Aclaramiento de creatinina (puede disminuir)

Hematocrito o hemoglobina (pueden disminuir)

Concentraciones sanguíneas de nitrógeno ureico y concentración sérica de creatinina y potasio (pueden aumentar)

En pruebas de la función hepática: aumento de los valores de transaminasas.

#### Precauciones sobre los excipientes

Este medicamento contiene 360 mg de sodio por frasco, equivalente a 18,0% de la ingesta diaria recomendada de 2 g de sodio por adulto.

Reacciones adversas:

A la hora de evaluar los efectos adversos, se han tomado las frecuencias siguientes como referencia:

Muy frecuentes:  $\geq 1/10$

Frecuentes:  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$

Poco frecuentes:  $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$

Raras:  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$

Muy raras:  $1/10.000$

Frecuencia no conocida: no puede estimarse a partir de los datos disponibles.

Los efectos adversos observados con mayor frecuencia son de naturaleza gastrointestinal. Se pueden producir úlceras pépticas, perforación o hemorragia, en algunos casos, mortales, en los pacientes de edad avanzada. Se han notificado casos de náuseas, vómitos, diarrea, flatulencia, estreñimiento, dispepsia, dolor abdominal, melena, hematemesis, estomatitis ulcerosa, exacerbación de la colitis y de la enfermedad de Crohn tras la administración. Se ha observado gastritis con menor frecuencia. Cabe destacar que el riesgo de padecer hemorragia gastrointestinal es dependiente del intervalo de dosis y de la duración del tratamiento.

Se han notificado casos muy raros de reacciones de hipersensibilidad graves (lo que incluye reacciones en el lugar de la perfusión y choque anafiláctico) y reacciones adversas cutáneas graves, como reacciones ampollasas que incluyen síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell), eritema multiforme y alopecia.

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



También se han descrito casos de exacerbación de inflamaciones relacionadas con infecciones (p. ej., desarrollo de fascitis necrosante), concurrente con el uso de antiinflamatorios no esteroideos. Es posible que esto esté relacionado con el mecanismo de acción del antiinflamatorio no esteroideo.

Durante una infección por el virus de la varicela se puede producir fotosensibilidad, vasculitis alérgica y, en casos excepcionales, infecciones cutáneas graves y complicaciones en los tejidos blandos.

Se han notificado casos de edema, hipertensión y fallo cardíaco, relacionados con el uso de AINE. Los estudios clínicos sugieren que el uso de ibuprofeno, en especial con dosis elevadas (2400 mg/día), podría asociarse a un pequeño aumento del riesgo de padecer acontecimientos arteriotrombóticos (por ejemplo, infarto de miocardio o ictus)

Infecciones e infestaciones	Muy raras	También se han descrito casos de exacerbación de inflamaciones relacionadas con infecciones (p. ej., desarrollo de fascitis necrosante), concurrente con el uso de antiinflamatorios
-----------------------------	-----------	--

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



		no esteroideos. Es posible que esto esté relacionado con el mecanismo de acción del antiinflamatorio no esteroideo.
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy raras	Alteraciones en la hematopoyesis (anemia, agranulocitosis, leucocitopenia, trombocitopenia y pancitopenia). Los primeros síntomas son fiebre, dolor de garganta, heridas bucales superficiales, síntomas pseudogripales, lasitud grave, hemorragia nasal y hemorragia cutánea.
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes	Reacciones de hipersensibilidad, acompañadas de erupción cutánea y prurito, así como ataques de asma (posiblemente acompañada de una bajada de la tensión arterial).
	Muy raras	Lupus eritematoso sistémico, reacciones de hipersensibilidad graves, edema facial, hinchazón de la lengua, hinchazón de la pared interna de la laringe con constricción de las vías aéreas, respiración dificultosa, palpitaciones, hipotensión y choque potencialmente mortal
Trastornos psiquiátricos	Poco frecuentes	Ansiedad, agitación
	Raras	Reacciones psicóticas, nerviosismo, irritabilidad, confusión o desorientación y depresión
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Fatiga o insomnio, cefalea, mareos
	Poco frecuentes	Insomnio, agitación, irritabilidad o cansancio
	Muy raras	Meningitis aseptica (rigidez de cuello, cefalea, náuseas, vómitos, fiebre o confusión)  Los pacientes con trastornos autoinmunitarios (LES, conjuntivopatía mixta) parecen tener una mayor predisposición.
Trastornos oculares	Poco frecuentes	Alteraciones visuales
	Raras	Ambliopía tóxica reversible
Trastornos del oído y del laberinto	Frecuentes	Vértigo
	Poco frecuentes	Acúfenos
	Raras	Trastornos de la audición

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos cardiacos	Muy raras	Palpitaciones, fallo cardiaco, infarto de miocardio
Trastornos vasculares	Muy raras	Hipertensi3n arterial
Trastornos respiratorios, tor3cicos y mediastinicos	Muy raras	Asma, broncoespasmo, disnea y sibilancias
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Pirosis, dolor abdominal, n3useas, v3mitos, flatulencia, diarrea, estreñimiento y hemorragia gastrointestinal ligera que puede provocar anemia en casos excepcionales
	Frecuentes	Úlceras gastrointestinales, que pueden ir acompañadas de hemorragia y perforaci3n. Estomatitis ulcerosa, exacerbaci3n de la colitis y la enfermedad de Crohn
	Poco frecuentes	Gastritis
	Raras	Estenosis esof3gica, exacerbaci3n de la enfermedad diverticular, colitis hemorr3gica inespecifica  Si se produce hemorragia gastrointestinal, esta puede provocar anemia y hematemesis.
	Muy raras	Esofagitis, pancreatitis, formaci3n de estenosis diafragm3ticas intestinales
Trastornos hepatobiliares	Raras	Ictericia, disfunci3n hep3tica, daño hep3tico, en especial con el tratamiento prolongado, hepatitis aguda
	Frecuencia no conocida	Insuficiencia hep3tica
Trastornos de la piel y del tejido subcut3neo	Frecuentes	Erupci3n cut3nea
	Frecuencia no conocida	Reacci3n a f3rmaco con eosinofilia y sintomas sist3micos (sindrome DRESS, por sus siglas en ingl3s)
	Poco frecuentes	Urticaria, prurito, p3rpura (lo que incluye p3rpura al3rgica), erupci3n cut3nea
	Muy raras	Reacciones ampollosas, lo que incluye sindrome de Stevens-Johnson y necrolisis epid3rmica toxica (sindrome de Lyell), eritema multiforme, alopecia  Reacciones de fotosensibilidad y vasculitis al3rgica. En casos excepcionales, infecciones cut3neas graves y complicaciones de

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



		los tejidos blandos en la infección por el virus de la varicela (consulte también el apartado <i>Infecciones e infestaciones</i> ).
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Raras	Rigidez del cuello
Trastornos renales y urinarios	Poco frecuentes	Reducción de la excreción urinaria y formación de edemas, en especial en pacientes con hipertensión arterial o insuficiencia renal, síndrome nefrótico y nefritis intersticial, que podría ir acompañada de insuficiencia renal aguda
	Raras	Daño del tejido renal (necrosis papilar), en especial en el tratamiento prolongado, aumento de la concentración sérica de ácido úrico en sangre
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Dolor y sensación de quemazón en el lugar de administración
	Frecuencia no conocida	Reacciones en el lugar de inyección, como hinchazón, hematoma o sangrado

**Interacciones:**

Otros AINE, incluidos los inhibidores de la COX-2 y los salicilatos  
Como consecuencia de los efectos sinérgicos, la administración simultánea de dos o más AINE puede aumentar el riesgo de úlceras y hemorragias gastrointestinales. Por tanto, se debe evitar la administración conjunta de ibuprofeno y otros AINE.

Por lo general, no se recomienda la administración simultánea de ibuprofeno y ácido acetilsalicílico debido a la posibilidad de que se produzca un aumento de los efectos adversos.

Los datos experimentales sugieren que el ibuprofeno podría inhibir de forma competitiva el efecto de dosis bajas de ácido acetilsalicílico sobre la agregación plaquetaria cuando se administran de forma simultánea.

Aunque existe cierta incertidumbre sobre la extrapolación de estos datos a la situación clínica, no se puede descartar la posibilidad de que el uso periódico y prolongado de ibuprofeno pueda reducir el efecto cardioprotector de las dosis bajas de ácido

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





acetilsalicílico. No se considera probable que el uso ocasional de ibuprofeno pueda provocar efectos importantes desde el punto de vista clínico.

#### Litio

La administración conjunta de ibuprofeno y medicamentos que contengan litio puede aumentar la concentración sérica de litio, por lo que es necesario comprobar la concentración sérica de litio.

#### Glucósidos cardiotónicos (digoxina)

Los AINE pueden exacerbar el fallo cardíaco, reducir la tasa de filtración glomerular y aumentar las concentraciones plasmáticas de los glucósidos cardiotónicos. Por lo que se recomienda la supervisión de la digoxina en suero.

#### Fenitoína

Las concentraciones plasmáticas de fenitoína pueden verse aumentadas con el tratamiento simultáneo con ibuprofeno y, por lo tanto, puede aumentar el riesgo de toxicidad. Antihipertensores (diuréticos, IECA, antagonistas de los receptores adrenérgicos  $\beta$  y antagonistas de la angiotensina II.

Los diuréticos y los IECA pueden aumentar la nefrotoxicidad de los AINE. Los AINE puede reducir el efecto de los diuréticos y de otros antihipertensores, lo que incluye los IECA y los bloqueantes de los receptores adrenérgicos  $\beta$ . En el caso de pacientes que presenten una función renal reducida (p. ej., pacientes deshidratados o de edad avanzada con una función renal reducida), el uso simultáneo de un IECA y antagonistas de la angiotensina II con un inhibidor de la cicloxigenasa puede provocar un mayor deterioro de la función renal y llegar a un fallo renal agudo, que suele ser reversible. Por lo tanto, estas combinaciones únicamente se deben emplear con precaución, especialmente en los pacientes de edad avanzada. Se debe indicar a los pacientes que ingieran una cantidad de líquidos adecuada y se debe considerar la realización de una vigilancia periódica de los parámetros renales inmediatamente después de comenzar el tratamiento simultáneo.

La administración simultánea de ibuprofeno e IECA puede provocar hiperpotasemia.

#### Diuréticos ahorradores de potasio

El uso simultáneo puede producir hiperpotasemia (se recomienda la comprobación de la concentración sérica de potasio).

#### Captopril

Los estudios experimentales indican que el ibuprofeno contrarresta el efecto del captopril de aumentar la excreción de sodio.

#### Corticosteroides

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Aumento del riesgo de ulceración o hemorragia gastrointestinales.

Antiagregantes plaquetarios (p. ej., clopidogrel y ticlopidina) e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS).

Aumento del riesgo de hemorragia gastrointestinal. No se deben combinar los AINE con ticlopidina, dado el riesgo de un efecto aditivo de la inhibición de la función plaquetaria.

#### Metotrexato

Los AINE inhiben la secreción tubular del metotrexato, y se pueden producir determinadas interacciones metabólicas que tienen como resultado una disminución del aclaramiento del metotrexato. La administración de ibuprofeno en las 24 horas previas o posteriores a la administración de metotrexato puede provocar un aumento de las concentraciones del metotrexato y un aumento de su efecto tóxico. Por tanto, se debe evitar el uso simultáneo de AINE y dosis elevadas de metotrexato. Además, se debe tener en cuenta el posible riesgo de que se produzcan interacciones con el metotrexato en el tratamiento con dosis bajas, en especial en pacientes que padezcan una insuficiencia renal. Se debe controlar la función renal en el tratamiento combinado.

#### Ciclosporina

El riesgo de que se produzca un daño renal causado por la ciclosporina aumenta con la administración simultánea de determinados antiinflamatorios no esteroideos. Tampoco se puede descartar este efecto en una combinación de ciclosporina e ibuprofeno.

#### Anticoagulantes

Los AINE pueden potenciar el efecto de los anticoagulantes, como la warfarina (ver sección 4.4). En el caso de un tratamiento simultáneo, se recomienda la supervisión del estado de coagulación.

#### Sulfonilureas

Los AINE pueden aumentar el efecto hipoglucemiante de las sulfonilureas. En el caso de un tratamiento simultáneo, se recomienda la supervisión de las concentraciones sanguíneas de glucosa.

#### Tacrolimús

Riesgo elevado de nefrotoxicidad.

#### Zidovudina

Existen datos indicativos de un aumento del riesgo de hemartrosis y hematomas en pacientes hemofílicos VIH positivos que han recibido un tratamiento simultáneo con zidovudina e ibuprofeno. Puede existir un aumento del riesgo de hemotoxicidad durante el uso simultáneo de zidovudina y AINE. Se recomienda efectuar recuentos sanguíneos a las 1-2 semanas de comenzar el uso simultáneo.

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



#### Probenecid y sulfinpirazona

Los medicamentos que contienen probenecid o sulfinpirazona pueden retrasar la excreción de ibuprofeno.

#### Quinolonas

Los datos obtenidos en los estudios llevados a cabo en animales indican que los AINE pueden aumentar el riesgo de convulsiones asociadas a las quinolonas. Los pacientes que tomen AINE y quinolonas pueden tener un riesgo mayor de padecer convulsiones.

#### Inhibidores de la CYP2C9

La administración simultánea de ibuprofeno e inhibidores de la CYP2C9 puede aumentar la exposición al ibuprofeno (sustrato de la CYP2C9). En un estudio llevado a cabo con voriconazol y fluconazol (inhibidores de la CYP2C9) se ha mostrado un aumento de la exposición al S(+)ibuprofeno del 80-100 % aproximadamente. Cuando se administren simultáneamente inhibidores potentes de la CYP2C9, se debe considerar reducir la dosis de ibuprofeno, en especial cuando se administren dosis elevadas de ibuprofeno con voriconazol o fluconazol.

#### Mifepristona

Si se emplean AINE en los 8-12 días posteriores a la administración de mifepristona, estos pueden disminuir el efecto de la mifepristona.

#### Alcohol

Debe evitarse el uso de ibuprofeno en personas con un consumo crónico de alcohol (14-20 bebidas/semana o más), dado el aumento del riesgo de aparición de efectos adversos GI importantes, lo que incluye hemorragia.

#### Aminoglucósidos

Los AINE pueden disminuir la excreción de los aminoglucósidos y aumentar su toxicidad.

#### Extractos de plantas

Ginkgo biloba puede potenciar el riesgo de hemorragia cuando se administra simultáneamente con AINE.

#### Poblaciones especiales

#### Embarazo

La inhibición de la síntesis de prostaglandinas puede afectar negativamente al embarazo o al desarrollo embrionario o fetal. Los datos obtenidos en los estudios epidemiológicos sugieren un aumento del riesgo de aborto espontáneo, malformaciones cardíacas y gastrosquis tras el uso de un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas en las etapas

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



tempranas del embarazo. El riesgo absoluto de malformación cardiovascular aumentó de menos del 1 % a aproximadamente el 1,5 %. Se cree que el riesgo aumenta con la dosis y la duración del tratamiento.

En animales, se ha demostrado que la administración de un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas tiene como resultado un aumento de la pérdida en la fase pre y postimplantacional y de mortalidad embrionofetal. Además, se ha notificado un aumento de las incidencias de distintas malformaciones en animales a los que se les administró un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas durante la organogénesis.

No debe utilizarse ibuprofeno durante el primer y el segundo trimestre del embarazo, a no ser que la situación clínica de la mujer requiera tratamiento con ibuprofeno. Si una mujer que está intentando quedarse embarazada o que se encuentra en el primer y segundo trimestre del embarazo utiliza ibuprofeno, la dosis debe mantenerse lo más baja posible y la duración del tratamiento debe ser lo más breve posible.

Durante el tercer trimestre del embarazo, todos los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas:

- Pueden exponer al feto a:
  - Toxicidad cardiopulmonar (con cierre prematuro del conducto arterioso e hipertensión pulmonar).
  - Disfunción renal, que puede progresar a fallo renal, acompañado de oligohidramnios.
  
- Pueden exponer a la madre y al neonato, al final del embarazo, a:
  - Posible prolongación del tiempo de hemorragia, un efecto antiagregante que puede producirse incluso con dosis muy bajas.
  - Inhibición de las contracciones uterinas, que puede producir retraso o prolongación del parto.
  - Por tanto, ibuprofeno está contraindicado durante el tercer trimestre del embarazo.

#### Lactancia

Ibuprofeno y sus metabolitos pueden excretarse en la leche materna en concentraciones bajas. Hasta la fecha no se conocen efectos nocivos en los lactantes, por lo que en tratamientos de corta duración con dosis bajas no sería necesario interrumpir la lactancia. No obstante, se recomienda interrumpir la lactancia cuando se empleen dosis superiores a 1200 mg al día o durante períodos más prolongados, dada la posibilidad de que se produzca una inhibición de la síntesis de prostaglandinas en el neonato.

#### Fertilidad

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El uso de ibuprofeno puede afectar a la fertilidad femenina por lo que no se recomienda en mujeres que intentan concebir. En mujeres que tienen dificultades para concebir o que están bajo tratamientos de infertilidad, se debe considerar retirar Ibuprofeno.

Vía de administración: Intravenosa  
Dosificación y Grupo etario:

#### Posología

Las reacciones adversas se pueden reducir al mínimo mediante la utilización de la dosis eficaz más baja durante el período de tiempo más breve necesario para controlar los síntomas.

El uso se debe limitar a aquellos casos en los que la administración oral no sea adecuada. Los pacientes deben cambiar al tratamiento por vía oral en cuanto sea posible.

Este medicamento está indicado únicamente en el tratamiento agudo a corto plazo y no debe emplearse durante más de 3 días.

Para reducir al mínimo el riesgo de padecer posibles reacciones adversas de tipo renal, se debe mantener una hidratación adecuada del paciente.

#### Adultos

La dosis recomendada es 600 mg de Ibuprofeno cada 6-8 horas. La dosis diaria recomendada es de 1200 – 1800 mg en dosis múltiples. No se debe exceder, la dosis máxima diaria de 2400 mg en dosis múltiples.

Siempre se debe utilizar la menor dosis efectiva en el menor tiempo posible en función de las necesidades del paciente. La respuesta inicial al tratamiento, la dosis y frecuencia de administración debe ajustarse de acuerdo a las necesidades.

#### Pacientes de edad avanzada

Al igual que con todos los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), cuando se trate a pacientes de edad avanzada se deben extremar las precauciones, ya que esta población de pacientes suele tener una mayor predisposición a padecer efectos adversos y tiene una mayor probabilidad de padecer una disfunción renal, hepática y cardiovascular y de estar tomando otros medicamentos de forma simultánea. En especial, se recomienda administrar la dosis eficaz más baja durante el período de tiempo más breve que sea necesario para controlar los síntomas en esta población de pacientes. Se debe revisar el tratamiento periódicamente, y este se debe suspender si no se observa ningún beneficio o se produce una intolerancia.

#### Insuficiencia renal

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cuando se emplean AINE en pacientes con insuficiencia renal, se debe extremar la precaución. En el caso de pacientes con insuficiencia renal leve o moderada, la dosis inicial se debe reducir y se debe mantener lo más baja posible durante el período de tiempo más breve que sea necesario para controlar los síntomas, y se debe supervisar la función renal. Este medicamento está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave.

#### Población pediátrica

Este medicamento no se debe utilizar en niños y adolescentes. El uso de Ibuprofeno no se ha estudiado en niños ni en adolescentes. Por tanto, no se ha establecido la seguridad y la eficacia en niños y adolescentes.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Historial comercial: No aplica

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 concentración con fines de Registro Sanitario
- Inserto versión Mayo de 2019
- Información para prescribir versión Mayo de 2019
- Plan de Gestión de Riesgo versión 5.0

**Concepto:** Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que para el uso como analgésico y antipirético se debe ajustar la posología a máximo 400 mg por administración cada 6 a 8 horas, sin superar los 1200 mg/día. De acuerdo con lo anterior la Sala no considera adecuadas las presentaciones de 600mg/100mL y 300mg/50mL.

#### 3.1.6.2. SOLIDENAT®

Expediente : 20191810  
Radicado : 20201204581  
Fecha : 04/11/2020  
Interesado : Aulen Pharma S.A

#### Composición:

Cada tableta de liberación inmediata contiene 150 mg de Ácido Ibandrónico + 24000 UI de Colecalciferol

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Forma farmacéutica: Tableta de liberación inmediata

Indicaciones:

Tratamiento y prevención de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad conocida a cualquiera de los componentes de la fórmula.
- Hipocalcemia.
- Incapacidad para pararse o sentarse erguido por al menos 60 minutos.
- Alteraciones esofágicas que demoren su vaciado (p.e. estenosis o la acalasia).
- Intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa o problemas de mal absorción de glucosa o galactosa etc.

Precauciones y advertencias:

Ibandronato

Antes de iniciar el tratamiento con Solidenat® hay que corregir la hipocalcemia; y tratar los trastornos del metabolismo óseo y mineral. Es importante que todos los pacientes ingieran la cantidad adecuada de calcio y vitamina D.

Los bisfosfonatos orales pueden provocar irritación de la mucosa gastrointestinal superior. Como existe la posibilidad de que tal irritación ocurra, y que las enfermedades subyacentes empeoren, los pacientes con trastornos activos asociados con el tracto gastrointestinal superior (esófago de Barrett, disfagia, u otras enfermedades del esófago, gastritis, duodenitis o úlceras, etc.) deben ser cautelosos a la hora de tomar este medicamento. Se han reportado casos de esofagitis, úlcera de esófago, erosión del esófago, etc., en pacientes que tomaron bisfosfonatos orales, algunos requirieron hospitalización debido a síntomas graves. Rara vez se han presentado casos de hemorragia y estenosis esofágica o perforación. Por lo tanto, se requiere que el medicamento sea administrado correctamente de acuerdo con la dosificación y la administración.

El médico tiene que comunicar al paciente sobre los síntomas o signos esofágicos que pueden aparecer durante el tratamiento. En caso de que ocurra afagopraxia, dolor durante el vaciado esofágico, dolor retro-esternal, ardor de estómago, o de empeoramiento de estos síntomas, el médico debe interrumpir la administración de este medicamento e instruir al paciente para que reciba tratamiento.

Como los antiinflamatorios no esteroideos pueden desarrollar irritación gastrointestinal, se requiere especial atención cuando se empleen concomitantemente con este medicamento.

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se ha reportado osteonecrosis mandibular en pacientes a quien se administró bisfosfonatos.

La mayoría de ellos fueron pacientes reportados con cáncer sometidos a procedimientos dentales, sin embargo, hubo incidentes similares reportados en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis, o en pacientes sufrían también de otras enfermedades. En cuanto a los factores de riesgo relacionados con la osteonecrosis de la mandíbula, se encuentran cáncer, tratamiento combinado (p.e., quimioterapia, radioterapia, corticosteroides), anemia, coagulopatía, infección, enfermedad dental, pre-existente etc. En la mayoría de los casos, se ha reportado en pacientes a quienes se administró bisfosfonatos por vía intravenosa, sin embargo, también ha reportado en algunos pacientes que han tomado el medicamento por vía oral.

Para los pacientes que tienen factores de riesgo como cáncer, quimioterapia, radioterapia, tratamiento con corticosteroides, mala higiene bucal, se debe considerar la valoración oral y el tratamiento dental preventivo.

Los tratamientos dentales excesivos deberán evitarse tanto como sea posible durante la administración del medicamento.

En el caso de pacientes con osteonecrosis de la mandíbula que ocurre durante la administración del bisfosfonato, la cirugía dental puede agravar la situación. No existen datos útiles al respecto de si la suspensión o no la administración de bisfosfonatos en los pacientes que necesitan tratamiento dental, reduciría el riesgo de osteonecrosis de la mandíbula. Se requiere establecer un plan de manejo para el paciente de acuerdo con el criterio clínico del médico considerando los beneficios individuales y los riesgos al momento de iniciar el tratamiento.

Se ha reportado dolor severo en huesos, en articulaciones y / o muscular en los pacientes que tomaron bisfosfonatos con el fin de prevenir y tratar la osteoporosis. El tiempo de aparición de los síntomas varía desde un día después de la administración del fármaco a varios meses. La mayoría de los pacientes mostraron alivio de los síntomas después de interrumpir la administración del bisfosfonato, sin embargo, los síntomas regresan al tomar el mismo medicamento nuevamente u otros bisfosfonatos.

#### Colecalciferol

Por sí solo no debe ser usado para tratar la deficiencia de vitamina D. (comúnmente definido como 25-hidroxivitamina D por debajo de 9 ng/ ml).

Para los pacientes en riesgo elevado de deficiencia de vitamina D, por ejemplo, aquellos mayores de 70 años, hospitalizados o con enfermedad crónica, pueden requerir mayores dosis de suplementos de vitamina D. Los pacientes con síndrome de mala absorción

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





gastrointestinal pueden requerir dosis más altas de suplementos de vitamina D y debe ser considerada la medición de 25-hidroxivitamina D.

La suplementación con vitamina D3 puede empeorar la hipercalcemia y / o hipercalciuria cuando se administra a pacientes con enfermedades asociadas con la sobreproducción no regulada de 1,25 dihidroxivitamina D (por ejemplo, leucemia, linfoma, sarcoidosis). La orina y el calcio sérico debe ser monitoreado en estos pacientes.

Reacciones adversas:

Ibandronato

En cuatro ensayos clínicos controlados con placebo, se evaluó la seguridad del ibandronato 2.5 mg comprimidos en 1251 pacientes, una vez al día. El 73% de los pacientes pertenecientes al grupo de estudio de tratamiento de tres años.

En todas las pruebas, el perfil de seguridad global de ibandronato 2.5 mg comprimidos, una vez al día, fue similar al placebo. La proporción total de pacientes que experimentaron reacciones adversas, consideradas relacionadas o posiblemente relacionadas con el fármaco en evaluación: grupo ibandronato de 2.5 mg y grupo placebo, fueron 19.8% y 1.9%, respectivamente.

En un estudio clínico de 2 años duración en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis, el perfil de seguridad en el grupo que recibió ibandronato 150 mg comprimidos de una vez al mes y el grupo que recibió ibandronato 2.5 mg una vez al día fue similar.

La proporción total de pacientes que experimentaron reacciones adversas relacionadas o posiblemente relacionadas al fármaco en investigación fue del 22.7% después de un año de duración y de 25.5% después de dos años, respectivamente; para el grupo que recibió ibandronato 150 mg y en el grupo que recibió ibandronato comprimidos de 2.5 mg, la relación fue 21.5% y 22.5%, respectivamente. La mayoría de las reacciones adversas fueron leves o moderadas, y no se requirió la suspensión del tratamiento.

Las reacciones adversas que ocurrieron en menos del 1% en el grupo que recibió Ibandronato comprimidos 150 mg de una vez al mes, y las del grupo que recibió ibandronato comprimidos 2.5 mg al día en los estudios de osteoporosis, así como las del grupo que recibió ibandronato comprimidos de 2.5 mg al día en los estudios anti-fractura, se enlistan a continuación:

El investigador enumeró las reacciones adversas con mayor frecuencia en exhibidas en el grupo ibandronato comprimidos 2.5 mg comparado comparativamente con las exhibidas por el grupo placebo durante los estudios clínicos anti-fractura y también se muestran aquellas reacciones adversas que mostraron más alta frecuencia en el grupo ibandronato

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



150 mg una vez al mes en comparación con los del grupo que recibió ibandronato 2.5 mg comprimidos una vez al día durante en los estudios de osteoporosis.

Ocasionalmente (1/100 - 1/ 1.000)

- Gastrointestinales: afagopraxia, vómitos, gastritis, esofagitis con úlcera o estenosis esofágica.
- Sistema nervioso: mareo y el vértigo
- Musculoesquelético y del tejido conjuntivo: dolor de espalda

Raras ocasiones (1/1.000 - 1/10.000)

- Alteraciones gastrointestinales: duodenitis
- Inmunológicos: reacciones de hipersensibilidad
- Piel y del tejido subcutáneo: angioedema, edema facial, erupción.

Combinación ibandronato de sodio 150mg y colecalciferol 24,000 UI

Los eventos adversos ocurrieron en más del 1% en el grupo que recibió la combinación de ibandronato de sodio 150 mg y colecalciferol 24.000 UI una vez al mes y en el grupo tratado con ibandronato de sodio 150 mg una vez al mes en el estudio clínico de tratamiento de osteoporosis.

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones adversas Generales (> 1/100) considerados por el investigador como posiblemente relacionadas con el fármaco en investigación en el estudio clínico de tratamiento de osteoporosis.		
Eventos adversos	Combinación %	Ibandronato sólo %
<b>Gastrointestinales</b>		
Dispepsia	2.0	1.0
Estreñimiento	1.0	1.0
Dolor abdominal superior	2.0	1.0
Náusea	2.0	0.0
Dolor abdominal	2.0	0.0
Diarrea	1.0	0.0
<b>Sistema nervioso</b>		
Cefalea	6.9	7.1
Mareo	3.0	0.0
<b>Alteraciones sistémicas</b>		
Dolor	18.8	21.4
Escalofrío	5.9	2.0
Enfermedad similar a gripe	2.0	2.0
Malestar en el pecho	2.0	0.0
Dolor torácico	0.0	1.0
Edema facial	1.0	0.0
Fiebre	0.0	1.0
<b>Musculoesquelético</b>		
Mialgia	15.8	11.2
Artralgia	0.0	2.0
Ostalgia	2.0	1.0
Dolor de espalda	1.0	0.0
<b>Infecciones</b>		
Nasofaringitis Respiratorio	6.9	4.1
Disnea	1.0	0.0

Interacciones:

Interacciones medicamentosas y de otro

Género:

Ibandronato

Suplementos de calcio, antiácidos y cationes multivalentes (aluminio, magnesio, hierro) pueden impedir la absorción de este medicamento. Por lo tanto, los pacientes no deben consumir alimentos o tomar este tipo de productos durante al menos una hora después de la ingesta oral de Ibandronato.

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La ranitidina produce un aumento aproximado del 20% de su biodisponibilidad. Este grado de incremento no es considerado clínicamente relevante.

El ibandronato no es sometido al metabolismo hepático por lo que no inhibe el sistema hepático del citocromo P450. Por lo tanto, las interacciones farmacológicas derivadas del metabolismo del ibandronato no son materia de preocupación.

Los antiinflamatorios no esteroideos y los bisfosfonatos están asociados con la irritación gastrointestinal; por ello se debe evitar su uso concomitante.

En caso de tratamiento con tetraciclinas por vía oral, se recomienda dejar pasar al menos 3 horas entre la toma de ambos medicamentos para evitar la posible interferencia en la absorción de tetraciclina.

Vitamina A, a dosis mayores a 25.000 U.I. diarias pueden estimular la pérdida ósea de calcio y neutralizar los efectos de este medicamento.

#### Colecalciferol

Algunos medicamentos pueden inhibir la absorción de colecalciferol como por ejemplo olestra, aceite mineral, orlistat, colestiramina y colestipol por lo que deberá ser considerada una suplementación adicional.

Ciertos medicamentos como anticonvulsivos, cimetidina y tiazidas pueden aumentar el catabolismo del colecalciferol; por lo que se debe considerar una suplementación adicional de vitamina D.

Los agentes anticonvulsivantes tales como barbitúricos o hidantoínas, pueden reducir la absorción de calcio por reducción de los efectos de la vitamina D ya que incrementan su metabolización mediante inducción de enzimas hepáticas microsomales. Por este motivo, los pacientes que reciben este tipo de medicamentos por periodos prolongados pueden requerir suplementos de calcio y vitamina D mayores.

La administración concomitante de suplementos cálcicos con altas dosis de vitamina D (especialmente calcitriol y calciferol) pueden incrementar excesivamente la absorción intestinal de calcio, aumentando el riesgo de hipercalcemia crónica en pacientes susceptibles.

Los suplementos de calcio interactúan con los fosfatos de potasio y/o sodio, aumentando el potencial de depósito de calcio en tejidos blandos si el calcio ionizado es alto. La

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



administración de estos compuestos conjuntamente con vitamina D puede favorecer la hiperfosfatemia por aumento de la absorción de fosfato.

En el caso de los digitálicos, la administración oral de calcio combinado con vitamina D3 puede aumentar la impregnación digitálica. Por lo tanto, el tratamiento concomitante con digitálicos debe hacerse bajo estricta vigilancia electrocardiográfica.

Alteraciones en los resultados de pruebas de laboratorio:

Los resultados del estudio clínico en los que se administró ibandronato comprimidos de 2.5 mg una vez al día durante tres años no mostraron diferencias anormales en los valores de laboratorio que indiquen daño hepático o insuficiencia renal, daño hematológico, hipocalcemia o hipofosfatemia, etc. comparado con placebo. De igual forma, no se observaron diferencias entre los grupos ibandronato comprimidos de 2.5 mg e ibandronato comprimidos de 150 mg, durante uno y dos años de duración. Sin embargo, al igual que otros bisfosfonatos, hubo una disminución de la fosfatasa alcalina en comparación con el placebo.

Poblaciones especiales:

Insuficiencia hepática

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

Insuficiencia renal

Solidenat® no está recomendado en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 mL / min). No se requiere ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (aclaramiento de creatinina ≥30 mL / min).

Geriatría

No se requiere ajustar la dosis en personas mayores de edad.

Pediatría

La eficacia y seguridad no se ha sido evaluada en menores de 18 años.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Solidenat® está indicado para pacientes posmenopáusicas con osteoporosis. Este debe tomarse al menos 60 minutos antes de la primera comida o bebida (que no sea agua) del día o antes de tomar cualquier medicamento oral cada mes.

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Los comprimidos Solidenat® deben tragarse enteros con un vaso lleno de agua (180-240 ml) mientras el paciente está de pie o sentado en una posición vertical. Los pacientes no deben acostarse al menos durante 60 minutos después de tomar el comprimido.
- Los pacientes no deben masticar o chupar la tableta debido al riesgo potencial de ulceración orofaríngea.

Si la dosis mensual se olvida realizarla, y la próxima dosis de Solidenat® está programada por el paciente se encuentra a más de 7 días de distancia, el paciente debe ser instruido para tomar un comprimido en la mañana siguiente a la fecha que se recuerda. El paciente debe volver a tomar un comprimido de todos los meses en la mañana de su día elegido, de acuerdo a su programación original.

Si la dosis mensual se olvida, y la próxima dosis programada se encuentra a sólo 1 a 7 días, el paciente debe esperar hasta el día programado del mes siguiente para tomar el comprimido. El paciente debe entonces volver a tomar un comprimido todos los meses en la mañana de su día elegido, de acuerdo con su programación original. El paciente no debe tomar dos comprimidos de durante una misma semana.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Principio activo	Forma farmacéutica	Concentraciones
Ibandronato de sodio monohidratado equivalente a ácido ibandrónico + colecalciferol o vitamina D3.	Tableta recubierta	150 mg + 12.000 UI
Ibandronato + vitamina D3 (colecalciferol)	Tableta recubierta	150 mg + 30.000 UI
Ibandronato + vitamina D	Cápsula blanda	150 mg + 30.000 UI

**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 concentración sin fines de Registro Sanitario

Acta No. 02 de 2021 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 tableta de liberación inmediata contiene 150 mg de Ácido Ibandrónico + 24000 UI de Colecalciferol

**Forma farmacéutica:** Tableta de liberación inmediata

**Indicaciones:**

Tratamiento y prevención de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas.

**Contraindicaciones:**

- Hipersensibilidad conocida a cualquiera de los componentes de la fórmula.
- Hipocalcemia.
- Incapacidad para pararse o sentarse erguido por al menos 60 minutos.
- Alteraciones esofágicas que demoren su vaciado (p.e. estenosis o la acalasia).
- Intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa o problemas de mal absorción de glucosa o galactosa etc.

**Precauciones y advertencias:**

**Ibandronato**

Antes de iniciar el tratamiento con Solidenat® hay que corregir la hipocalcemia; y tratar los trastornos del metabolismo óseo y mineral. Es importante que todos los pacientes ingieran la cantidad adecuada de calcio y vitamina D.

Los bisfosfonatos orales pueden provocar irritación de la mucosa gastrointestinal superior.

Como existe la posibilidad de que tal irritación ocurra, y que las enfermedades subyacentes empeoren, los pacientes con trastornos activos asociados con el tracto gastrointestinal superior (esófago de Barrett, disfagia, u otras enfermedades del esófago, gastritis, duodenitis o úlceras, etc.) deben ser cautelosos a la hora de tomar este medicamento. Se han reportado casos de esofagitis, úlcera de esófago, erosión del esófago, etc., en pacientes que tomaron bisfosfonatos orales, algunos requirieron hospitalización debido a síntomas graves. Rara vez se han presentado casos de hemorragia y estenosis esofágica o perforación. Por lo tanto, se requiere que el

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



medicamento sea administrado correctamente de acuerdo con la dosificación y la administración.

El médico tiene que comunicar al paciente sobre los síntomas o signos esofágicos que pueden aparecer durante el tratamiento. En caso de que ocurra afagopraxia, dolor durante el vaciado esofágico, dolor retro-esternal, ardor de estómago, o de empeoramiento de estos síntomas, el médico debe interrumpir la administración de este medicamento e instruir al paciente para que reciba tratamiento.

Como los antiinflamatorios no esteroideos pueden desarrollar irritación gastrointestinal, se requiere especial atención cuando se empleen concomitantemente con este medicamento.

Se ha reportado osteonecrosis mandibular en pacientes a quien se administró bisfosfonatos.

La mayoría de ellos fueron pacientes reportados con cáncer sometidos a procedimientos dentales, sin embargo, hubo incidentes similares reportados en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis, o en pacientes sufrían también de otras enfermedades. En cuanto a los factores de riesgo relacionados con la osteonecrosis de la mandíbula, se encuentran cáncer, tratamiento combinado (p.e., quimioterapia, radioterapia, corticosteroides), anemia, coagulopatía, infección, enfermedad dental, pre-existente etc. En la mayoría de los casos, se ha reportado en pacientes a quienes se administró bisfosfonatos por vía intravenosa, sin embargo, también ha reportado en algunos pacientes que han tomado el medicamento por vía oral.

Para los pacientes que tienen factores de riesgo como cáncer, quimioterapia, radioterapia, tratamiento con corticosteroides, mala higiene bucal, se debe considerar la valoración oral y el tratamiento dental preventivo.

Los tratamientos dentales excesivos deberán evitarse tanto como sea posible durante la administración del medicamento.

En el caso de pacientes con osteonecrosis de la mandíbula que ocurre durante la administración del bisfosfonato, la cirugía dental puede agravar la situación. No existen datos útiles al respecto de si la suspensión o no la administración de bisfosfonatos en los pacientes que necesitan tratamiento dental, reduciría el riesgo de osteonecrosis de la mandíbula. Se requiere establecer un plan de manejo para el paciente de acuerdo con el criterio clínico del médico considerando los beneficios individuales y los riesgos al momento de iniciar el tratamiento.

Se ha reportado dolor severo en huesos, en articulaciones y / o muscular en los pacientes que tomaron bisfosfonatos con el fin de prevenir y tratar la osteoporosis. El tiempo de aparición de los síntomas varía desde un día después de la

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





administración del fármaco a varios meses. La mayoría de los pacientes mostraron alivio de los síntomas después de interrumpir la administración del bisfosfonato, sin embargo, los síntomas regresan al tomar el mismo medicamento nuevamente u otros bisfosfonatos.

### **Colecalciferol**

Por sí solo no debe ser usado para tratar la deficiencia de vitamina D. (comúnmente definido como 25-hidroxivitamina D por debajo de 9 ng/ ml).

Para los pacientes en riesgo elevado de deficiencia de vitamina D, por ejemplo, aquellos mayores de 70 años, hospitalizados o con enfermedad crónica, pueden requerir mayores dosis de suplementos de vitamina D. Los pacientes con síndrome de mala absorción gastrointestinal pueden requerir dosis más altas de suplementos de vitamina D y debe ser considerada la medición de 25-hidroxivitamina D.

La suplementación con vitamina D3 puede empeorar la hipercalcemia y / o hipercalciuria cuando se administra a pacientes con enfermedades asociadas con la sobreproducción no regulada de 1,25 dihidroxivitamina D (por ejemplo, leucemia, linfoma, sarcoidosis). La orina y el calcio sérico debe ser monitoreado en estos pacientes.

### **Reacciones adversas:**

#### **Ibandronato**

En cuatro ensayos clínicos controlados con placebo, se evaluó la seguridad del ibandronato 2.5 mg comprimidos en 1251 pacientes, una vez al día. El 73% de los pacientes pertenecientes al grupo de estudio de tratamiento de tres años.

En todas las pruebas, el perfil de seguridad global de ibandronato 2.5 mg comprimidos, una vez al día, fue similar al placebo. La proporción total de pacientes que experimentaron reacciones adversas, consideradas relacionadas o posiblemente relacionadas con el fármaco en evaluación: grupo ibandronato de 2.5 mg y grupo placebo, fueron 19.8% y 1.9%, respectivamente.

En un estudio clínico de 2 años duración en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis, el perfil de seguridad en el grupo que recibió ibandronato 150 mg comprimidos de una vez al mes y el grupo que recibió ibandronato 2.5 mg una vez al día fue similar.

La proporción total de pacientes que experimentaron reacciones adversas relacionadas o posiblemente relacionadas al fármaco en investigación fue del 22.7%

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



después de un año de duración y de 25.5% después de dos años, respectivamente; para el grupo que recibió ibandronato 150 mg y en el grupo que recibió ibandronato comprimidos de 2.5 mg, la relación fue 21.5% y 22.5%, respectivamente. La mayoría de las reacciones adversas fueron leves o moderadas, y no se requirió la suspensión del tratamiento.

Las reacciones adversas que ocurrieron en menos del 1% en el grupo que recibió Ibandronato comprimidos 150 mg de una vez al mes, y las del grupo que recibió ibandronato comprimidos 2.5 mg al día en los estudios de osteoporosis, así como las del grupo que recibió ibandronato comprimidos de 2.5 mg al día en los estudios anti-fractura, se enlistan a continuación:

El investigador enumeró las reacciones adversas con mayor frecuencia en exhibidas en el grupo ibandronato comprimidos 2.5 mg comparado comparativamente con las exhibidas por el grupo placebo durante los estudios clínicos anti-fractura y también se muestran aquellas reacciones adversas que mostraron más alta frecuencia en el grupo ibandronato 150 mg una vez al mes en comparación con los del grupo que recibió ibandronato 2.5 mg comprimidos una vez al día durante en los estudios de osteoporosis.

#### Ocasionalmente (1/100 - 1/ 1.000)

- **Gastrointestinales:** afagopraxia, vómitos, gastritis, esofagitis con úlcera o estenosis esofágica.
- **Sistema nervioso:** mareo y el vértigo
- **Musculoesquelético y del tejido conjuntivo:** dolor de espalda

#### Raras ocasiones (1/1.000 - 1/10.000)

- **Alteraciones gastrointestinales:** duodenitis
- **Inmunológicos:** reacciones de hipersensibilidad
- **Piel y del tejido subcutáneo:** angioedema, edema facial, erupción.

#### Combinación ibandronato de sodio 150mg y colecalciferol 24,000 UI

Los eventos adversos ocurrieron en más del 1% en el grupo que recibió la combinación de ibandronato de sodio 150 mg y colecalciferol 24.000 UI una vez al mes y en el grupo tratado con ibandronato de sodio 150 mg una vez al mes en el estudio clínico de tratamiento de osteoporosis.

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones adversas Generales (> 1/100) considerados por el investigador como posiblemente relacionadas con el fármaco en investigación en el estudio clínico de tratamiento de osteoporosis.		
Eventos adversos	Combinación %	Ibandronato sólo %
<b>Gastrointestinales</b>		
Dispepsia	2.0	1.0
Estreñimiento	1.0	1.0
Dolor abdominal superior	2.0	1.0
Náusea	2.0	0.0
Dolor abdominal	2.0	0.0
Diarrea	1.0	0.0
<b>Sistema nervioso</b>		
Cefalea	6.9	7.1
Mareo	3.0	0.0
<b>Alteraciones sistémicas</b>		
Dolor	18.8	21.4
Escalofrío	5.9	2.0
Enfermedad similar a gripe	2.0	2.0
Malestar en el pecho	2.0	0.0
Dolor torácico	0.0	1.0
Edema facial	1.0	0.0
Fiebre	0.0	1.0
<b>Musculoesquelético</b>		
Mialgia	15.8	11.2
Artralgia	0.0	2.0
Ostalgia	2.0	1.0
Dolor de espalda	1.0	0.0
<b>Infecciones</b>		
Nasofaringitis Respiratorio	6.9	4.1
Disnea	1.0	0.0

**Interacciones:**

**Interacciones medicamentosas y de otro**

**Género:**

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



### **Ibandronato**

Suplementos de calcio, antiácidos y cationes multivalentes (aluminio, magnesio, hierro) pueden impedir la absorción de este medicamento. Por lo tanto, los pacientes no deben consumir alimentos o tomar este tipo de productos durante al menos una hora después de la ingesta oral de Ibandronato.

La ranitidina produce un aumento aproximado del 20% de su biodisponibilidad. Este grado de incremento no es considerado clínicamente relevante.

El ibandronato no es sometido al metabolismo hepático por lo que no inhibe el sistema hepático del citocromo P450. Por lo tanto, las interacciones farmacológicas derivadas del metabolismo del ibandronato no son materia de preocupación.

Los antiinflamatorios no esteroideos y los bisfosfonatos están asociados con la irritación gastrointestinal; por ello se debe evitar su uso concomitante.

En caso de tratamiento con tetraciclinas por vía oral, se recomienda dejar pasar al menos 3 horas entre la toma de ambos medicamentos para evitar la posible interferencia en la absorción de tetraciclina.

Vitamina A, a dosis mayores a 25.000 U.I. diarias pueden estimular la pérdida ósea de calcio y neutralizar los efectos de este medicamento.

### **Colecalciferol**

Algunos medicamentos pueden inhibir la absorción de colestiramina como por ejemplo olestra, aceite mineral, orlistat, colestiramina y colestipol por lo que deberá ser considerada una suplementación adicional.

Ciertos medicamentos como anticonvulsivos, cimetidina y tiazidas pueden aumentar el catabolismo del colestiramina; por lo que se debe considerar una suplementación adicional de vitamina D.

Los agentes anticonvulsivantes tales como barbitúricos o hidantoínas, pueden reducir la absorción de calcio por reducción de los efectos de la vitamina D ya que incrementan su metabolización mediante inducción de enzimas hepáticas microsomales. Por este motivo, los pacientes que reciben este tipo de medicamentos por periodos prolongados pueden requerir suplementos de calcio y vitamina D mayores.

La administración concomitante de suplementos cálcicos con altas dosis de vitamina D (especialmente calcitriol y calciferol) pueden incrementar excesivamente la

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



absorción intestinal de calcio, aumentando el riesgo de hipercalcemia crónica en pacientes susceptibles.

Los suplementos de calcio interactúan con los fosfatos de potasio y/o sodio, aumentando el potencial de depósito de calcio en tejidos blandos si el calcio ionizado es alto. La administración de estos compuestos conjuntamente con vitamina D puede favorecer la hiperfosfatemia por aumento de la absorción de fosfato.

En el caso de los digitálicos, la administración oral de calcio combinado con vitamina D3 puede aumentar la impregnación digitálica. Por lo tanto, el tratamiento concomitante con digitálicos debe hacerse bajo estricta vigilancia electrocardiográfica.

**Alteraciones en los resultados de pruebas de laboratorio:**

Los resultados del estudio clínico en los que se administró ibandronato comprimidos de 2.5 mg una vez al día durante tres años no mostraron diferencias anormales en los valores de laboratorio que indiquen daño hepático o insuficiencia renal, daño hematológico, hipocalcemia o hipofosfatemia, etc. comparado con placebo. De igual forma, no se observaron diferencias entre los grupos ibandronato comprimidos de 2.5 mg e ibandronato comprimidos de 150 mg, durante uno y dos años de duración. Sin embargo, al igual que otros bisfosfonatos, hubo una disminución de la fosfatasa alcalina en comparación con el placebo.

**Poblaciones especiales:**

**Insuficiencia hepática**

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

**Insuficiencia renal**

Solidenat® no está recomendado en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 mL / min). No se requiere ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (aclaramiento de creatinina ≥30 mL / min).

**Geriatría**

No se requiere ajustar la dosis en personas mayores de edad.

**Pediatría**

La eficacia y seguridad no se ha sido evaluada en menores de 18 años.

**Vía de administración: Oral**

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



### Dosificación y Grupo etario:

**Solidenat®** está indicado para pacientes posmenopáusicas con osteoporosis. Este debe tomarse al menos 60 minutos antes de la primera comida o bebida (que no sea agua) del día o antes de tomar cualquier medicamento oral cada mes.

- Los comprimidos **Solidenat®** deben tragarse enteros con un vaso lleno de agua (180-240 ml) mientras el paciente está de pie o sentado en una posición vertical. Los pacientes no deben acostarse al menos durante 60 minutos después de tomar el comprimido.
- Los pacientes no deben masticar o chupar la tableta debido al riesgo potencial de ulceración orofaríngea.

Si la dosis mensual se olvida realizarla, y la próxima dosis de **Solidenat®** está programada por el paciente se encuentra a más de 7 días de distancia, el paciente debe ser instruido para tomar un comprimido en la mañana siguiente a la fecha que se recuerda. El paciente debe volver a tomar un comprimido de todos los meses en la mañana de su día elegido, de acuerdo a su programación original.

Si la dosis mensual se olvida, y la próxima dosis programada se encuentra a sólo 1 a 7 días, el paciente debe esperar hasta el día programado del mes siguiente para tomar el comprimido. El paciente debe entonces volver a tomar un comprimido todos los meses en la mañana de su día elegido, de acuerdo con su programación original. El paciente no debe tomar dos comprimidos de durante una misma semana.

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

**Norma farmacológica:** 8.2.6.0.N20

### Nota Farmacovigilancia

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.

### 3.1.6.3. RINVOQ 30 MG

Expediente : 20189553  
Radicado : 20201178194 / 20201191025 / 20201191091  
Fecha : 19/10/2020  
Interesado : Abbvie S.A.S.

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Composición: Cada tableta contiene 30 mg de Upadacitinib

Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada

Indicaciones:

RINVOQ está indicado para el tratamiento de la artritis reumatoide activa de moderada a grave en pacientes adultos con respuesta insuficiente o intolerancia a uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARMEs). RINVOQ se puede utilizar en monoterapia o en combinación con metotrexato.

RINVOQ está indicado para el tratamiento de adultos y adolescentes de 12 años o mayores, con dermatitis atópica moderada a severa que son candidatos a terapia sistémica.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 15.2 Lista de excipientes
- Tuberculosis (TB) activa o infecciones graves activas
- Insuficiencia hepática grave
- Embarazo

Precauciones o advertencias

Infecciones serias

Se han informado infecciones serias y a veces mortales en pacientes que reciben RINVOQ. Las infecciones serias más frecuentes informadas por el uso de RINVOQ incluyeron neumonía y celulitis. Entre las infecciones oportunistas, la tuberculosis, el herpes zóster multidermatomal, la candidiasis oral/esofágica y la criptococosis se reportaron con RINVOQ.

Evite el uso de RINVOQ en pacientes con una infección activa y seria, incluidas las infecciones localizadas. Considere los riesgos y beneficios del tratamiento antes de iniciar RINVOQ en los pacientes:

- con infección crónica o recurrente
- que han sido expuestos a tuberculosis
- con antecedentes de infección oportunista o seria
- que han residido en o viajado a áreas de tuberculosis endémica o micosis endémica o
- con condiciones subyacentes que pueden predisponerlos a infección.

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se debe monitorear cuidadosamente a los pacientes para descartar el desarrollo de signos y síntomas de infección durante y después del tratamiento con RINVOQ. Interrumpir RINVOQ si un paciente desarrolla una infección oportunista o seria. Un paciente que desarrolle una nueva infección durante el tratamiento con RINVOQ debe someterse a una prueba diagnóstica rápida y completa adecuada para un paciente inmunocomprometido; debe iniciarse una terapia antimicrobiana adecuada, se debe monitorear de cerca al paciente y se debe interrumpir RINVOQ si el paciente no está respondiendo a la terapia antimicrobiana. RINVOQ puede reanudarse una vez que se controla la infección.

#### Tuberculosis

Se debe analizar a los pacientes para detectar tuberculosis (TB) antes de iniciar la terapia con RINVOQ. RINVOQ no se debe administrar a pacientes con TB activa. Se debe considerar la terapia anti-TB antes de iniciar RINVOQ en pacientes con tuberculosis latente no tratada previamente.

Se recomienda consultar a un médico con experiencia en el tratamiento de TB para ayudar a decidir si iniciar la terapia anti-TB es adecuado para un paciente individual. Monitorear a los pacientes para detectar la aparición de signos y síntomas de TB, incluso los pacientes con resultado negativo en las pruebas de infección latente de TB antes de iniciar la terapia.

#### Reactivación viral

Se informó reactivación viral, incluyendo casos de reactivación del virus del herpes (por ejemplo, herpes zóster), en estudios clínicos. Si un paciente desarrolla herpes zóster, considere interrumpir temporalmente RINVOQ hasta que el episodio se resuelva.

La detección de la hepatitis viral y el monitoreo de la reactivación deben realizarse de acuerdo con las directrices clínicas antes de iniciar y durante la terapia con RINVOQ. Los pacientes que resultaron positivos para el anticuerpo de la hepatitis C y el ARN del virus de la hepatitis C se excluyeron de los estudios clínicos. Los pacientes que resultaron positivos para el antígeno de superficie de la hepatitis B o el ADN del virus de la hepatitis B se excluyeron de los estudios clínicos.

Si se detecta ADN del virus de la hepatitis B durante la administración de RINVOQ, se debe consultar a un hepatólogo.

#### Vacunación

No se dispone de datos sobre la respuesta a la vacunación con vacunas vivas o inactivadas en pacientes que reciben RINVOQ. No se recomienda el uso de vacunas vivas atenuadas durante o inmediatamente antes de la terapia con RINVOQ. Antes de iniciar RINVOQ, se recomienda que los pacientes se pongan al día con todas las inmunizaciones, incluyendo

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





las vacunas profilácticas para zóster, de acuerdo con las pautas de inmunizaciones vigentes.

#### Malignidad

El riesgo de malignidades, incluyendo linfoma, aumenta en pacientes con artritis reumatoide. Los medicamentos inmunomoduladores pueden aumentar el riesgo de malignidades, incluido linfoma. Se desconoce el efecto de la terapia con RINVOQ en las malignidades. Se observaron malignidades en los estudios clínicos de RINVOQ. Considerar los riesgos y beneficios del tratamiento con RINVOQ antes de iniciar la terapia en pacientes con malignidad conocida que no sea cáncer de piel no melanoma tratado con éxito (NMSC, por sus siglas en inglés) o al considerar la continuación de RINVOQ en pacientes que desarrollen una malignidad.

#### Cáncer de piel no melanoma

Se han informado casos de NMSC en pacientes tratados con RINVOQ.

Se recomienda realizar exámenes periódicos de piel para todos los pacientes con riesgo incrementado de cáncer de piel.

#### Tromboembolismo venoso

Se han notificado eventos de trombosis venosa profunda (TVP) y embolia pulmonar (EP) en pacientes que reciben inhibidores de JAK, incluido RINVOQ. Si se presentan características clínicas de TVP / EP, los pacientes deben ser evaluados de inmediato, seguido de un tratamiento adecuado. Algunos de estos eventos pueden ser graves y conducir a la muerte.

#### Toxicidad embrionaria y fetal

Con base en los estudios en animales RINVOQ puede causar daño fetal. Advertir a las mujeres con potencial reproductivo del riesgo potencial para el feto y que utilicen métodos anticonceptivos efectivos.

#### Parámetros del laboratorio

Neutropenia: el tratamiento con RINVOQ se asoció a una incidencia aumentada de neutropenia (ANC <1000 células/mm<sup>3</sup>). No hubo una asociación clara entre los recuentos bajos de neutrófilos y la aparición de infecciones serias.

Linfopenia: se informaron casos de ALC <500 células/mm<sup>3</sup> en los estudios clínicos de RINVOQ. No hubo una asociación clara entre los recuentos bajos de linfocitos y la aparición de infecciones serias.

Anemia: en los estudios clínicos de RINVOQ, se informaron casos de disminuciones en los niveles de hemoglobina a <8 g/dL. La mayoría de los cambios hematológicos de laboratorio

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



mencionados anteriormente fueron transitorios y se resolvieron con la interrupción temporal del tratamiento.

Evaluar en la visita basal y a partir de entonces según el manejo rutinario del paciente. El tratamiento no debe iniciarse o debe interrumpirse temporalmente en pacientes que cumplan con los criterios descritos en la tabla 1.

#### Lípidos

El tratamiento con RINVOQ se asoció a aumentos en los parámetros de lípidos, incluyendo el colesterol total, el colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL, por sus siglas en inglés) y el colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL, por sus siglas en inglés). Las elevaciones en el colesterol LDL disminuyeron a los niveles previos al tratamiento en respuesta a la terapia con estatinas. No se ha determinado el efecto de estas elevaciones de los parámetros de lípidos en la morbilidad y mortalidad cardiovascular.

Se debe monitorear a los pacientes 12 semanas después del inicio del tratamiento y a partir de entonces de acuerdo con las directrices clínicas internacionales para la hiperlipidemia.

#### Elevaciones de las enzimas hepáticas

El tratamiento con RINVOQ se asoció a una incidencia aumentada de elevación de las enzimas hepáticas en comparación con placebo. Evaluar en la visita basal y a partir de entonces según el manejo rutinario del paciente. Se recomienda la investigación oportuna de la causa de la elevación de las enzimas hepáticas para identificar posibles casos de lesión hepática inducida por medicamentos.

Si se observan aumentos en la ALT o AST durante el manejo rutinario del paciente y se sospecha de lesión hepática inducida por medicamentos, deberá interrumpirse RINVOQ hasta que se excluya este diagnóstico.

#### Productos medicinales inmunodepresores

La combinación con otros inmunodepresores potentes tales como azatioprina, ciclosporina, tacrolimus y FARMES biológicos u otros inhibidores de la cinasa Janus (JAK) no se ha evaluado en estudios clínicos y no se recomienda debido a que no se puede excluir el riesgo de inmunosupresión aditiva.

#### Perforaciones gastrointestinales

Se han informado eventos de perforación gastrointestinal en los estudios clínicos con RINVOQ, aunque no se conoce el papel de la inhibición de JAK en éstos. En dichos estudios, muchos pacientes con artritis reumatoide estaban recibiendo terapia de base con medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE).

#### Reacciones adversas

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



## Experiencia en ensayos clínicos

### Artritis reumatoide

#### Resumen tabulado de reacciones adversas

Un total de 4443 pacientes con artritis reumatoide recibió tratamiento con upadacitinib en estudios clínicos que representaban 5263 añospaciente de exposición, de los cuales 2972 estuvieron expuestos a upadacitinib durante al menos un año. En los estudios de fase 3, 2630 pacientes recibieron al menos una dosis de RINVOQ 15 mg, de los cuales 1607 estuvieron expuestos durante al menos un año.

Se integraron tres estudios controlados con placebo (1035 pacientes con RINVOQ 15 mg una vez al día y 1042 pacientes con placebo) para evaluar la seguridad de RINVOQ 15 mg en comparación con placebo por hasta 12-14 semanas después del inicio del tratamiento.

La frecuencia de las reacciones adversas enumeradas a continuación se define utilizando la siguiente convención: muy común ( $\geq 1/10$ ); común ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco común ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ). Dentro de cada grupo de frecuencias, los efectos no deseados se presentan por orden de gravedad decreciente.

**Tabla 2. Reacciones adversas al medicamento**

Clasificación por órganos y sistemas	Muy común	Común	Poco común
Infecciones e infestaciones	Infecciones de las vías respiratorias superiores (URTI)*		Neumonía Herpes zóster Herpes simple** Candidiasis oral
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático		Neutropenia	

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos del metabolismo y la nutrición		Hipercolesterolemia	Hipertrigliceridemia
Trastornos respiratorios, del tórax y del mediastino		Tos	
Trastornos gastrointestinales		Náuseas	
Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración		Pirexia	
Exploraciones complementarias		Aumento de la creatina-fosfoquinasa en sangre (CPK) ALT aumentado AST aumentado Aumento de peso	
*La URTI incluye: sinusitis aguda, laringitis, nasofaringitis, dolor orofaríngeo, faringitis, faringoamigdalitis, rinitis, sinusitis, amigdalitis, infección viral del tracto respiratorio superior. ** El herpes simple incluye el herpes oral			

### Reacciones adversas específicas

#### Infecciones

En estudios clínicos controlados con placebo con FARMES de base, la frecuencia de infección durante 12/14 semanas en el grupo con RINVOQ 15 mg fue del 27.4 % comparado con el 20.9 % en el grupo con placebo. En los estudios controlados con MTX, la frecuencia de infección durante 12/14 semanas en el grupo de monoterapia con RINVOQ 15 mg fue del 19.5 %, en comparación con el 24.0 % en el grupo con MTX. La tasa general de infecciones a largo plazo para el grupo con RINVOQ 15 mg en los 5 estudios clínicos de fase 3 (2630 pacientes) fue de 93.7 eventos por cada 100 años-paciente.

En estudios clínicos controlados con placebo con FARMES de base, la frecuencia de infección seria durante 12/14 semanas en el grupo con RINVOQ 15 mg fue del 1.2 % en comparación con el 0.6 % en el grupo con placebo. En los estudios controlados con MTX, la frecuencia de infección seria durante 12/14 semanas en el grupo de monoterapia con RINVOQ 15 mg fue del 0.6 %, en comparación con el 0.4 % en el grupo con MTX. La tasa general a largo plazo de infecciones serias para el grupo con RINVOQ 15 mg en los cinco estudios clínicos de fase 3 fue de 3.8 eventos por cada 100 años-paciente. Las infecciones serias reportadas con mayor frecuencia fueron neumonía y celulitis. La tasa de infecciones serias se mantuvo estable con exposición a largo plazo.

#### Tuberculosis

En los estudios clínicos controlados con placebo con FARMES de base, no se informaron casos activos de tuberculosis en ningún grupo de tratamiento. En los estudios controlados

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



con MTX, no hubo casos durante 12/14 semanas ni en el grupo de monoterapia con RINVOQ 15 mg ni en el grupo con MTX. La tasa global a largo plazo de tuberculosis activa para el grupo de RINVOQ 15 mg en los cinco estudios clínicos de fase 3 fue de 0.1 eventos por cada 100 años-paciente.

#### Infecciones oportunistas (excluida la tuberculosis)

En estudios clínicos controlados con placebo con FARMES de base, la frecuencia de infecciones oportunistas durante 12/14 semanas en el grupo con RINVOQ 15 mg fue del 0.5 % en comparación con el 0.3 % en el grupo con placebo. En los estudios controlados con MTX, no hubo casos de infección oportunista durante 12/14 semanas en el grupo de monoterapia con RINVOQ 15 mg y el 0.2 % en el grupo con MTX. La tasa general a largo plazo de infecciones oportunistas para el grupo con RINVOQ 15 mg en los cinco estudios clínicos de fase 3 fue de 0.6 eventos por cada 100 años-paciente.

#### Malignidad

En los estudios clínicos controlados con placebo con FARMES de base, la frecuencia de malignidades, excluido el NMSC, durante 12/14 semanas en el grupo con RINVOQ 15 mg fue <0.1 % en comparación con <0.1 % en el grupo con placebo. En los estudios controlados con

MTX, la frecuencia de malignidades excluyendo el NMSC durante 12/14 semanas en el grupo de monoterapia con RINVOQ 15 mg fue del 0.6 % en comparación con el 0.2 % en el grupo con MTX. La tasa general de incidencia a largo plazo de malignidad excluyendo el NMSC para el grupo con RINVOQ 15 mg en el programa de ensayos clínicos fue del 0.8 por 100 años de paciente.

#### Perforaciones gastrointestinales

En estudios clínicos controlados con placebo con FARMES de base, la frecuencia de las perforaciones gastrointestinales en el grupo con RINVOQ 15 mg fue del 0.2 % en comparación con el 0 % en el grupo con placebo. En los estudios controlados por MTX, no hubo perforaciones gastrointestinales durante 12/14 semanas en el grupo de monoterapia con RINVOQ 15 mg o en el grupo con MTX. La tasa general a largo plazo de perforación gastrointestinal para el grupo con RINVOQ 15 mg en los cinco estudios clínicos de fase 3 fue de 0.08 eventos por cada 100 años-paciente.

#### Trombosis

En los estudios controlados con placebo con FARMES de base, hubo dos (0.2 %) eventos de trombosis venosa (embolia pulmonar o trombosis venosa profunda) en el grupo con RINVOQ 15 mg en comparación con un evento (0.1 %) en el grupo con placebo. En los estudios controlados con MTX, hubo un evento de VTE (0.2 %) durante 12/14 semanas en el grupo de monoterapia con RINVOQ 15 mg y no hubo eventos en el grupo con MTX. La tasa general de incidencia a largo plazo de VTE para el grupo con RINVOQ 15 mg en los cinco estudios clínicos de fase 3 fue de 0.6 por cada 100 años-paciente.

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



#### Elevaciones de las transaminasas hepáticas

En estudios controlados con placebo con FARMES de base, durante 12/14 semanas, se observaron elevaciones de alanina transaminasa (ALT) y aspartato transaminasa (AST)  $\geq 3$  veces el límite superior de normalidad (ULN, por sus siglas en inglés) en al menos una medición, en 2.1 % y 1.5 % de los pacientes tratados con RINVOQ 15 mg, en comparación con 1.5 % y 0.7 %, respectivamente, de los pacientes tratados con placebo. La mayoría de los casos de elevaciones de las transaminasas hepáticas fueron asintomáticos y transitorios.

En estudios controlados con MTX, durante 12/14 semanas, se observaron elevaciones de ALT y AST  $\geq 3$  veces el ULN en por lo menos una medición en el 0.8 % y el 0.4 % de los pacientes tratados con RINVOQ 15 mg, en comparación con el 1.9 % y el 0.9 %, respectivamente, de los pacientes tratados con MTX.

El patrón y la incidencia de la elevación en la ALT/AST permanecieron estables con el tiempo, incluidos los estudios de extensión a largo plazo.

#### Elevaciones de lípidos

El tratamiento con RINVOQ 15 mg se asoció con aumentos en los parámetros de lípidos, incluyendo el colesterol total, los triglicéridos, el colesterol LDL y el colesterol HDL. Las elevaciones en el colesterol LDL y HDL alcanzaron su punto máximo en la Semana 8 y permanecieron estables a partir de entonces. En estudios controlados, hasta por 12/14 semanas, los cambios con respecto al valor basal de los parámetros de lípidos en pacientes tratados con RINVOQ 15 mg se resumen a continuación:

- la media en el colesterol LDL aumentó en 0.38 mmol/L.
- la media en el colesterol HDL aumentó en 0.21 mmol/L.
- la media de la relación LDL/HDL permaneció estable.
- la media en los triglicéridos aumentó en 0.15 mmol/L.

#### Elevaciones de la creatina-fosfocinasa

En los estudios controlados con placebo con FARMES de base, durante 12/14 semanas, se observaron aumentos en los valores de la creatina-fosfocinasa (CPK). Se informaron casos de elevaciones de CPK  $> 5$  veces el ULN en el 1.0 % y el 0.3 % de los pacientes durante 12/14 semanas en los grupos con RINVOQ 15 mg y placebo, respectivamente. La mayoría de las elevaciones  $> 5$  veces el ULN fueron transitorias y no requirieron discontinuación del tratamiento. Los valores medios de CPK se incrementaron en 4 semanas y luego permanecieron estables en el valor incrementado a partir de entonces, incluso con terapia extendida.

#### Neutropenia

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En estudios controlados con placebo con FARMES de base, hasta 12/14 semanas, las disminuciones en los recuentos de neutrófilos, por debajo de 1000 células/mm<sup>3</sup> en al menos una medición, ocurrieron en el 1.1 % y <0.1 % de los pacientes de los grupos con RINVOQ 15 mg y placebo, respectivamente. En estudios clínicos, el tratamiento se interrumpió en respuesta a un ANC <1000 células/mm<sup>3</sup>. El patrón y la incidencia de las disminuciones en los recuentos de neutrófilos permanecieron estables en un valor inferior al valor basal con el tiempo, incluso con terapia extendida. Se debe realizar seguimiento de conteo de neutrófilos.

#### Linfopenia

En estudios controlados con placebo con FARMES de base, hasta 12/14 semanas, se presentaron disminuciones en los recuentos de linfocitos por debajo de 500 células/mm<sup>3</sup> en al menos una medición en el 0.9 % y el 0.7 % de los pacientes de los grupos con RINVOQ 15 mg y placebo, respectivamente. Se debe realizar seguimiento de conteo de neutrófilos.

#### Anemia

En estudios controlados con placebo con FARMES de base, hasta 12/14 semanas, se presentaron disminuciones de la hemoglobina por debajo de 8 g/dL en por lo menos una medición en <0.1 % de los pacientes tanto en el grupo con RINVOQ 15 mg como en el grupo con placebo. Se debe realizar seguimiento de marcadores de anemia.

#### Dermatitis atópica

##### Resumen tabulado de reacciones adversas

Un total de 2893 pacientes con dermatitis atópica fueron tratados con RINVOQ en estudios clínicos, lo que representa aproximadamente 2096 años-paciente de exposición, de los cuales 614 estuvieron expuestos por al menos un año. En los tres estudios globales de fase 3, 1238 pacientes recibieron al menos 1 dosis de RINVOQ 15 mg, de los cuales 246 estuvieron expuestos por al menos un año y 1242 pacientes recibieron al menos 1 dosis de RINVOQ 30 mg, de los cuales 263 estuvieron expuestos por al menos un año.

Se integraron cuatro estudios globales controlados con placebo (un estudio de fase 2 y tres estudios de fase 3) (899 pacientes con RINVOQ 15 mg una vez al día, 906 pacientes con RINVOQ 30 mg una vez al día y 920 pacientes con placebo) para evaluar la seguridad de RINVOQ 15 mg y 30 mg en comparación con placebo hasta por 16 semanas después del inicio del tratamiento.

La frecuencia de las reacciones adversas que se indica a continuación se define utilizando la siguiente convención: muy común ( $\geq 1/10$ ); común ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco común ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ). Dentro de cada grupo de frecuencias, los efectos no deseados se presentan por orden de gravedad decreciente.

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**Tabla 3. Reacciones adversas al medicamento**

Clasificación por órganos y sistemas	Muy común	Común	Poco común
Infecciones e infestaciones	Infecciones de las vías respiratorias superiores (URTI) <sup>a</sup>	Herpes simple <sup>b</sup> Herpes zóster Foliculitis Influenza	Neumonía Candidiasis oral
Trastornos de la sangre y el sistema linfático		Neutropenia Anemia	
Trastornos del metabolismo y la nutrición			Hipercolesterolemia Hipertrigliceridemia
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino		Tos	
Trastornos gastrointestinales		Náuseas Dolor abdominal <sup>c</sup>	
Trastornos generales y afecciones del sitio de administración		Fiebre Fatiga	
Investigaciones		Aumento de la creatinina fosfocinasa en sangre Aumento de peso	Aumento de ALT Aumento de AST
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Acné	Urticaria	
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea	
<sup>a</sup> Incluye laringitis, laringitis viral, nasofaringitis, dolor orofaríngeo, absceso faríngeo, faringitis, faringitis estreptocócica, faringoamigdalitis, infección de las vías respiratorias, infección viral de las vías respiratorias, rinitis, rinolaringitis, sinusitis, amigdalitis, amigdalitis bacteriana, infección de las vías respiratorias superiores, faringitis viral, infección viral de las vías respiratorias superiores <sup>b</sup> Incluye herpes genital, herpes simple genital, dermatitis por herpes, herpes oftálmico, herpes simple, herpes nasal, herpes simple oftálmico, infección por el virus del herpes, herpes oral <sup>c</sup> Incluye dolor abdominal y dolor en región superior abdominal			

El perfil de seguridad de RINVOQ con tratamiento a largo plazo fue similar al perfil de seguridad observado en la semana 16.

### Reacciones Adversas Específicas

#### Infecciones

En los estudios clínicos controlados con placebo, la frecuencia de infección durante 16 semanas en los grupos de RINVOQ 15 mg y 30 mg fue del 39 % y del 43 %, respectivamente, en comparación con el 30 % del grupo placebo. La tasa a largo plazo de





infecciones para los grupos de RINVOQ 15 mg y 30 mg fue 123.7 y 139.1 eventos por cada 100 años-paciente, respectivamente.

En los estudios clínicos controlados con placebo, la frecuencia de infección seria durante 16 semanas en los grupos de RINVOQ 15 mg y 30 mg fue del 0.8 % y del 0.4 %, respectivamente, en comparación con el 0.6 % en el grupo de placebo. La tasa a largo plazo de infecciones serias de los grupos de RINVOQ 15 mg y 30 mg fue 2.4 y 3.4 eventos por cada 100 años-paciente, respectivamente. La infección seria informada con mayor frecuencia fue neumonía.

#### Tuberculosis

En estudios clínicos controlados con placebo durante 16 semanas, no se notificaron casos activos de tuberculosis en ningún grupo de tratamiento. La tasa general a largo plazo de tuberculosis para los grupos de RINVOQ 15 mg y 30 mg fue 0.1 eventos por cada 100 años-paciente.

#### Infecciones Oportunistas (excluyendo tuberculosis)

Todas las infecciones oportunistas (excluyendo TB y herpes zóster) notificadas en los estudios globales de AD fue eccema herpético. En los estudios clínicos controlados con placebo, la frecuencia de eczema herpético durante 16 semanas en los grupos de RINVOQ 15 mg y 30 mg fue del 0.7 % y del 0.8 %, respectivamente, en comparación con el 0.4 % en el grupo de placebo. La tasa a largo plazo de eczema herpético para los grupos de RINVOQ 15 mg y 30 mg fue 2.1 y 2.2 eventos por cada 100 años-paciente, respectivamente.

La tasa a largo plazo de herpes zóster para los grupos de RINVOQ 15 mg y 30 mg fue 3.8 y 5.3 eventos por cada 100 años-paciente, respectivamente.

#### Malignidad

En los estudios clínicos controlados con placebo, la frecuencia de malignidades, excluyendo NMSC, durante 16 semanas en los grupos de RINVOQ 15 mg y 30 mg fue del 0 % y del 0.4 %, respectivamente, en comparación con el 0 % en el grupo de placebo. La tasa de incidencia a largo plazo de malignidades, excluyendo NMSC, para los grupos de RINVOQ 15 mg y 30 mg fue 0 y 0.7 eventos por cada 100 años-paciente, respectivamente.

#### Perforaciones gastrointestinales

No se notificaron casos de perforaciones intestinales en ninguno de los grupos de tratamiento.

#### Trombosis

En los estudios controlados con placebo durante 16 semanas, no se presentaron eventos de trombosis venosa (embolia pulmonar o trombosis venosa profunda) en los grupos de

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



RINVOQ 15 mg y 30 mg en comparación con 1 evento (0.1 %) en el grupo de placebo. La tasa de incidencia a largo plazo de trombosis venosa para el tratamiento de RINVOQ en todos los estudios clínicos de AD fue <0.1 por cada 100 años-paciente.

#### Niveles elevados de las transaminasas hepáticas

En los estudios controlados con placebo, de hasta 16 semanas, la alanina transaminasa (ALT)  $\geq 3$  x el límite superior de normalidad (ULN) en al menos una medición, se observó en el 0.7 %, el 1.4 % y el 1.1% de los pacientes tratados con RINVOQ 15 mg, 30 mg y placebo, respectivamente. En estos ensayos, los niveles elevados de aspartato transaminasa (AST)  $\geq 3$  x el límite superior de normalidad (ULN) en al menos una medición se observaron en el 1.2 %, 1.1 % y el 0.9 % de los pacientes tratados con RINVOQ 15 mg, 30 mg y placebo, respectivamente. La mayoría de los casos de niveles elevados de transaminasas hepáticas fueron asintomáticos y transitorios. El patrón y la incidencia del aumento de ALT/AST permaneció estable en el tiempo, incluyendo los estudios de extensión a largo plazo.

#### Niveles elevados de lípidos

El tratamiento con RINVOQ se asoció con aumentos relacionados con la dosis en los parámetros lipídicos, incluyendo colesterol total, colesterol LDL y colesterol HDL. En estudios controlados de hasta 16 semanas, los cambios con respecto al valor basal de los parámetros lipídicos se resumen a continuación:

- La media del colesterol LDL aumentó en 0.21 mmol/L y 0.34 mmol/L en los grupos de RINVOQ 15 mg y 30 mg, respectivamente.
- La media del colesterol HDL aumentó en 0.19 mmol/L y 0.24 mmol/L en los grupos de RINVOQ 15 mg y 30 mg, respectivamente.
- La media de la relación LDL/HDL permaneció estable.
- La media de los triglicéridos aumentó en 0.09 mmol/L y 0.09 mmol/L en los grupos de RINVOQ 15 mg y 30 mg, respectivamente.

Después de la semana 16 se observaron pequeños incrementos en el colesterol LDL.

#### Niveles elevados de creatinina fosfocinasa

En los estudios controlados con placebo, de hasta 16 semanas, se observaron incrementos relacionados con la dosis en los valores de creatinina fosfocinasa (CPK). Los niveles elevados de CPK  $>5$  x (ULN) se notificaron en el 3.3 %, 4.4 % y el 1.7 % de los pacientes durante 16 semanas en los grupos de RINVOQ 15 mg, 30 mg y placebo, respectivamente. La mayoría de los aumentos  $>5$  x ULN fueron transitorios y no requirieron discontinuación del tratamiento.

#### Neutropenia

En los estudios controlados con placebo, de hasta 16 semanas, las disminuciones relacionadas con la dosis en los recuentos de neutrófilos, por debajo de 1000 células/mm<sup>3</sup>

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



en al menos una medición, se presentaron en el 0.4 %, 1.3 % y 0 % de los pacientes en los grupos de RINVOQ 15 mg, 30 mg y placebo, respectivamente. En los estudios clínicos, el tratamiento se interrumpió en respuesta a ANC <1000 células/mm<sup>3</sup>. El patrón y la incidencia de las disminuciones en los recuentos de neutrófilos permaneció estable a un valor menor que el valor basal en el tiempo, incluso con la terapia extendida.

#### Linfopenia

En los estudios controlados con placebo, de hasta 16 semanas, las disminuciones en los recuentos de linfocitos por debajo de 500 células/mm<sup>3</sup> en al menos una medición, se presentaron en el 0.1 %, 0.3 % y 0.1 % de los pacientes en los grupos de RINVOQ 15 mg, 30 mg y placebo, respectivamente.

#### Anemia

En los estudios controlados con placebo, las disminuciones de hemoglobina por debajo de 8 g/dL en al menos una medición se presentaron en el 0 %, 0.1 % y 0 % de los pacientes en los grupos de RINVOQ 15 mg, 30 mg y placebo, respectivamente.

#### Población pediátrica

Un total de 343 adolescentes entre los 12 y los 17 años de edad, pesando al menos 40 kg y con dermatitis atópica fueron tratados en los estudios de fase 3. El perfil de seguridad para RINVOQ 15 mg fue similar en adolescentes y adultos.

#### Interacciones

##### Inhibidores fuertes del CYP3A4

La exposición a upadacitinib aumenta cuando se administra junto con inhibidores fuertes de la CYP3A4 (como ketoconazol). RINVOQ 15 mg una vez al día debe usarse con precaución en pacientes que reciben tratamiento crónico con inhibidores fuertes de la CYP3A4. No se recomienda la dosis de RINVOQ 30 mg una vez al día para pacientes que reciben tratamiento crónico con inhibidores fuertes de CYP3A4.

##### Inductores fuertes de la CYP3A4

La exposición a upadacitinib se reduce cuando se administra junto con inductores fuertes de la CYP3A4 (como rifampicina), lo que puede reducir el efecto terapéutico de RINVOQ. Se debe monitorear a los pacientes para detectar cambios en la actividad de la enfermedad si RINVOQ se administra junto con inductores fuertes de la CYP3A4.

#### Poblaciones especiales

##### Dosificación en poblaciones especiales

##### Pediátrica

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



#### Dermatitis atópica

Todavía no se ha establecido la seguridad y eficacia de RINVOQ en adolescentes que pesan <40 kg y niños entre los 0 y los 12 años. No hay datos disponibles.

#### Artritis reumatoide

Aún no se ha establecido la seguridad y eficacia de RINVOQ en niños y adolescentes de 0 a menos de 18 años de edad. No hay información disponible.

#### Geriátrica

De los 4381 pacientes tratados en los cinco estudios clínicos de fase 3, un total de 906 pacientes con artritis reumatoide tenía 65 años de edad o más. De los 1827 pacientes tratados en los dos estudios clínicos de fase 3 de artritis psoriásica, un total de 247 pacientes tenía 65 años de edad o más. No se observaron diferencias en la eficacia entre estos pacientes y los pacientes más jóvenes; sin embargo, hubo una tasa más alta de eventos adversos generales, incluidas las infecciones serias, en los ancianos.

#### Insuficiencia renal

No se requiere ningún ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Se recomienda la dosis de 15 mg una vez al día para pacientes con insuficiencia renal severa. No se ha estudiado el uso de RINVOQ en sujetos con enfermedad renal en etapa terminal.

No se espera que la hemodiálisis tenga un efecto de interés clínico en las exposiciones plasmáticas a upadacitinib debido a la importante contribución del aclaramiento no renal en la eliminación total de upadacitinib.

#### Insuficiencia hepática

No se requiere ningún ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A) o moderada (Child-Pugh B). Upadacitinib no debe usarse en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child Pugh C).

#### Vía de administración: Oral

Dosificación y grupo etario

#### Dosificación recomendada

#### Artritis reumatoide

La dosis recomendada de RINVOQ es de 15 mg una vez al día. RINVOQ se puede utilizar como monoterapia o en combinación con metotrexato u otros FARMES sintéticos convencionales.

#### Dermatitis atópica

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



#### Adultos

La dosis recomendada de RINVOQ es 15 mg o 30 mg una vez al día para adultos. Considerar la selección de la dosis con base en la condición individual del paciente.

#### Adolescentes (de 12 a 17 años de edad)

La dosis recomendada de RINVOQ es 15 mg una vez al día para adolescentes que pesan al menos 40 kg. RINVOQ no se ha estudiado en adolescentes que pesan menos de 40 kg.

#### Terapias tópicas concomitantes

RINVOQ se puede utilizar con o sin corticoesteroides tópicos. Los inhibidores tópicos de calcineurina se pueden usar en áreas sensibles como el rostro, el cuello, y las áreas intertriginosas y genitales.

#### Administración

Las tabletas de RINVOQ deben tomarse por vía oral con o sin alimentos.

Las tabletas de RINVOQ deben tragarse enteras. RINVOQ no se debe partir, triturar ni masticar.

#### Inicio de la dosis

Se recomienda que RINVOQ no se inicie en pacientes con un recuento absoluto de linfocitos (ALC) inferior a 500 células/mm<sup>3</sup>, un recuento absoluto de neutrófilos (ANC) inferior a 1000 células/mm<sup>3</sup> o que tengan niveles de hemoglobina inferiores a 8 g/dL.

#### Dosis olvidada

Si se olvida una dosis de RINVOQ, debe tomarse tan pronto como sea posible. La dosis subsiguiente debe tomarse a la hora programada regularmente.

#### Interrupción de la dosis

El tratamiento con RINVOQ debe interrumpirse si el paciente desarrolla una infección seria y hasta que se controle dicha infección.

**Tabla 1. Interrupciones de dosis recomendadas por anomalías de laboratorio**

Medida de laboratorio	Acción
Recuento absoluto de neutrófilos (ANC)	El tratamiento se debe interrumpir si el ANC es <1000 células/mm <sup>3</sup> y se puede reiniciar una vez que el ANC vuelva a estar por encima de este valor.
Recuento absoluto de linfocitos (ALC)	El tratamiento se debe interrumpir si el ALC es <500 células/mm <sup>3</sup> y se puede reiniciar una vez que el ALC vuelva a estar por encima de este valor.
Hemoglobina (Hb)	El tratamiento se debe interrumpir si la Hb es <8 g/dL y se puede reiniciar una vez que la Hb vuelva a estar por encima de este valor.
Transaminasas hepáticas	El tratamiento se debe interrumpir temporalmente si se sospecha de una lesión hepática inducida por el medicamento.

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



## Dosificación en poblaciones especiales

### Pediátrica

#### Dermatitis atópica

Todavía no se ha establecido la seguridad y eficacia de RINVOQ en adolescentes que pesan <40 kg y niños entre los 0 y los 12 años. No hay datos disponibles.

#### Artritis reumatoide

Aún no se ha establecido la seguridad y eficacia de RINVOQ en niños y adolescentes de 0 a menos de 18 años de edad. No hay información disponible.

### Geriátrica

De los 4381 pacientes tratados en los cinco estudios clínicos de fase 3, un total de 906 pacientes con artritis reumatoide tenía 65 años de edad o más. De los 1827 pacientes tratados en los dos estudios clínicos de fase 3 de artritis psoriásica, un total de 247 pacientes tenía 65 años de edad o más. No se observaron diferencias en la eficacia entre estos pacientes y los pacientes más jóvenes; sin embargo, hubo una tasa más alta de eventos adversos generales, incluidas las infecciones serias, en los ancianos.

### Insuficiencia renal

No se requiere ningún ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Se recomienda la dosis de 15 mg una vez al día para pacientes con insuficiencia renal severa. No se ha estudiado el uso de RINVOQ en sujetos con enfermedad renal en etapa terminal.

No se espera que la hemodiálisis tenga un efecto de interés clínico en las exposiciones plasmáticas a upadacitinib debido a la importante contribución del aclaramiento no renal en la eliminación total de upadacitinib.

### Insuficiencia hepática

No se requiere ningún ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A) o moderada (Child-Pugh B). Upadacitinib no debe usarse en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child Pugh C).

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 concentración con fines de Registro Sanitario
- Inseto allegado mediante radicado No. 20201178194

Acta No. 02 de 2021 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 aplaza la emisión de éste concepto y esta solicitud queda supeditada a la evaluación farmacológica en la indicación Dermatitis atópica moderada a severa.

### 3.1.7 Estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia

#### 3.1.7.1. CAPECITABINA 500 MG

Expediente : 20155788  
Radicado : 20181257380 / 20201036587  
Fecha CR : 12/06/2020  
Interesado : Clínicos y Hospitalarios de Colombia S.A  
Fabricante : Haupt Pharma Amareg, GMBH

Composición: Cada tableta recubierta contiene 500 mg de Capecitabina

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019012774 emitido mediante Acta No. 16 de 2019 numeral 3.1.7.7, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia in vivo / in vitro para la obtención del Registro Sanitario nuevo 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. CARBAMAZEPINA TABLETAS

Expediente : 44969  
Radicado : 20201148140  
Fecha CR : 07/09/2020  
Interesado : Laboratorio Profesional Farmaceutico Laproff S.A.  
Fabricante : Laboratorio Profesional Farmaceutico Laproff S.A.

Acta No. 02 de 2021 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 Carbamazepina

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 la renovación del Registro Sanitario 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. DABITRIN® 150 MG CAPSULAS

Expediente : 20188200  
Radicado : 20201161358  
Fecha CR : 30/09/2020  
Interesado : Seven Pharma Colombia S.A.S  
Fabricante : Hetero Labs Limited, Unit. V. Block VB

Composición: Cada tableta contiene 150 mg de Dabitrin

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 la obtención del Registro Sanitario nuevo para el producto de la referencia.

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

**En cuanto al Estudio In Vivo presentado para la concentración de 150mg:**

1. Para el ensayo de efecto Matriz presentado en la Validación de la Metodología bioanalítica de Dabigatrán total (Folio 3628, 3639), indicar los valores de efecto matriz normalizado (IS-normalised Matrix Factor) o justificar porque no se reportan en la validación.

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





2. Allegar los respectivos soportes cromatográficos (mínimo 20%) de la validación de la metodología bioanalítica.
3. Por favor incluir una muestra de los cromatogramas de la Adenda 3 presentada en el folio 5596 donde se establece la robustez del método en diferentes instrumentos (API-4500).
4. Indicar la relación entre *Piramal Clinical Research, India* (Centro que realizó la validación de la metodología bioanalítica) y *AnaCipher Clinical Research Organization, India* (Centro responsable de la etapa bioanalítica del estudio in Vivo).

En cuanto al Estudio In vitro de Bioexención por proporcionalidad de dosis para las concentraciones de 75mg y 110mg:

5. Teniendo en cuenta que en su solicitud indica que el trámite de la referencia también aplica para la concentración de 75mg y 110 mg, allegar los perfiles comparativos de disolución del biolote con dichas concentraciones a los tres pH 1,2 – 4,5 – 6,8 con su respectiva validación en los 3 pH's en las condiciones establecidas por la Resolución 1124 de 2016. No es suficiente presentar el perfil comparativo únicamente al pH de control de calidad, sino que es necesario evaluar el comportamiento a pH 1.2, 4.5 y 6.8 (Numeral 10.3.2.1 Resolución 1124 de 2016).

**Nota:** Si el biolote se encuentra vencido en la actualidad puede emplear un lote de producción diferente, garantizando que tenga las mismas características de calidad que el Biolote evaluado en el estudio In Vivo, por ejemplo mediante pruebas de control de calidad.

6. Allegar los espectros o cromatogramas del Estudio In Vitro y validación del método analítico. (mínimo 20%)
7. Allegar el certificado de análisis incluyendo la prueba de potencia para los productos test (Dabigatran 110mg y 75mg). Recuerde que la diferencia máxima permitida entre producto test y referencia es de 5%.
8. Indicar el tamaño del lote de Dabigatran 110mg y 75mg sobre el cual se realizó el estudio. Indicar si corresponde a un lote industrial o piloto e indicar el tamaño del lote industrial propuesto. (Numeral 7.3.1, anexo técnico 1, Resolución 1124 de 2016)

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



9. Tenga en cuenta que la aprobación de los estudios In vitro de bioexención por proporcionalidad de dosis para las concentraciones de 110mg y 75mg depende de la aprobación del estudio in vivo presentado para la concentración de 150mg. Una bioexención basada en la proporcionalidad de dosis se podrá conceder cuando: Un estudio de equivalencia in vivo ha sido realizado y aprobado para al menos una de las concentraciones de la formulación.

#### 3.1.7.4. LAPATINIB 250mg

Expediente : 20188471  
Radicado : 20201165108  
Fecha CR : 30/09/2020  
Interesado : Laboratorios La Santé S.A.  
Fabricante : BDR Pharmaceuticals

Composición: Cada tableta recubierta contiene 250 mg de Lapatinib

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

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

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

1. Allegar estudio de Bioequivalencia en estado estacionario. Lo anterior teniendo en cuenta la tendencia de AUC<sub>tau</sub> y C<sub>max</sub> de Lapatinib a ser más alta en la coadministración con capecitabina. Tenga en cuenta los lineamientos establecidos en guías internacionales para un adecuado diseño del estudio. Adicionalmente, según la ficha técnica del producto innovador, Lapatinib debe ser administrado de manera estandarizada al menos una hora antes o una hora después de las comidas.

Para el estudio allegado en condiciones de ayuno:

2. Certificar que no se han producido cambios en la formulación o en el proceso de fabricación que puedan alterar la absorción del fármaco, y que el producto de prueba es idéntico al producto farmacéutico que presenta para su registro (numeral 7.8 del anexo 1 de la Resolución 1124 de 2016).

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3. **Allegar informe de inspección por parte de la FDA del centro *Spinós Life Science and Research Private Limited No. 29 A, Krishna Madura Vanam, Vellakinar Pirivu, Thudiyalur, Coimbatore, Tamil Nadu 641029, India*, donde se desarrolló la etapa clínica. Lo anterior teniendo en cuenta que en los folios 4603 – 4604 se adjuntó una carta de la FDA donde se informó los resultados de la inspección realizada a este centro el 30 de Abril al 4 de Mayo de 2018. Sin embargo, no se adjuntó este reporte en el dossier.**
4. **Dar cumplimiento a lo establecido en el artículo 5 de la Resolución 1124 de 2016.**
5. **Allegar informe clínico del estudio con las respectivas firmas de aprobación (numeral 7.8 del anexo técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016).**
6. **Aclarar las razones de la enmienda No. 01 del protocolo No. SLS-BE-0117-18-LAPA con fecha posterior al desarrollo del estudio (13 de Abril de 2020).**
7. **Allegar la evaluación del parámetro de selectividad en presencia de medicamentos concomitantes. Lo anterior teniendo en cuenta que en el folio 3756 se hace referencia a la evaluación de este parámetro en combinación con cafeína, ranitidina, loratadina, nicotina, diclofenaco y domperidona. sin embargo no se evidencian los resultados obtenidos.**
8. **Allegar resultados de la evaluación del parámetro de estabilidad a largo plazo en el desarrollo de la validación bioanalítica.**
9. **Allegar los soportes cromatográficos de la validación bioanalítica (mínimo 20%).**
10. **Allegar la póliza de riesgo que cubrió a los voluntarios en el estudio.**
11. **Especificar el tamaño de lote con el que se realizó el estudio in vivo e indicar cuál es el tamaño de lote industrial. Tenga en cuenta que las muestras idealmente deben ser tomadas de lotes de escala industrial. Cuando esto no es posible se debe utilizar los lotes piloto o lotes de producción de pequeña escala, siempre que su tamaño no sea menor al 10% del tamaño de los lotes de producción esperado, o 100.000 unidades, lo que sea mayor, y que se fabriquen con la misma formulación, equipos similares y procesos previstos para los lotes de producción industrial. Un lote de menos de 100.000 unidades puede ser aceptado si corresponde al tamaño del lote de producción propuesto, entendiendo que a futuro no será aceptada la ampliación del**

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



tamaño de lotes industriales sin el estudio in vitro y/o datos in vivo, según corresponda. Numeral 7.3.1 del anexo técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016.

12. Allegar CVL o CPP de los países en donde se comercializa el producto.
13. Allegar certificado BPM vigente en el momento de fabricación del producto test empleado en el desarrollo del estudio de bioequivalencia.
14. Allegar el Formato de presentación y evaluación de estudios de Biodisponibilidad (BD) y Bioequivalencia (BE), Código: ASS-RSA-FM079, diligenciado en formato Word.

**3.1.7.5. MOFMY® MICOFENOLATO DE MOFETILO 500 MG TABLETAS RECUBIERTAS**

Expediente : 20188622  
Radicado : 20201166852  
Fecha CR : 30/09/2020  
Interesado : Hetero Labs Limited  
Fabricante : Hetero Labs Limited Unit V

Composición: Cada tableta recubierta contiene 500 mg de Micofenolato de Mofetilo

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

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

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

1. Aclarar si la planta de fabricación del producto de estudio (HETERO LABS. LTD. UNIT V. APIIC Formulation SEZ, Polepally Village, Jadcherla (Mandal), Mahaboob Nagar (District) Pin 509301, Andhra Pradesh, India.) corresponde a la misma planta de fabricación actual para el producto que se desea comercializar en Colombia.
2. Dado que el estudio se desarrolló en el año 2014, el interesado debe certificar que no se han producido cambios en la formulación o en el proceso de fabricación que puedan alterar la absorción del fármaco, y que el producto de

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



prueba es idéntico al producto farmacéutico que presenta para su registro (numeral 7.8 del anexo 1 de la Resolución 1124 de 2016).

3. Especificar el tamaño de lote con el que se realizó el estudio in vivo e indicar cuál es el tamaño de lote industrial. Tenga en cuenta que las muestras idealmente deben ser tomadas de lotes de escala industrial. Cuando esto no es posible se debe utilizar los lotes piloto o lotes de producción de pequeña escala, siempre que su tamaño no sea menor al 10% del tamaño de los lotes de producción esperado, o 100.000 unidades, lo que sea mayor, y que se fabriquen con la misma formulación, equipos similares y procesos previstos para los lotes de producción industrial. Un lote de menos de 100.000 unidades puede ser aceptado si corresponde al tamaño del lote de producción propuesto, entendiéndose que a futuro no será aceptada la ampliación del tamaño de lotes industriales sin el estudio in vitro y/o datos in vivo, según corresponda. Numeral 7.3.1 del anexo técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016.
4. Allegar los soportes cromatográficos de la validación bioanalítica (mínimo 20%).
5. Allegar la póliza de riesgo que cubrió a los voluntarios en el estudio.
6. Allegar CVL o CPP de los países en donde se comercializa el producto.
7. Allegar el Formato de presentación y evaluación de estudios de Biodisponibilidad (BD) y Bioequivalencia (BE), Código: ASS-RSA-FM079, diligenciado en formato Word.

### 3.1.7.6 EXELEM T

Expediente : 20152217  
Radicado : 20181203992 / 20191151551 / 20201179226  
Fecha CR : 29/10/2020  
Interesado : Exeltis S.A.S  
Fabricante : Athena Drug Delivery Solutions PVT LTD

Composición: Cada tabeta de liberación prolongada contiene 750 mg de Metformina Clorhidrato

Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020005641 emitido mediante Acta No. 05 de 2019, numeral 3.1.7.2. la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia in vivo para continuar con la obtención del Registro Sanitario nuevo para el producto de la referencia.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento emitido mediante Acta No. 05 de 2019, numeral 3.1.7.2., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el estudio de bioequivalencia para el producto Metformina SR 750mg tabletas de liberación prolongada fabricado por Athena Drug Delivery Solutions Pvt. Ltd., India frente al producto de la referencia Glucophage® SR 750 mg tabletas de liberación prolongada de Merck Sante S.A.S., Francia.

### 3.1.7.7. PRAMIXOLE® 0.375 mg TABLETAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA

Expediente : 20127419  
Radicado : 2017066497 / 20181096420 / 20181222445 / 20181096420 / 20201183477  
Fecha CR : 09/10/2020  
Interesado : Laboratorios Legrand S.A.  
Fabricante : Macleods Pharmaceuticals Limited

Composición: Cada tableta contiene 0.375 mg de Pramipexol

Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recurso de reposición en contra de la Resolución No. 2020031357 en el sentido de revocar el artículo primero de la mencionada resolución con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia in vivo para la obtención del Registro Sanitario nuevo para el producto de la referencia.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aceptar los argumentos presentados por el interesado en el recurso de reposición al concepto de negación del Acta No. 16 de 2019 numeral 3.1.7.16 adicional recomienda aprobar el estudio de bioequivalencia para el producto Pramixole (Pramipexol diclorhidrato) 0,375 mg tableta de liberación prolongada fabricado por Macleods Pharmaceuticals Limited con domicilio en Village Teda, India frente al producto de referencia Mirapex® ER (Pramipexol diclorhidrato 0.375mg tabletas de liberación prolongada) fabricado por

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals con domicilio en Estados Unidos; para un tamaño de lote de 125.000 tabletas.**

**El grupo de registro evaluará lo correspondiente a calidad.**

**3.1.7.8. PRAMIXOLE 3.0 MG TAB**

Expediente : 20127415  
Radicado : 2017066483 / 20181231720 / 20181252148 / 20191010817 / 20201144256  
Fecha CR : 14/09/2010  
Interesado : Laboratorios Legrand S.A.  
Fabricante : Macleods Pharmaceuticals Limited

Composición: Cada tableta contiene 3 mg de Pramipexol

Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recurso de reposición en contra de la Resolución No. 2019039981 en el sentido de revocar el artículo primero de la mencionada Resolución con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia in vitro para la obtención del Registro Sanitario nuevo para el producto de la referencia.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aceptar los argumentos presentados por el interesado en el recurso de reposición al concepto de negación del Acta No. 16 de 2019 numeral 3.1.7.17 adicional recomienda aprobar los perfiles de disolución para el producto Pramipexol 3,0mg tableta de liberación prolongada frente al biolote Pramixole (Pramipexol diclorhidrato) 0,375 mg tableta de liberación prolongada, aprobado en esta acta numeral 3.1.7.7 con radicado 2017066497, ambos productos fabricados por Macleods Pharmaceuticals Limited con domicilio en Village Teda, India; para un tamaño de lote de 125.000 tabletas.

**El grupo de registro evalúa lo correspondiente a calidad frente a la solicitud del interesado.**

**3.1.7.9. PRAMIPEXOL 0,75mg**

Expediente : 20127417  
Radicado : 2017066487 / 20181224147 / 20191172810 / 20201178022

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Fecha CR : 09/10/2020  
Interesado : Laboratorios Legrand S.A.  
Fabricante : Macleods Pharmaceuticals Limited

Composición: Cada tableta contiene 0.75 mg de Pramipexol

Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recurso de reposición en contra de la Resolución No. 2020030428 en el sentido de revocar el artículo primero de la mencionada Resolución con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia in vitro para la obtención del Registro Sanitario nuevo para el producto de la referencia.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aceptar los argumentos presentados por el interesado en el recurso de reposición al concepto de negación del Acta No. 16 de 2019 numeral 3.1.7.19 adicional recomienda aprobar los perfiles de disolución para el producto Pramipexol 0,75mg tableta de liberación prolongada frente al biolote Pramixole (Pramipexol diclorhidrato) 0,375 mg tableta de liberación prolongada, aprobado en esta acta numeral 3.1.7.7 con radicado 2017066497, ambos productos fabricados por Macleods Pharmaceuticals Limited con domicilio en Village Teda, India; para un tamaño de lote de 125.000 tabletas.

El grupo de registro evaluara lo correspondiente a calidad.

### 3.1.7.10. PREJOTAC® 5 MG CAPSULAS

Expediente : 20052592  
Radicado : 20201149229  
Fecha : 26/08/2020  
Interesado : Laboratorios Legrand S.A.  
Fabricante : Alkem Laboratories Limited

Composición: Cada cápsula contiene 5 mg de Tacrolimus

Forma farmacéutica: Cápsula dura

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.

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





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

1. **Allegar los certificados de análisis de los productos test y referencia.**
2. **Aclarar los resultados y rangos de aceptación para el estudio por cuanto es un producto de estrecho margen terapéutico el rango de aceptación es de 90% a 111% de conformidad como lo establece la resolución 1124 de 2016.numeral 7.7**
3. **Allegar las descripciones del cálculo de los voluntarios para los estudios y con soportes indexado de referencia del coeficiente de variación.**
4. **Allegar de la información tabulada organizada, exacta, clara y completa con fechas de la realización del protocolo, la validación de la metodología analítica indicando fecha de inicio y finalización, fecha de toma de muestras de los participante y fecha del bioanálisis de las muestras para los dos estudios (ayuno y posprandial).**
5. **La validación inicial fue desarrollada en 2012 presentar información completa de las modificaciones frente a la validación de 2018, la prueba de robustez cuando aplique, presentar datos primarios peso de las muestras analíticas, reparación de las muestras, diluciones realizada, cálculos comparativos de los resultados que obtuvieron en las dos validaciones de la metodología analítica. Adicional de forma exaca la metodología empleda para el bioanálisis. Tenga en cuenta que debe allegar soportes cromatograficos con información legible y permita trazabilidad.**
6. **El interesado presenta en la solicitud también la evaluación de perfiles de disolución para las concentraciones 0,5mg y 1mg del producto Tacrolimus con el mismo fabricante, pero no fue allegada la información para evaluar. Se le informa al interesado que de presentarlos no tendrán oportunidad de requerimiento por cuanto se dará un concepto definitivo de aprobación o negación adicional esta condicionados al concepto del estudio in vivo. Tenga en cuenta dar cumplimiento al numeral 10.3.1 de la resolución 1124 de 2016.**
7. **Allegar los cromatogramas de los folio 1677 a 1679 por cuanto los allegados no son legibles.**
8. **Allegar los cromatogramas de la estabilidad de las muestras, de la precisión intermedia, del ensayo de interferencia con los otros medicamentos.**

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



## 9. Allegar la póliza que tuvieron los participantes en el estudio

### 3.1.7.11. OBAX® 20 mg TABLETAS

Expediente : 20044093  
Radicado : 20201201538  
Fecha CR : 30/10/2020  
Interesado : Humax Pharmaceutical S.A.  
Fabricante : Viteco Ltda

Composición: Cada tableta contiene 20 mg de Clobazam.

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

**En cuanto al estudio In Vivo en condiciones de ayuno para la concentración de 20mg:**

1. Indicar como se garantiza que el tamaño de muestra utilizado en el estudio in vivo fue suficiente para demostrar Bioequivalencia si la potencia la estadística fue menor al 80% para el parámetro de Cmax (El valor reportado fue del 62%).
2. Allegar los ensayos de la Validación de la metodología bioanalítica: Carry over y estabilidad del analito en plasma a largo plazo que garantice la estabilidad del analito en las muestras durante todo el período de almacenamiento (265 días a una Temperatura de  $-70\pm 10^{\circ}\text{C}$ ).
3. Allegar los datos soporte de la medición del metabolito N-desmetilclobazam en plasma: concentraciones plasmáticas individuales y media, datos de parámetros farmacocinéticos medios e individuales, media geométrica y relación de medias geométrica para AUC y Cmax de acuerdo a lo recomendado por las guías Internacionales: *FDA Draft Guidance on Clobazam*.

**En cuanto a las pruebas de equivalencia in vitro con en base en la proporcionalidad de la dosis de formulaciones para la concentración de 10mg:**

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



4. Tenga en cuenta que la aprobación del estudio vitro presentados para la aprobación de OBAX® Clobazam Tabletas 10mg depende de la aprobación del estudio In Vivo presentado para la concentración de 20mg. Una bioexención basada en la proporcionalidad de dosis se podrá conceder cuando: Un estudio de equivalencia in vivo ha sido realizado y aprobado para al menos una de las concentraciones de la formulación.

**3.1.7.12. CORVELA 1000**

Expediente : 20160018  
Radicado : 20191048435 / 20201162480  
Fecha CR : 29/10/2020  
Interesado : Cipla Ltda  
Fabricante : Cipla Limited

Composición: Cada tableta de liberación prolongada contiene 1000 mg de Ranolazina

Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020008802 emitido mediante Acta No. 23 de 2019 numeral 3.1.7.14, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia in vivo para la obtención del Registro Sanitario nuevo para el producto de la referencia.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada como respuesta al requerimiento del Acta No. 23 de 2019, numeral 3.1.7.14, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el estudio de bioequivalencia in vivo del producto CORVELA® 1000, fabricado por Laboratorio CIPLA LTD frente al producto Ranexa® (tabletas de liberación prolongada de ranolazina) de Gilead Sciences, Inc. EE.UU.

**3.1.7.13. CORVELA 500**

Expediente : 20160059  
Radicado : 20191049217 / 20201156318  
Fecha CR : 14/09/2010  
Interesado : Cipla Ltda  
Fabricante : Cipla Limited

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Composición: Cada tableta de liberación prolongada contiene 500 mg de Ranolazina

Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada

**Solicitud:** El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020007396 emitido mediante Acta No. 27 de 2019 numeral 3.1.7.4 con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para la obtención del Registro Sanitario nuevo para el producto de la referencia.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado no dio respuesta satisfactoria al requerimiento emitido mediante Acta No. 27 de 2019, numeral 3.1.7.4., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda negar los perfiles de disolución comparativos realizados con CORVELA 500 mg tableta de liberación prolongada, teniendo en cuenta que no se presentó la respectiva validación de perfiles de disolución de pH 4.5 y 6.8. En el radicado inicial 20191049217 presentó información de la validación solo para el pH 1.2 (medio de control de calidad).

### 3.1.9 Modificación de dosificación

#### 3.1.9.1. GENFAR KIDS GRIP 100MG + 0.5 MG/ML SOLUCION ORAL

Expediente : 20161029  
Radicado : 20191062074 / 20201061519  
Fecha CR : 04/08/2020  
Interesado : Grupo de Registro Sanitario

Composición:  
Cada mL contiene 0.5 mg de Dextroclorfeniramina + 100 mg de Acetaminofén

Forma farmacéutica: Solución Oral

**Solicitud:** El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora establecer cuál es la información farmacológica del producto (indicaciones, Contraindicaciones, advertencias, precauciones, condición de venta y posología) conforme los soportes presentados por el Titular.

Acta No. 02 de 2021 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.

**3.1.9.2. ZINNAT SUSPENSION 250 mg / 5 mL**

Expediente : 218560  
Radicado : 20201188214  
Fecha : 14/10/2020  
Interesado : Glaxosmithkline Colombia S.A.

Composición:

Cada 100 mL de gránulos reconstituidos contienen 5 g de Cefuroxima

Forma farmacéutica: Gránulos

Indicaciones:

Zinnat es un profármaco oral del antibiótico bactericida cefuroxima perteneciente a la clase de las cefalosporinas, el cual es resistente a la mayoría de las ??Beta??Lactamasas y es activo contra una amplia gama de microorganismos gramnegativos y grampositivos. Se indica en el tratamiento de infecciones ocasionadas por bacterias sensibles. La susceptibilidad a zinnat variará geográficamente y con el tiempo, y deberían consultarse los datos de susceptibilidad local donde se encuentren disponibles (véase propiedades farmacológicas, farmacodinámica).

Entre las indicaciones se incluyen:

- infecciones de las vías respiratorias superiores, por ejemplo: infecciones del oído, nariz y garganta, como otitis media, sinusitis, amigdalitis y faringitis
- infecciones de las vías respiratorias inferiores, por ejemplo: neumonía, bronquitis aguda y exacerbaciones agudas de bronquitis crónica
- infecciones de las vías genitourinarias, por ejemplo: pielonefritis, cistitis y uretritis
- infecciones de la piel y de las partes blandas, por ejemplo: furunculosis, pioderma e impétigo
- gonorrea, uretritis gonocócica aguda sin complicaciones y cervicitis
- tratamiento de la enfermedad de lyme en etapa temprana y prevención subsiguiente de la etapa tardía de la enfermedad de lyme en adultos y niños a partir de 3 meses de edad y mayores.

Contraindicaciones:

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Pacientes con hipersensibilidad conocida a los antibióticos de la clase de las cefalosporinas.

Advertencias y precauciones:

Se indica un cuidado especial en aquellos pacientes que hayan experimentado alguna reacción alérgica a las penicilinas o a otros agentes betalactámicos.

Como ocurre con otros antibióticos, el uso de zinnat podría ocasionar la proliferación de candida. El uso prolongado puede resultar en proliferación de organismos no sensibles (p.ej. Enterococos y clostridium difficile) lo cual podría demandar la interrupción del tratamiento.

Al utilizar antibióticos, han surgido comunicaciones de colitis pseudomembranosa y puede variar en gravedad desde leves hasta que amenacen la vida. Por lo cual es importante considerar su diagnóstico en aquellos pacientes que desarrollen diarrea grave durante o después del uso de antibióticos. Si ocurre diarrea prolongada o significativa o el paciente experimenta calambres abdominales, se debe discontinuar inmediatamente el tratamiento y continuar con el estudio del paciente.

Al tratar a pacientes diabéticos, se debe tomar en cuenta el contenido de sacarosa de las formulaciones zinnat en suspensión y en gránulos y, asimismo, se deben hacer recomendaciones adecuadas.

Después de proporcionar un tratamiento de la enfermedad de lyme con zinnat, se ha observado la reacción jarisch-herxheimer. Se produce directamente de la actividad bactericida de zinnat sobre el microorganismo que ocasiona la enfermedad de lyme, la espiroqueta borrelia burgdorferi. Se debe tranquilizar a los pacientes haciéndoles saber que esta reacción representa una consecuencia común y de resolución espontánea del tratamiento antibiótico de la enfermedad de lyme.

La formulación zinnat en suspensión contiene aspartame, la cual es una fuente de fenilalanina, por lo que debe utilizarse con precaución en aquellos pacientes 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 precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Inserto versión GDS29/ IPI09 de 14 de abril de 2020
- Información para prescribir versión GDS29/ IPI09 de 14 de abril de 2020

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

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

#### Nueva dosificación

#### Forma farmacéutica

Gránulos secos, de color blanco a hueso y con sabor a tutti-frutti, para suspensión oral.

El ciclo ordinario de la terapia es de siete días (varía de 5 a 10 días).

Para propiciar una absorción óptima, ZINNAT debe tomarse después de los alimentos.

#### Adultos

Indicación	Dosis
La mayoría de las infecciones	250mg dos veces al día
Infecciones urinarias	250mg dos veces al día
Infecciones de las vías respiratorias inferiores de grado leve a moderado	250mg dos veces al día
Infecciones de las vías respiratorias inferiores de grado más severo, o en caso de sospecharse neumonía	500mg dos veces al día
Pielonefritis	250mg dos veces al día
Gonorrea sin complicaciones	Dosis simple de 1g
Enfermedad de Lyme en adultos y niños mayores de 12 años de edad.	500mg dos veces al día durante 14 días (rango de 10-21 días)

#### Niños

Cuando sea preferible prescribir una dosis fija, la dosis recomendada para la mayoría de las infecciones consistirá en 125mg administrados dos veces al día. En niños de

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



dos años de edad o mayores que padezcan otitis media, o que presenten infecciones más severas según sea adecuado, la dosis consiste en 250mg administrados dos veces al día, hasta un máximo de 500mg al día. En niños de 3 meses a 12 años de edad con enfermedad de Lyme, la dosis es 250 mg dos veces al día hasta un máximo de 500 mg al día por 14 días (rango de 10 a 21 días).

No se dispone de datos de pruebas clínicas concernientes al uso de ZINNAT en niños menores de 3 meses de edad.

Indicación	Dosis
Amigdalitis y faringitis agudas	10 mg/kg dos veces al día hasta un máximo de 500 mg todos los días
Otitis media aguda	15 mg/kg dos veces al día hasta un máximo de 1000 mg todos los días
Sinusitis bacteriana aguda	
Neumonía adquirida en la comunidad	
Infecciones en el tracto urinario	
Infecciones en la piel y el tejido suave	
Enfermedad de Lyme en niños menores de 12 años	15 mg/kg dos veces al día hasta un máximo de 1000 mg todos los días durante 14 días (rango de 10 a 21 días)

Las siguientes dos tablas sirven como directriz para practicar una administración simplificada de la suspensión para dosis múltiples de 125mg/5ml ó 250mg/5ml, mediante cucharas medidoras (5ml), y de los sobres para dosis simples de 125mg o 250mg.

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





### Dosificación de 10mg/kg

Intervalo de peso corporal (kg)	Dosis en mg administrados dos veces al día	No. de cucharas medidoras (5ml) o sobres por dosis	
		125mg	250mg
4 a 6	40 a 60	½	-
6 – a 12	60 a 120	½ a 1	-
12 a 25	120 a 250	1 a 2	½ a 1
Más de 25	250	2	1

### Dosificación de 15mg/kg

Intervalo de peso corporal (kg)	Dosis en mg administrados dos veces al día	No. de cucharas medidoras (5ml) o sobres por dosis	
		125mg	250mg
4 a 6	60 a 90	½	-
6 a 12	90 a 180	1 a 1½	½
12 a 16	180 a 240	1½ a 2	½ a 1
16 a 32	240 a 480	2 a 4	1 a 2
Más de 32	500	4	2

**Para optimizar el cumplimiento terapéutico y mejorar la precisión de la dosificación de los niños muy pequeños, existe la posibilidad de suministrar una jeringa dosificadora con un frasco de dosis múltiples que contenga 50 ml de suspensión. Sin**

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



embargo, la dosificación mediante cucharadas debe considerarse como una opción más favorable si el niño es capaz de tomar el medicamento a través de la cuchara.

Si se requiere, también se puede emplear la jeringa dosificadora en niños más grandes (favor de referirse a las tablas de dosificación que se muestran a continuación).

Las dosis recomendadas para administrarse a través de la jeringa dosificadora para uso pediátrico se expresan en ml o mg y, asimismo, se agrupan en las siguientes tablas con respecto al peso corporal.

**10mg/kg/dosis (Jeringa dosificadora para uso pediátrico)**

Peso corporal del niño (kg)	Dosis administrada dos veces al día (mg)	Dosis de 125mg/5ml administrados dos veces al día (ml)	Dosis de 250mg/5ml administrados dos veces al día (ml)
4	40	1.6	0.8
6	60	2.4	1.2
8	80	3.2	1.6
10	100	4.0	2.0
12	120	4.8	2.4
14	140	5.6	2.8

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**15 mg/kg/dosis (Jeringa dosificadora para uso pediátrico)**

<b>Peso corporal del niño (kg)</b>	<b>Dosis administrada dos veces al día (mg)</b>	<b>Dosis de 125mg/5ml administrados dos veces al día (ml)</b>	<b>Dosis de 250mg/5ml administrados dos veces al día (ml)</b>
4	60	2.4	1.2
6	90	3.6	1.8
8	120	4.8	2.4
10	150	6.0	3.0
12	180	7.2	3.6
14	210	8.4	4.2

**La formulación ZINNAT también se encuentra disponible como sal sódica (ZINACEF) para administración parenteral. Esto permite reemplazar la terapia parenteral con ZINNAT por una terapia oral, en aquellas situaciones donde se indique clínicamente un cambio de tratamiento parenteral a tratamiento oral.**

**Insuficiencia renal**

**La cefuroxima es primariamente excretada por riñón. En pacientes con insuficiencia renal importante se recomienda que se reduzca la dosis de cefuroxima para compensar su excreción más lenta (véase la tabla siguiente).**

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Aclaramiento de creatinina	T <sub>1/2</sub> (horas)	Dosis recomendada
≥30 ml/min	1.4 - 2.4	No es necesario un ajuste de dosis (la dosis estándar de 125 mg a 500 mg dos veces al día)
10-29 ml/min	4.6	La dosis estándar individual dada cada 24 horas
<10 ml/min	16.8	La dosis estándar individual dada cada 48 horas
Durante hemodiálisis	2 - 4	Una dosis estándar individual adicional debe darse al final de cada diálisis

### Nuevas precauciones o advertencias

Se indica un cuidado especial en aquellos pacientes que hayan experimentado alguna reacción alérgica a las penicilinas o a otros agentes betalactámicos.

Como ocurre con otros antibióticos, el uso de ZINNAT podría ocasionar la proliferación de *Candida*. El uso prolongado puede resultar en proliferación de organismos no sensibles (p.ej. enterococos y *Clostridium difficile*) lo cual podría demandar la interrupción del tratamiento.

Al utilizar antibióticos, han surgido comunicaciones de colitis pseudomembranosa y puede variar en gravedad desde leves hasta que amenacen la vida. Por lo cual es importante considerar su diagnóstico en aquellos pacientes que desarrollen diarrea grave durante o después del uso de antibióticos. Si ocurre diarrea prolongada o significativa o el paciente experimenta calambres abdominales, se debe discontinuar inmediatamente el tratamiento y continuar con el estudio del paciente.

Al tratar a pacientes diabéticos, se debe tomar en cuenta el contenido de sacarosa de las formulaciones ZINNAT en suspensión y en gránulos y, asimismo, se deben hacer recomendaciones adecuadas.

Después de proporcionar un tratamiento de la enfermedad de Lyme con ZINNAT, se ha observado la reacción Jarisch-Herxheimer. Se produce directamente de la actividad bactericida de ZINNAT sobre el microorganismo que ocasiona la enfermedad de Lyme, la espiroqueta *Borrelia burgdorferi*. Se debe tranquilizar a los

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



pacientes haciéndoles saber que esta reacción representa una consecuencia común y de resolución espontánea del tratamiento antibiótico de la enfermedad de Lyme.

La formulación ZINNAT en suspensión contiene aspartame, la cual es una fuente de fenilalanina, por lo que debe utilizarse con precaución en aquellos pacientes con fenilcetonuria.

#### **Nuevas reacciones adversas**

Por lo general, los efectos adversos medicamentosos de ZINNAT son leves y de naturaleza transitoria.

Las categorías de frecuencia asignadas a los efectos adversos que se listan a continuación son estimados, ya que para la mayoría de las reacciones no se dispuso de información adecuada (por ejemplo, de estudios controlados con placebo) para calcular la incidencia. Además, existe la posibilidad de que la incidencia de los efectos adversos asociados con ZINNAT varíe con respecto a la indicación.

Se emplearon datos obtenidos de estudios clínicos a gran escala para determinar la frecuencia de incidencia de los efectos adversos de muy comunes a raros. Las frecuencias de incidencia asignadas a todos los demás efectos adversos (es decir, aquellos que ocurren en  $<1/1000$ ) se determinaron principalmente utilizando datos posteriores a la comercialización y se refieren a una tasa de comunicaciones más que a una frecuencia verdadera.

No se dispuso de datos obtenidos de pruebas controladas con placebo. Cuando las incidencias se calcularon a partir de datos obtenidos de pruebas clínicas, éstas se basaron en datos relacionados con el fármaco (evaluados por el investigador). Se ha utilizado la siguiente convención para la clasificación de la frecuencia de incidencia:

**Muy común  $\geq 1/10$**

**Común  $\geq 1/100$  a  $<1/10$**

**No común  $\geq 1/1000$  a  $<1/100$**

**Rara  $\geq 1/10,000$  a  $<1/1000$**

**Muy rara  $<1/10,000$**

#### **Infecciones e infestaciones**

**Común: Proliferación de Candida**

#### **Trastornos sanguíneos y del sistema linfático**

**Común: Eosinofilia**

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**No comunes:** Prueba de Coombs positiva, trombocitopenia, leucopenia (en ocasiones intensa)

**Muy raro:** Anemia hemolítica

**Vistas como una clase,** las cefalosporinas tienden a ser absorbidas en la superficie de las membranas de los eritrocitos y reaccionan con los anticuerpos dirigidos contra el fármaco, produciendo una prueba de Coombs positiva (que puede interferir con las pruebas cruzadas de sangre) y, en muy raras ocasiones, anemia hemolítica.

**Trastornos del sistema inmunitario**

**Reacciones de hipersensibilidad que incluyen**

**No comunes:** Exantemas

**Raros:** Urticaria, prurito

**Muy raros:** Fiebre medicamentosa, enfermedad del suero, anafilaxia

**Trastornos del sistema nervioso**

**Comunes:** Cefalea, mareos

**Trastornos gastrointestinales**

**Comunes:** Trastornos gastrointestinales que incluyen diarrea, náuseas, dolor abdominal

**No común:** Vómito

**Raro:** Colitis pseudomembranosa

**Trastornos hepatobiliares**

**Comunes:** Aumentos transitorios en las concentraciones de enzimas hepáticas, [ALAT (SGPT), ASAT (SGOT), LDH]

**Muy raros:** Ictericia (predominantemente colestásica), hepatitis

**Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo**

**Muy raros:** Eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica (necrólisis exantemática)

**También véase Trastornos del sistema inmunitario.**

**Nuevas interacciones**

**Los fármacos que reducen la acidez gástrica son capaces de ocasionar una disminución en la biodisponibilidad de la cefuroxima, en comparación con la que se observa en estado de ayuno, y tienden a cancelar el efecto de la absorción mejorada posterior a la administración de los alimentos.**

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Al igual que otros antibióticos, ZINNAT es capaz de afectar la microflora intestinal, produciendo una disminución en la reabsorción de estrógenos y reduciendo la eficacia de los anticonceptivos orales combinados.

Como existe la posibilidad de que se produzca un resultado falso negativo en la prueba del ferrocianuro, se recomienda emplear los métodos de glucosa oxidasa o hexocinasa para determinar las concentraciones sanguíneas/plasmáticas de glucosa en los pacientes que reciben tratamiento con ZINNAT. Este antibiótico no interfiere en el análisis de picrato alcalino para la creatinina.

Así mismo, la Sala considera que el interesado debe incluir en contraindicaciones: **Antecedentes de hipersensibilidad grave (por ejemplo, reacción anafiláctica) a cualquier otro tipo de agente antibacteriano beta-lactámico (penicilinas, monobactámicos y derivados de carbapenem).**

Adicionalmente, el Inserto versión GDS29/ IPI09 de 14 de abril de 2020 e Información para prescribir versión GDS29/ IPI09 de 14 de abril de 2020 deben ajustarse al presente concepto.

### 3.1.9.3. ZINNAT TABLETAS 500 MG

Expediente : 20006926  
Radicado : 20201191652  
Fecha : 19/10/2020  
Interesado : Glaxosmithkline Colombia S.A.

Composición: Cada tableta contiene 500 mg de Cefuroxima

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones:

Zinnat es un profármaco oral del antibiótico bactericida cefuroxima perteneciente a la clase de las cefalosporinas, el cual es resistente a la mayoría de las  $\beta$ -lactamasas y es activo contra una amplia gama de microorganismos gramnegativos y grampositivos. Se indica en el tratamiento de infecciones ocasionadas por bacterias sensibles. La susceptibilidad a zinnat variará geográficamente y con el tiempo, y deberían consultarse los datos de susceptibilidad local donde se encuentren disponibles.

Entre las indicaciones se incluyen:

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- infecciones de las vías respiratorias superiores, por ejemplo: infecciones del oído, nariz y garganta, como otitis media, sinusitis, amigdalitis y faringitis.
- infecciones de las vías respiratorias inferiores, por ejemplo: neumonía, bronquitis aguda y exacerbaciones agudas de bronquitis crónica.
- infecciones de las vías genitourinarias, por ejemplo: pielonefritis, cistitis y uretritis.
- infecciones de la piel y de las partes blandas, por ejemplo: furunculosis, pioderma e impétigo
- gonorrea, uretritis gonocócica aguda sin complicaciones y cervicitis.
- tratamiento de la enfermedad de lyme en etapa temprana y prevención subsiguiente de la etapa tardía de la enfermedad de lyme en adultos y niños a partir de 3 meses de edad y mayores.

La cefuroxima también se encuentra disponible como sal sódica (zinacef) para administración parenteral. Esto permite utilizar una terapia secuencial con el mismo antibiótico en aquellas situaciones donde se indique clínicamente un cambio de terapia parenteral a terapia oral.

En situaciones adecuadas, zinnat es eficaz cuando se emplea después de una terapia parenteral inicial con zinacef (cefuroxima sódica), en el tratamiento de la neumonía y las exacerbaciones agudas de bronquitis crónica.

Contraindicaciones:

Pacientes con hipersensibilidad conocida a los antibióticos de la clase de las cefalosporinas. Advertencias y precauciones: se indica un cuidado especial en aquellos pacientes que hayan experimentado alguna reacción alérgica a las penicilinas o a otros agentes betalactámicos como ocurre con otros antibióticos, el uso de zinnat® podría ocasionar la proliferación de candida. El uso prolongado puede resultar en proliferación de organismos no sensibles (p.ej. Enterococci y clostridium difficile), lo cual podría demandar la interrupción del tratamiento. Al utilizar antibióticos, han surgido comunicaciones de colitis pseudomembranosa y puede variar en gravedad desde leves hasta que amenacen la vida, por lo cual es importante considerar su diagnóstico en aquellos pacientes que desarrollen diarrea grave durante o después del uso de antibióticos. Si ocurre diarrea prolongada o significativa o el paciente experimenta calambres abdominales, se debe discontinuar inmediatamente el tratamiento y continuar con el estudio del paciente. Después de proporcionar un tratamiento de la enfermedad de lyme con zinnat®, se ha observado la reacción jarisch-herxheimer. Se produce directamente de la actividad bactericida de zinnat® sobre el microorganismo que ocasiona la enfermedad de lyme, la espiroqueta borrelia burgdorferi. Se debe tranquilizar a los pacientes haciéndoles saber que esta reacción representa una consecuencia común y deresolución espontánea del tratamiento antibiótico de la enfermedad de lyme. Con un régimen terapéutico secuencial, se determina el momento adecuado para realizar el cambio a una terapia oral de acuerdo a la severidad

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





de la infección, al estado clínico del paciente y a la sensibilidad de los microorganismos patógenos implicados. Si no se observa alguna mejoría clínica en el transcurso de 72 horas, entonces se debe seguir administrando el ciclo parenteral del tratamiento.

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 GDS29/ IPI09 de 14 de abril de 2020
- Información para prescribir versión GDS29/ IPI09 de 14 de abril de 2020

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

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

**Nueva dosificación**

**Forma farmacéutica: Tabletas recubiertas**

**El ciclo ordinario de la terapia es de siete días (varía de 5 a 10 días).**

**Para propiciar una absorción óptima, ZINNAT debe tomarse después de consumir alimentos.**

**Adultos**

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Indicación	Dosis
La mayoría de las infecciones	250mg dos veces al día
Infecciones urinarias	250 mg dos veces al día
Infecciones de las vías respiratorias inferiores de grado leve a moderado	250mg dos veces al día
Infecciones de las vías respiratorias inferiores de grado más severo, o en caso de sospecharse neumonía	500mg dos veces al día
Pielonefritis	250mg dos veces al día
Gonorrea sin complicaciones	Dosis simple de 1g
Enfermedad de Lyme en adultos y niños mayores de 12 años de edad.	500mg dos veces al día durante 14 días (rango de 10-21 días)

## Terapia secuencial

### Neumonía

1.5g de ZINACEF administrados tres o dos veces al día (vía intravenosa (i.v.) o intramuscular (i.m)) durante 48 a 72 horas, seguidos por una terapia oral con 500mg de ZINNAT (cefuroxima axetil) administrados dos veces al día durante 7 a 10 días.

### Exacerbaciones agudas de bronquitis crónica

750 mg de ZINACEF administrados tres o dos veces al día (vía intravenosa o intramuscular) durante 48 a 72 horas, seguidos por una terapia oral con 500mg de ZINNAT (cefuroxima axetil) administrados dos veces al día durante 5 a 10 días.

La duración de las terapias tanto parenteral como oral se determina de acuerdo a la severidad de la infección y al estado clínico del paciente.

### Niños

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Indicación	Dosis
La mayoría de las infecciones	125mg (1 tableta de 125mg) administrados dos veces al día.
Niños que padezcan otitis media, o que presenten infecciones más severas según sea adecuado	250mg (1 tableta de 250mg ó 2 tabletas de 125mg) administrados dos veces al día.
Enfermedad de Lyme en niños menores de 12 años	250 mg (1 tableta de 250 mg o 2 tabletas de 125 mg) dos veces al día por 14 días (rango de 10 a 21 días).

Las tabletas ZINNAT no deben destruirse o dividirse, por lo cual resultan inadecuadas para el tratamiento de pacientes incapaces de deglutir tabletas enteras, como en el caso de niños más pequeños.

No se cuenta con experiencia concerniente al uso de ZINNAT en niños menores de 3 meses de edad.

#### Insuficiencia renal

La cefuroxima es primariamente excretada por riñón. En pacientes con insuficiencia renal importante se recomienda que se reduzca la dosis de cefuroxima para compensar su excreción más lenta (véase la tabla siguiente).

Aclaramiento de creatinina	T <sub>1/2</sub> (horas)	Dosis recomendada
≥30 ml/min	1.4 - 2.4	No es necesario un ajuste de dosis la dosis estándar de 125 mg a 500 mg dos veces al día
10-29 ml/min	4.6	La dosis estándar individual dada cada 24 horas
<10 ml/min	16.8	La dosis estándar individual dada cada 48 horas
Durante hemodiálisis	2 - 4	Una dosis estándar individual adicional debe darse al final de cada diálisis

#### Nuevas precauciones o advertencias

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se indica un cuidado especial en aquellos pacientes que hayan experimentado alguna reacción alérgica a las penicilinas o a otros agentes betalactámicos.

Como ocurre con otros antibióticos, el uso de ZINNAT podría ocasionar la proliferación de *Candida*. El uso prolongado puede resultar en proliferación de organismos no sensibles (p.ej. enterococos y *Clostridium difficile*), lo cual podría demandar la interrupción del tratamiento.

Al utilizar antibióticos, han surgido comunicaciones de colitis pseudomembranosa y puede variar en gravedad desde leves hasta que amenacen la vida. Por lo cual es importante considerar su diagnóstico en aquellos pacientes que desarrollen diarrea grave durante o después del uso de antibióticos. Si ocurre diarrea prolongada o significativa o el paciente experimenta calambres abdominales, se debe discontinuar inmediatamente el tratamiento y continuar con el estudio del paciente.

Después de proporcionar un tratamiento de la enfermedad de Lyme con ZINNAT, se ha observado la reacción Jarisch-Herxheimer. Se produce directamente de la actividad bactericida de ZINNAT sobre el microorganismo que ocasiona la enfermedad de Lyme, la espiroqueta *Borrelia burgdorferi*. Se debe tranquilizar a los pacientes haciéndoles saber que esta reacción representa una consecuencia común y de resolución espontánea del tratamiento antibiótico de la enfermedad de Lyme.

Con un régimen terapéutico secuencial, se determina el momento adecuado para realizar el cambio a una terapia oral de acuerdo a la severidad de la infección, al estado clínico del paciente y a la sensibilidad de los microorganismos patógenos implicados. Si no se observa alguna mejoría clínica en el transcurso de 72 horas, entonces se debe seguir administrando el ciclo parenteral del tratamiento.

Favor de consultar la información para prescribir pertinente para la cefuroxima sódica antes de iniciar la terapia secuencial.

#### Nuevas reacciones adversas

#### Efectos adversos

Por lo general, los efectos adversos medicamentosos de ZINNAT son leves y de naturaleza transitoria.

Las categorías de frecuencia asignadas a los efectos adversos que se listan a continuación son estimados, ya que para la mayoría de las reacciones no se dispuso de información adecuada (por ejemplo, de estudios controlados con placebo) para

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



calcular la incidencia. Además, existe la posibilidad de que la incidencia de los efectos adversos asociados con ZINNAT varíe con respecto a la indicación. Se emplearon datos obtenidos de estudios clínicos a gran escala para determinar la frecuencia de incidencia de los efectos adversos de muy comunes a raros. Las frecuencias de incidencia asignadas a todos los demás efectos adversos (es decir, aquellos que ocurren en  $<1/1000$ ) se determinaron principalmente utilizando datos posteriores a la comercialización y se refieren a una tasa de comunicaciones más que a una frecuencia verdadera.

No se dispuso de datos obtenidos de pruebas controladas con placebo. Cuando las incidencias se calcularon a partir de datos obtenidos de pruebas clínicas, éstas se basaron en datos relacionados con el fármaco (evaluados por el investigador). Se ha utilizado la siguiente convención para la clasificación de la frecuencia de incidencia:

Muy común  $\geq 1/10$   
Común  $\geq 1/100$  a  $<1/10$   
No común  $\geq 1/1000$  a  $<1/100$   
Rara  $\geq 1/10,000$  a  $<1/1000$   
Muy rara  $<1/10,000$

**Infecciones e infestaciones**  
Común: Proliferación de Candida

**Trastornos sanguíneos y del sistema linfático**  
Común: Eosinofilia  
No comunes: Prueba de Coombs positiva, trombocitopenia, leucopenia (en ocasiones intensa)  
Muy raro: Anemia hemolítica  
Vistas como una clase, las cefalosporinas tienden a ser absorbidas en la superficie de las membranas de los eritrocitos y reaccionan con los anticuerpos dirigidos contra el fármaco, produciendo una prueba de Coombs positiva (que puede interferir con las pruebas cruzadas de sangre) y, en muy raras ocasiones, anemia hemolítica.

**Trastornos del sistema inmunitario**  
Reacciones de hipersensibilidad que incluyen  
No comunes: Exantemas  
Raros: Urticaria, prurito  
Muy raros: Fiebre medicamentosa, enfermedad del suero, anafilaxia

**Trastornos del sistema nervioso**  
Comunes: Cefalea, mareos

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



#### **Trastornos gastrointestinales**

**Comunes:** Trastornos gastrointestinales que incluyen diarrea, náuseas, dolor abdominal

**No común:** Vómito

**Raro:** Colitis pseudomembranosa

#### **Trastornos hepatobiliares**

**Comunes:** Aumentos transitorios en las concentraciones de enzimas hepáticas, [ALAT (SGPT), ASAT (SGOT), LDH]

**Muy raros:** Ictericia (predominantemente colestásica), hepatitis

#### **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo**

**Muy raros:** Eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica (necrólisis exantemática)

También véase Trastornos del sistema inmunitario.

#### **Nuevas interacciones**

Los fármacos que reducen la acidez gástrica son capaces de ocasionar una disminución en la biodisponibilidad de ZINNAT, en comparación con la que se observa en estado de ayuno, y tienden a cancelar el efecto de la absorción postprandial mejorada.

Al igual que otros antibióticos, ZINNAT es capaz de afectar la microflora intestinal, produciendo una disminución en la reabsorción de estrógenos y reduciendo la eficacia de los anticonceptivos orales combinados.

Como existe la posibilidad de que se produzca un resultado falso negativo en la prueba del ferrocianuro, se recomienda emplear los métodos de glucosa oxidasa o hexocinasa para determinar las concentraciones sanguíneas/plasmáticas de glucosa en los pacientes que reciben tratamiento con ZINNAT. Este antibiótico no interfiere en el análisis de picrato alcalino para la creatinina.

Así mismo la Sala considera que el interesado debe incluir en contraindicaciones: Antecedentes de hipersensibilidad grave (por ejemplo, reacción anafiláctica) a cualquier otro tipo de agente antibacteriano beta-lactámico (penicilinas, monobactámicos y derivados de carbapenem).

Adicionalmente, el Inserto versión GDS29/ IPI09 de 14 de abril de 2020 e Información para prescribir versión GDS29/ IPI09 de 14 de abril de 2020 deben ajustarse al presente concepto.

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



### 3.1.9.4. DEFAL 30 mg TABLETAS

Expediente : 20040113  
Radicado : 20191210688  
Fecha : 25/10/2019  
Interesado : Grupo Apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora

Composición: Cada tableta contiene 30 mg de Deflazacort

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones:  
Terapia corticosteroide sistémica.

Contraindicaciones:

Embarazo y lactancia, infecciones micóticas sistémicas, úlcera péptica, osteoporosis grave, psicosis o antecedentes de la misma. Adminístrese con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave. Diabetes mellitus, hipertensión arterial, tuberculosis activada a menos que 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:

- Posología y grupo etario

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

#### **Posología y grupo etario**

**La dosis inicial en el adulto puede variar entre 6 y 90 mg/día y en el niño entre 0,25 y 1,5 mg/kg, dependiendo de la gravedad de la enfermedad a tratar y de la evolución de la misma. Tal dosis inicial deberá mantenerse o modificarse a fin de obtener una respuesta clínica satisfactoria.**

**La dosis de mantenimiento debe ser siempre la mínima capaz de controlar la sintomatología. La reducción de la posología debe ser siempre gradual, con el fin de permitir la recuperación de la función del eje hipotálamo-hipofisario.**

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



### 3.1.9.5. MICROFEMIN®

Expediente : 19907975  
Radicado : 20191038418 / 20191164100  
Fecha : 26/08/2019  
Interesado : Grupo Apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora

#### Composición:

Cada tableta recubierta contiene 0.03 mg de Etinilestradiol + 0.15 mg de Levonorgestrel

Forma farmacéutica: Tabletas Recubiertas

#### Indicaciones:

Anticoncepción oral

#### Contraindicaciones:

No se deben utilizar anticonceptivos orales combinados si existen las enfermedades y condiciones que se indican a continuación. Si algunas de estas enfermedades o condiciones se presentan durante la utilización por primera vez de anticonceptivos orales, deberá interrumpirse su utilización inmediatamente: \*presencia o antecedentes de tromboembolia venosa (por ejemplo tromboembolia venosa profunda, embolia pulmonar) con o sin factores de riesgo \* presencia o antecedentes de tromboembolia arterial, en particular infarto de miocardio, trastorno cerebrovascular \*presencia de factores de riesgo serios o múltiples factores de riesgo para trombosis venosa o arterial \*síntomas prodrómicos previos de trombosis (por ejemplo isquemia cerebral transitoria - tia, angina de pecho) \* trastornos cardiovasculares (por ejemplo cardiopatías, valvulopatías, alteraciones arrítmicas) \*hipertensión severa \*diabetes, complicada con micro o macro angiopatía \*trastorno ocular de origen vascular \*tumores malignos dependientes de hormonas sexuales conocidos o sospechados en las mamas y los genitales \*presencia o antecedentes de trastornos hepáticos serios (siempre y cuando las funciones hepáticas no se normalicen). \*presencia o antecedentes de tumores hepáticos (benignos o malignos) \*hemorragia vaginal no diagnosticada \*migraña con síntomas neurológicos focales \*hipersensibilidad a los ingredientes activos o a cualquiera de los excipientes.

#### Precauciones y advertencias:

Generales: - debe advertirse a las usuarias que los anticonceptivos orales no protegen contra el vih (sida) u otras infecciones de transmisión sexual (its). El consumo de tabaco aumenta el riesgo de efectos secundarios cardiovasculares serios debidos a la utilización de los anticonceptivos orales combinados (aoc). El riesgo aumenta con la edad y con el grado de consumo de tabaco y es particularmente alto en mujeres mayores de 35 años de

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





edad. Debe recomendarse estrictamente no fumar a las mujeres que utilizan aoc. Para las mujeres fumadoras mayores de 35 de edad deberán recomendarse otros métodos de anticoncepción. Si algunas de las condiciones/factores de riesgo mencionados a continuación están presentes en alguna usuaria, los beneficios de la anticoncepción oral combinada deberán evaluarse en relación con los posibles riesgos en cada caso y discutirlos con la paciente antes de iniciar la anticoncepción oral combinada. En caso de agravamiento, exacerbación o aparición de alguna de estas condiciones o factores de riesgo deberá recomendarse a las usuarias contactar a su médico.

El médico debe entonces decidir, si la utilización de los aoc debe interrumpirse. 1) trastornos circulatorios: la utilización de cualquier aoc conlleva un mayor riesgo de tromboembolia venosa (vte) en comparación con su no utilización. La incidencia de vte se considera de 5-10 por 100.000 mujeres-año en no usuarias de aoc. El riesgo adicional de vte es mayor durante el primer año en mujeres que nunca habían utilizado un aoc. Este mayor riesgo es menor al riesgo de vte asociado con embarazo que se estima de 60 casos por 100.000 embarazos. La vte es mortal en 1-2% de los casos. El riesgo general absoluto (incidencia) de vte para los anticonceptivos orales combinados que contienen levonorgestrel con menos de 50 µg de etinilestradiol es aproximadamente 20 casos por 100.000 mujeres-año de utilización. La trombosis en otros vasos sanguíneos se ha reportado muy raramente, es decir en las venas y arterias hepáticas, mesentéricas renales o retinianas en usuarias de anticonceptivos orales. No existe consenso, si la ocurrencia de estos casos está relacionada con la utilización de aoc. El riesgo de desarrollar tromboembolia venosa aumenta con: - la edad. - antecedentes familiares (por ejemplo tromboembolia venosa en hermanos, hermanas o padres a una edad relativamente joven). En el caso de predisposición hereditaria sospechada, la mujer deberá remitirse a un especialista antes de que decida la utilización de los anticonceptivos orales. - obesidad (índice de masa corporal mayor a 30 kg/m<sup>2</sup>). - inmovilización prolongada (cirugía mayor, cirugía en las piernas o trauma mayor). En dichos casos, se recomienda que el tratamiento con anticonceptivos orales se interrumpa (en caso de una cirugía programada al menos 4 semanas antes de la operación) y no se deben volver a tomar hasta dos semanas después de reasumir la movilización. No existe consenso sobre la posible función de las venas varicosas y la tromboflebitis superficial en la tromboembolia venosa. En el puerperio debe considerarse el mayor riesgo de tromboembolia. La utilización de aoc en general se ha asociado con mayor riesgo de infarto agudo de miocardio (iam) o accidente cerebrovascular, un riesgo que está fuertemente influido por la presencia de otros factores de riesgo, por ejemplo tabaquismo, tensión arterial alta y la edad. Estos eventos ocurren raramente. No se ha estudiado la forma en que microfemin® tabletas modifica el riesgo de iam.

El riesgo de eventos tromboembólicos arteriales aumenta con: - la edad. - el tabaquismo (entre mayor sea el grado de tabaquismo y mayor sea la edad, mayor será el riesgo, especialmente en mujeres de más de 35 años de edad). - dislipoproteinemia. - obesidad (índice de masa muscular mayor a 30 kg/m<sup>2</sup>). - hipertensión. - cardiopatía valvular. -

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



fibrilación auricular: antecedentes familiares positivos (es decir trombosis arterial en hermanos o hermanas o padres a relativamente poca edad). Si se sospecha una predisposición hereditaria, se deberá remitir la paciente a un especialista para asesoría antes de decidir sobre la utilización de algún un anticonceptivo hormonal. - los síntomas de trombosis venosa o arterial pueden incluir: \*dolor y/o inflamación unilateral de las piernas \* dolor severo repentino en el pecho, que irradia o no al brazo izquierdo \* dificultad para respirar repentina \* inicio repentino de tos \* cefalea inusual, severa prolongada. \* pérdida repentina parcial o completa de la visión \* diplopía. \* habla ininteligible o afasia \*vértigo. \* colapso con o sin crisis epiléptica focal \* debilidad o adormecimiento muy marcado que afecta repentinamente un lado o una parte del cuerpo \*alteraciones motoras \* abdomen "agudo" \* debe tenerse en cuenta el mayor riesgo de tromboembolia venosa durante el periodo puerperal. Otras condiciones médicas que se han relacionado con trastornos circulatorios incluyen diabetes mellitus, lupus sistémico eritematoso, síndrome urémico hemolítico, enfermedad inflamatoria crónica de los intestinos (enfermedad de crohn o colitis ulcerosa) y anemia drepanocítica. Un aumento de la frecuencia o severidad de la migraña (lo cual puede ser prodrómico para una condición cerebro vascular) durante la utilización de anticonceptivos orales debe conllevar a la consideración de su interrupción inmediata.

Los factores bioquímicos que indican predisposición hereditaria o adquirida de trombosis venosa o arterial, incluida la resistencia a la proteína c activada (apc), la mutación leiden del factor v, hiperhomosisteinemia, deficiencia de antitrombina iii, deficiencia de proteína c, deficiencia de proteína s, anticuerpos antifosfolípidos (anticuerpos anticardiolípidicos, lupus anticoagulantes) y dislipoproteinemia. 2) tumores: - cáncer cervical: en algunos estudios epidemiológicos se ha reportado un aumento del riesgo de cáncer cervical en pacientes que han utilizado por periodos prolongados aoc, pero aún no es claro a qué nivel este hallazgo pudo ser influido por la conducta sexual y otros factores, como por ejemplo el virus del papiloma humano (vph) - cáncer de mama: un metanálisis de 54 estudios epidemiológicos ha mostrado que las mujeres que utilizan anticonceptivos orales combinados tienen un riesgo relativo levemente mayor ( $rr=1,24$ ) de presentar cáncer de mama diagnosticado. Este aumento en el riesgo gradualmente disminuye durante los 10 años siguientes a la interrupción de la utilización de aoc. Como el cáncer de mama es una condición rara en mujeres menores de 40 años de edad, el aumento en el número de casos diagnosticados de cáncer de mama en usuarias actuales y previas de aoc es pequeño en comparación con el riesgo de cáncer de mama durante toda su vida. Estos estudios no presentan evidencia de una relación causal. El patrón observado de un aumento del riesgo podría deberse por diagnóstico temprano de cáncer de mama en las usuarias de aoc, los efectos biológicos de aoc o la combinación de ambos. Los casos diagnosticados de cáncer de mama en usuarias de anticonceptivos orales presenta una tendencia a ser clínicamente menos avanzado, en comparación con los cánceres diagnosticados de cáncer de mama en mujeres no usuarias de anticonceptivos. - tumores hepáticos: los tumores hepáticos benignos y malignos se han reportado en usuarias de aoc.

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En casos aislados estos tumores han producido hemorragias intrabdominales potencialmente mortales. Un tumor hepático debe tomarse en consideración como un diagnóstico diferencial cuando se presenta dolor severo en el abdomen superior, si existe hepatomegalia o si existen signos de hemorragia intrabdominal en mujeres que toman aoc. 3) las mujeres con hipertrigliceridemia, o antecedentes familiares de ésta, pueden estar en mayor riesgo de pancreatitis cuando toman aoc. Las mujeres hiperlipidémicas deben controlarse estrictamente si deciden utilizar aoc. - en caso de insuficiencia hepática aguda o crónica la utilización de microfemin® tabletas recubiertas deberá interrumpirse hasta que las pruebas de la función hepática retornen a su normalidad. Las hormonas esteroides pueden ser metabolizadas lentamente en pacientes con insuficiencia hepática. Aunque se han reportado aumentos leves en la tensión arterial en muchas mujeres que toman aoc, los aumentos clínicamente importantes en la tensión arterial son raros. Si se desarrolla hipertensión clínica persistente durante la utilización de los aoc, deberán discontinuarse los anticonceptivos y deberá tratarse la hipertensión. La utilización de aoc puede reasumirse, si es apropiado, cuando los valores de tensión normal se hayan alcanzado con tratamiento antihipertensivo se ha reportado que las siguientes condiciones pueden presentarse o empeorar durante el embarazo y durante la utilización de aoc, pero la evidencia de una relación no es conclusiva: ictericia y/o prurito en relación con colestasis; desarrollo de cálculos biliares; porfiria; lupus sistémico eritomatoso; síndrome urémico hemolítico; córea de sydenham; herpes gestacional; hipoacusia debido a otosclerosis. - los aoc pueden influir sobre la resistencia periférica a la insulina y la tolerancia a la glucosa. Por lo tanto, la diabetes debe controlarse estrictamente durante la utilización de aoc. - microfemin® tabletas recubiertas contiene lactosa monohidratada. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa de lapp o intolerancia a la glucosa y galactosa no deben tomar este medicamento. Microfemin® tabletas recubiertas contiene sacarosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa, intolerancia a la glucosa y galactosa o insuficiencia a la sacarosa isomaltosa no deben tomar este medicamento. - la enfermedad de crohn y la colitis ulcerosa se han asociado con la utilización de anticonceptivos orales combinados. - puede presentarse cloasma, en particular en mujeres con antecedentes médicos de cloasma gravídico. Las mujeres con tendencia a cloasma deben evitar la exposición a la luz solar o a la radiación ultravioleta mientras están tomando aoc. - las mujeres que se depriman severamente durante la utilización de los aoc deben discontinuar la utilización y se les debe recomendar la utilización de un método anticonceptivo alternativo mientras tratan de determinar si los síntomas se deben a los aoc. Las mujeres que han sufrido previamente de episodios de depresión mayor deberán controlarse estrictamente e interrumpir la utilización de los aoc si los síntomas de depresión empeoran. - las preparaciones fitoterapéuticas que contienen la yerba de san juan (*hypericum perforatum*) no deben utilizarse mientras se esté tomando microfemin® tabletas recubiertas debido al riesgo de disminución de las concentraciones plasmáticas y a la reducción de los efectos clínicos de microfemin®. Reducción de la eficacia: la eficacia de los anticonceptivos orales puede reducirse en caso de olvido de tabletas, vómito/diarrea o la utilización concomitante con otros medicamentos. Reducción

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



del control del ciclo: con todos los anticonceptivos orales combinados, puede presentarse hemorragia irregular (oligometrorragia o metrorragia interterapéutica) especialmente durante los primeros meses.

Por lo tanto, la evaluación de cualquier hemorragia irregular debe considerarse después de un periodo de adaptación de aproximadamente 3 ciclos. Si se presentan irregularidades en la hemorragia después de ciclos regulares previos, debe considerarse una causa no hormonal y están indicadas medidas diagnósticas para descartar cáncer o embarazo. Ocasionalmente la metrorragia por privación durante el intervalo sin tabletas podría no ocurrir. Si las tabletas se han tomado de acuerdo con las instrucciones descritas, es improbable que la mujer esté embarazada. Sin embargo, si las tabletas no se han tomado de acuerdo con las instrucciones, antes de la primera ausencia de metrorragia por privación o si no se han presentado metrorragias por privación, deberá descartarse el embarazo antes de continuar utilizando los aoc. Advertencias especiales y precauciones para uso

#### Valoración y examen previo al inicio de anticonceptivos orales combinados

Antes de iniciar o reasumir el tratamiento con anticonceptivos orales combinados debe obtenerse una historia médica personal y familiar completa, realizarse un examen físico y debería descartarse embarazo. Durante este examen, deben tomarse en consideración las contraindicaciones (véase la sección 4.3) y advertencias mencionadas en esta sección. Debería instruirse a la mujer para leer cuidadosamente el folleto para el usuario y cumplir los consejos suministrados. El examen médico debería repetirse por lo menos una vez al año durante el uso de anticonceptivos orales. La frecuencia y naturaleza de las revisiones periódicas deberían adaptarse a cada mujer.

#### Advertencias

##### General

Debería informarse a las mujeres que los anticonceptivos orales no protegen contra vih (sida) ni otras infecciones de transmisión sexual (its).

El fumar cigarrillo incrementa el riesgo de efectos colaterales cardiovasculares graves del uso de anticonceptivos orales combinados (aaco). Este riesgo incrementa con la edad y con el grado del hábito de fumar y es particularmente marcado en mujeres mayores de 35 años de edad. A todas las mujeres que utilizan acos se les debería recomendar especialmente no fumar. Otros métodos anticonceptivos deberían considerarse para aquellas mujeres mayores de 35 años que fuman.

Si cualquiera de las condiciones / factores de riesgo a continuación está presente en alguna mujer, los beneficios de la anticoncepción oral combinada deben sopesarse contra posibles

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



riesgos en cada caso individual y discutirse con la mujer antes de comenzar la anticoncepción oral combinada. En el caso de agravamiento, exacerbación o primera aparición de cualquiera de estas condiciones o factores de riesgo, debería aconsejarse a la mujer entrar en contacto con su médico. El médico debe decidir entonces, si debería discontinuarse el uso de acos.

#### 1. Trastornos circulatorios

El uso de cualquier aco conlleva un riesgo incrementado de trombo embolismo venoso (tev) en comparación con la no utilización. La incidencia de tev se considera que es 5 - 10 por 100,000 mujeres - año en no usuarios de aco. El riesgo excesivo de vte es más alto durante el primer año que una mujer utiliza un aco. Este riesgo incrementado es menor al riesgo de tev asociado con el embarazo el cual se estima como 60 casos por cada 100,000 embarazos. El tev es fatal en 1 - 2 % de los casos. El riesgo general absoluto (incidencia) de vte para anticonceptivos orales combinados que contienen levonorgestrel con menos de 50 µg de etinilestradiol es aproximadamente 20 casos por cada 100,000 mujeres - año de uso.

La trombosis en otros vasos sanguíneos se ha reportado muy raras veces, por ejemplo en venas y arterias hepáticas, mesentéricas, renales o de la retina, en usuarios de anticonceptivos orales. No existe un consenso, sobre si la ocurrencia de estos casos se relaciona al uso de acos.

El riesgo de desarrollo de trombo embolismo venoso se incrementa con:

- incremento de la edad.
- una historia familiar positiva (es decir trombo embolismo venoso en hermanos o padres a una edad relativamente joven). En el caso de sospecha de predisposición hereditaria, la mujer debería referirse a un especialista antes de decidir utilizar anticoncepción oral.
- obesidad (índice de masa corporal por encima de 30 kg/m<sup>2</sup>).
- inmovilización prolongada (cirugía mayor, cirugía en las piernas o trauma mayor).

En tales casos, se recomienda que el tratamiento con anticonceptivos orales se descontinúe (en el caso de cirugía electiva por lo menos 4 semanas antes de la operación) y no debería reiniciarse hasta dos semanas después de la re movilización completa.

No existe consenso con respecto al posible papel de las venas varicosas y la trombo flebitis superficial en trombo embolismo venoso.

En el puerperio el riesgo incrementado de trombo embolismo debe considerarse (véase la sección 4.6).

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El uso de acos ha sido asociado generalmente con un riesgo incrementado de infarto agudo de miocardio (iam) o apoplejía, un riesgo que se ve influenciado fuertemente por la presencia de otros factores de riesgo, por ejemplo fumar, alta presión sanguínea y edad (ver también anteriormente). Estos eventos ocurren rara vez. No se ha estudiado cómo microfemin® tabletas, modificaría el riesgo de iam.

El riesgo de eventos trombo embólicos arteriales se incrementa con:

- aumento de la edad.
- fumar (con el incremento de la edad y del hábito de fumar en abundancia el riesgo se incrementa adicionalmente, especialmente en mujeres mayores de 35 años de edad).
- dislipoproteinemia.
- obesidad (índice de masa corporal por encima de 30 kg/m<sup>2</sup>).
- hipertensión.
- enfermedad de válvulas cardíacas.
- fibrilación auricular.
- una historia familiar positiva (es decir trombosis arterial en un hermano o padre a una edad relativamente temprana). Si se sospecha una predisposición hereditaria, la mujer debería ser referida a un especialista en busca de consejo antes de decidir acerca del uso de anticonceptivos hormonales.

Los síntomas de trombosis venosa o arterial pueden incluir:

- dolor y/o inflamación unilateral de pierna.
- súbito dolor severo en el pecho, sin importar si irradia o no al brazo izquierdo.
- súbita pérdida de aliento.
- súbito inicio de tos.
- cualquier dolor de cabeza inusual, severo, prolongado.
- súbita pérdida de visión, parcial o completa.
- diplopía.
- habla enredada o afasia.
- vértigo.
- colapso con o sin convulsión focalizada.
- debilidad o entumecimiento muy marcado súbitamente afectando una parte o un lado del cuerpo.
- anormalidades motoras.
- abdomen 'agudo'.

El riesgo incrementado de trombo embolismo venoso durante el periodo puerperal debería tomarse en consideración.

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Otras condiciones médicas que ya se han relacionado con trastornos circulatorios incluyen diabetes mellitus, lupus eritematoso sistémico, síndrome urémico hemolítico, enfermedad crónica inflamatoria del intestino (por ejemplo, enfermedad de crohn o colitis ulcerosa) y anemia falciforme.

Un incremento en la frecuencia o severidad de la migraña (la cual puede ser prodrómica de una condición cerebrovascular) durante el uso de anticonceptivos orales debe llevar a considerar la discontinuación inmediata de anticonceptivos orales.

Los factores bioquímicos que indican predisposición hereditaria o adquirida para trombosis venosa o arterial, incluyen resistencia a la proteína c (apc) activada, mutación de leiden del factor v, hiperhomocisteinemia, deficiencia de anti trombina iii, deficiencia en proteína c, deficiencia de proteína s, anticuerpos anti fosfolípidos (anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante lúpico) y dislipoproteinemia.

## 2. Tumores

### - cáncer cervical

En algunos estudios epidemiológicos un riesgo incrementado de cáncer cervical se reportó en usuarios de largo plazo de acos, pero aún no es claro en qué extensión este hallazgo puede estar influenciado por el impacto del comportamiento sexual y otros factores, tales como el virus del papiloma humano (vph).

### - cáncer de seno

Un meta análisis de 54 estudios epidemiológicos mostró que las mujeres que utilizan anticonceptivos orales combinados tienen un riesgo relativo ligeramente incrementado ( $rr = 1.24$ ) de diagnóstico de cáncer de seno. Este riesgo incrementado disminuyó gradualmente durante los 10 años después de detener el uso de aco. Puesto que el cáncer de seno es una condición rara en mujeres por debajo de 40 años de edad, el incremento en el número de casos diagnosticados de cáncer de seno en usuarios actuales y previos de acos es pequeño en comparación con el riesgo de cáncer de seno durante toda su vida.

Estos estudios no presentan evidencias de una relación causal. El patrón observado de un riesgo incrementado puede ser causado por un diagnóstico temprano de cáncer de seno en usuarios de aco, los efectos biológicos de acos o una combinación de ambos.

Los casos diagnosticados de cáncer de seno en usuarias de anticonceptivos orales tienen una tendencia a ser clínicamente menos avanzados, en comparación con los casos diagnosticados de cáncer de seno en no usuarias.

### - tumores de hígado

Tumores del hígado, benignos y malignos, se reportaron en usuarios de acos. Estos tumores han llevado, en casos aislados, a hemorragia intraabdominal con peligro para la vida. Un tumor hepático debe tomarse en consideración como un diagnóstico diferencial

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



cuando ocurre dolor severo en el abdomen superior, si existe hepatomegalia, o si hay signos de hemorragia intraabdominal en mujeres que toman acos.

### 3. otras condiciones

- mujeres con hipertrigliceridemia, o historia familiar del mismo, pueden estar en riesgo incrementado de pancreatitis cuando toman acos. Mujeres con hiperlipidemia deberían monitorearse cuidadosamente si escogen utilizar acos.

- en el caso de insuficiencia aguda o crónica de la función hepática, debería detenerse el uso de microfemin® tabletas recubiertas, hasta que los exámenes de la función hepática retornen a la normalidad. Las hormonas esteroides pueden metabolizarse deficientemente en pacientes con función hepática anormal.

- aun cuando se han informado incrementos ligeros en la presión sanguínea en muchas mujeres que toman acos, son raros los incrementos clínicamente importantes en la presión sanguínea. Si se desarrolla hipertensión clínica persistente durante el uso de acos, debería discontinuarse la toma y tratarse la hipertensión. el uso de acos puede asumirse nuevamente, si es apropiado, cuando se alcancen valores de tensión normal con la terapia antihipertensiva.

- se ha reportado que pueden ocurrir las siguientes condiciones, o empeorar tanto durante el embarazo como durante el uso de acos, pero la evidencia de una relación no es concluyente: ictericia y/o prurito en conexión con colestasis; desarrollo de cálculos; porfiria; lupus eritematoso sistémico; síndrome hemolítico urémico; corea de sydenham; herpes gestacional; pérdida de la audición debida a otosclerosis.

- los acos pueden tener influencia sobre la resistencia a la insulina periférica y tolerancia de glucosa. Por lo tanto, la diabetes debería monitorearse de cerca durante el uso de acos.

- microfemin®, tabletas recubiertas, contiene mono hidrato de lactosa. Pacientes con raros problemas hereditarios de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa de lapp o mala absorción de glucosa - galactosa no deberían tomar este medicamento.

Microfemin®, tabletas recubiertas, contiene sacarosa. Pacientes con raros problemas hereditarios de intolerancia a la fructosa, mala absorción de glucosa - galactosa o insuficiencia de sacarosa - iso maltasa no deberían tomar este medicamento.

- la enfermedad de crohn y la colitis ulcerativa se han asociado con el uso de anticonceptivos orales combinados.

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





- puede ocurrir cloasma, particularmente en mujeres con historia médica de cloasma gravídico. Mujeres con una tendencia a cloasma deberían evitar la exposición a la luz solar o a la radiación ultravioleta mientras toman acos.

- las mujeres que se deprimen severamente durante el uso de acos deberían discontinuar su uso y se les debería aconsejar utilizar un método anticonceptivo alternativo mientras tratan de determinar si los síntomas son debidos a la preparación de aco. Mujeres que han sufrido previamente de episodios de depresión mayor deberían monitorearse cuidadosamente y detener el uso de acos si los síntomas de depresión vuelven a aparecer.

- no tomar concomitantemente medicamentos o hierbas medicinales que sean inductores enzimáticos del citocromo p450 3a4 (cyp3a4), debido a que pueden disminuir los niveles sanguíneos de levonorgestrel y etinilestradiol, pudiendo reducir la eficacia anticonceptiva del mismo.

-los medicamentos inductores enzimáticos del citocromo p450 3a4 (cyp3a4), que pueden disminuir los niveles sanguíneos de levonorgestrel y etinilestradiol, pudiendo reducir la eficacia anticonceptiva del mismo.

-los niveles elevados de enzimas cyp3a4 pueden persistir hasta por 4 semanas después de la interrupción del medicamento inductor enzimático.

- las mujeres que buscan la anticoncepción de emergencia que han utilizado inductores enzimáticos del citocromo p450 3a4 (cyp3a4) dentro de las últimas 4 semanas, deben:

- utilizar preferentemente una emergencia anticonceptiva no hormonal, como un dispositivo intrauterino de cobre.
- si esto no es una opción, se debe usar el doble de la dosis usual de levonorgestrel de 1,5 miligramos a 3 miligramos (es decir, 2 paquetes) para estas mujeres.

- la exposición durante el embarazo para algunos de los medicamentos inductores enzimáticos se ha asociado con un mayor riesgo de defectos de nacimiento

- las preparaciones herbales que contienen hierba de st john (hypericum perforatum) no deberían utilizarse mientras se toma microfemin® tabletas recubiertas, debido al riesgo de concentraciones plasmáticas disminuidas y efectos clínicos reducidos de microfemin®

#### Eficacia reducida

La eficacia de los anticonceptivos orales puede reducirse en el caso de tabletas olvidadas o vómito / diarrea (véase la sección 4.2) o el uso concomitante de otro medicamento

#### Control del ciclo reducido

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Con todos los anticonceptivos orales combinados, puede ocurrir sangrado irregular (manchado o sangrado intermenstrual), especialmente durante los primeros meses. por lo tanto, la evaluación de cualquier sangrado irregular debería considerarse después de un periodo de adaptación de aproximadamente 3 ciclos.

ex

Si las irregularidades de sangrado ocurren después de ciclos previamente regulares, entonces causas no hormonales deberían considerarse, y se indican medidas diagnósticas adecuadas para descartar cáncer o embarazo.

Ocasionalmente el sangrado por privación durante el intervalo libre de tabletas, puede no ocurrir para nada. Si las tabletas se tomaron de acuerdo a las instrucciones descritas en la sección 4.2, es poco probable que la mujer esté embarazada. Sin embargo, si las tabletas no se tomaron de acuerdo a las instrucciones antes del primer sangrado por privación ausente, o si dos sangrados por privación están atrasados, debería descartarse el embarazo antes de continuar el uso de acos.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019006737 con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de dosificación.
- Modificación de contraindicaciones.
- Modificación de precauciones y advertencias.
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Información para prescribir versión 3.0 SmPC DP0130163\_3 del 12/02/2019
- Inserto 2019 PILDP014266\_3 del 12/02/2019

**CONCEPTO:** Una vez revisada la información allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes para el producto de la referencia:

- **Modificación de dosificación.**
- **Modificación de contraindicaciones.**
- **Modificación de precauciones y advertencias.**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación de interacciones**
- **Información para prescribir versión 3.0 SmPC DP0130163\_3 del 12/02/2019**
- **Inserto versión 3.0 PILDP014266\_3 del 12/02/2019**

### Nueva dosificación

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



## Cómo tomar Microfemin® tabletas recubiertas

Las tabletas deben tomarse en el orden suministrado en el empaque blíster, cada día aproximadamente a la misma hora.

Una tableta se toma diariamente por 21 días consecutivos. Cada empaque blíster subsiguiente se inicia después de un intervalo libre de tabletas de 7 días, tiempo durante el cual usualmente ocurre un sangrado por privación. Ese sangrado usualmente iniciará en el segundo o tercer día después de que se tomó la última tableta y puede no haberse detenido, antes de que se inicie el siguiente empaque blíster.

## Cómo iniciar Microfemin® tabletas recubiertas

Al tomarlo por primera vez:

Las tabletas deberían iniciarse en el primer día del ciclo natural de la mujer (ejemplo, el primer día de su sangrado menstrual).

Al cambiar desde otro anticonceptivo hormonal combinado (píldoras orales combinadas, anillo vaginal o parche transdérmico): La mujer debería iniciar con Microfemin® en el día después de que tomó la última tableta activa en su anterior empaque blíster de píldoras anticonceptivas o más tardar, el día siguiente al intervalo habitual de libre de tableta o intervalo de tableta inactiva del producto anterior.

En caso de anillo vaginal o el parche transdérmico, tomar la primera tableta el día de retiro o más tardar el día programado para la aplicación del nuevo parche o anillo.

Al cambiar desde un método solamente con progestágeno (mini píldoras, inyección, implante o dispositivo intrauterino): La mujer puede cambiar desde las mini píldoras en cualquier día, desde un implante o un dispositivo intrauterino en el día en que el implante o dispositivo intrauterino se retira, o desde la inyección, cuando debería suministrarse la siguiente inyección. En todos estos casos se debería aconsejar a la mujer el uso de un método de barrera concomitante por los primeros 7 días de la toma de las tabletas.

Después de aborto en el primer trimestre:

La mujer puede iniciar la toma de Microfemin® tabletas, inmediatamente. En este caso, no es necesario tomar precauciones anticonceptivas adicionales.

Después del parto o aborto en el segundo trimestre:

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Debería aconsejarse a la mujer iniciar Microfemin® tabletas, el día 21 - 28 después del parto en mujeres no lactantes o con aborto en el segundo trimestre, porque hay un riesgo aumentado de trastornos tromboembólicos durante el periodo postparto. Si ella inicia Microfemin® tabletas, después de esto, se debería aconsejar el uso de un método de barrera concomitante durante los primeros 7 días de la toma de la tableta. Sin embargo, si ella ya tuvo relaciones sexuales, debe descartarse embarazo, antes de que inicie las tabletas, o debería esperar hasta su primer sangrado menstrual.

**Lactancia: (Véase sección 4.6)**

**Qué hacer en caso de tabletas olvidadas**

Eficacia anticonceptiva puede ser reducida en caso de dosis olvidadas especialmente si se incrementa el tiempo entre la última tableta en el empaque actual y la primera tableta del siguiente empaque.

Si la mujer olvida la toma de una tableta por menos de 12 horas, la protección anticonceptiva no se reduce. La mujer debería tomar la tableta olvidada tan pronto como lo recuerde, y las tabletas restantes deberían tomarse a la hora habitual.

Si el retraso excede 12 horas, la protección anticonceptiva puede reducirse. El manejo de tabletas olvidadas puede regirse por las siguientes dos reglas básicas:

1. Las tabletas nunca deberían retrasarse por más de 7 días.
2. Siete días de toma de la tableta ininterrumpida se requieren para mantener la supresión adecuada del eje hipotálamo - pituitaria - ovario.

Así, el siguiente consejo debería suministrarse en la práctica diaria:

**Semana 1:**

La mujer debería tomar la última tableta olvidada tan pronto como lo recuerde, aún si esto significa que ella deba tomar dos tabletas al mismo tiempo. De allí en adelante, se continúa tomando las tabletas en el horario habitual. Ella debería utilizar un método de barrera (por ejemplo, un condón) de forma concomitante por los siguientes 7 días. Si hubo relaciones sexuales durante los 7 días previos, la posibilidad de embarazo debe considerarse. Mientras más tabletas se olviden, y mientras esto tenga lugar más cerca del intervalo libre de tabletas, mayor será el riesgo de embarazo.

**Semana 2:**

La mujer debería tomar la última tableta olvidada tan rápido como lo recuerde, aun si esto significa que deba tomar dos tabletas al mismo tiempo. De aquí en adelante, continúa tomando las tabletas en el horario habitual. Siempre que Microfemin®

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



tabletas, se haya tomado correctamente durante los 7 días precedentes a la primera tableta olvidada, no es necesario tomar precauciones anticonceptivas adicionales. Sin embargo, si éste no es el caso, o si más de 1 tableta se olvidó, debería aconsejarse a la mujer utilizar adicionalmente un método de barrera por 7 días.

### **Semana 3:**

El riesgo de falla en la anticoncepción es inminente debido al siguiente intervalo libre de tabletas. La protección anticonceptiva reducida puede, sin embargo, prevenirse ajustando la toma de tabletas. Por lo tanto, escogiendo una de las siguientes dos alternativas, no es necesario tomar precauciones anticonceptivas adicionales, siempre que todas las tabletas se hayan tomado correctamente durante los 7 días precedentes a la primera tableta olvidada. Si éste no es el caso, debería aconsejarse a la mujer seguir la primera de las dos alternativas. Adicionalmente otro método anticonceptivo debería utilizarse de forma concomitante por los siguientes 7 días.

1. La mujer debería tomar la última tableta olvidada tan pronto como lo recuerde, aún si esto significa que debe tomar 2 tabletas al mismo tiempo. De ahí en adelante debería continuar tomando las tabletas en el horario habitual. Ella debería comenzar el siguiente empaque blíster inmediatamente después de tomar la última tableta, es decir no habría un intervalo libre de tabletas entre los empaques blíster. Un sangrado por privación es poco probable hasta el final del segundo empaque blíster, pero ella puede experimentar manchado o sangrado intermenstrual en los días en que esté tomando las tabletas.
2. Debería también aconsejarse a la mujer dejar de tomar las tabletas del actual empaque blíster. En este caso, ella debería mantener un intervalo libre de tabletas de hasta 7 días, incluyendo los días que olvidó tomar sus tabletas, y de allí en adelante continuar con el siguiente empaque blíster de Microfemin®.

Si la mujer olvidó tabletas y no tuvo un sangrado por privación durante el primer intervalo libre de tabletas normal, debe considerarse la posibilidad de embarazo.

### **Consejo en caso de molestias gastrointestinales**

En caso de síntomas gastrointestinales severos (ejemplo: vomito o diarrea), la absorción de los ingredientes activos puede no estar completa y deben tomarse medidas anticonceptivas adicionales.

Si ocurre vómito o diarrea severa durante las siguientes 3 - 4 horas después de la toma de la tableta, una nueva tableta deberá ser tomada como reemplazo, tan pronto como sea posible. Una nueva tableta debe ser tomada si es posible dentro de las 12 horas del tiempo de la dosis usual.

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Si el lapso es mayor a las 12 horas, debería seguirse el consejo con respecto a las tabletas olvidadas, descrito anteriormente.

Si la mujer no desea cambiar su toma de tableta usual, ella debería tomar la tableta extra requerida de otro empaque blíster.

#### **Cómo retrasar o cambiar un periodo**

Con el fin de retrasar un período, la mujer debería continuar el siguiente empaque blíster de Microfemin®, después de tomar la última tableta en el empaque actual, sin el intervalo libre de tabletas. La extensión puede continuarse por tanto tiempo como se desee hasta el final del segundo empaque blíster. Durante la extensión la mujer puede experimentar sangrado intermenstrual o manchado. La toma regular de Microfemin® tabletas, se asume nuevamente después del intervalo usual libre de tabletas de 7 días.

Para cambiar el periodo a otro día de la semana, en lugar del día en que la mujer está acostumbrada con la actual toma de tabletas, se le puede aconsejar acortar el intervalo libre de tabletas en tantos días como lo desee. Mientras más corto sea el intervalo, mayor el riesgo de que ella no tenga un sangrado por privación y ella puede tener sangrado intermenstrual o manchado durante el segundo empaque blíster (el cual es también el caso cuando se retrasa un periodo). Es importante enfatizar que el intervalo libre de tabletas no debería extenderse.

#### **Método de administración**

Para administración oral.

#### **Nuevas contraindicaciones**

Los anticonceptivos orales combinados no deben utilizarse en presencia de las enfermedades y condiciones mencionadas a continuación. Si ocurriera una enfermedad o condición tal por primera vez durante el uso de anticonceptivos orales, el uso de la preparación debe discontinuarse inmediatamente:

- Presencia o historia de tromboembolismo venoso (es decir trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar)
- Presencia o historia de trombo embolismo arterial, (ejemplo infarto del miocardio);
- Presencia o historia de accidente cerebrovascular.
- Predisposición hereditaria o adquirida para la trombosis venosa o arterial, como resistencia a la proteína C activada, deficiencia de antitrombina III, deficiencia de proteína C, deficiencia de proteína S, hiperhomocisteinemia y

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



anticuerpos antifosfolípidos (anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante lúpico);

- Presencia de factores de riesgo múltiples o graves para trombosis arterial;
- Síntomas prodrómicos previos de trombosis (por ejemplo, accidente isquémico transitorio – AIT, angina pectoris);
- Trastornos cardiovasculares (por ejemplo, enfermedades cardíacas, valvulopatía, anormalidades arrítmicas);
- Hipertensión severa;
- Diabetes, complicada con micro o macro angiopatía;
- Dislipoproteinemia severa
- Trastorno ocular de origen vascular;
- Tumores malignos, que se conoce o sospecha dependen de hormona sexual, en los senos y genitales;
- Presencia o historia de trastornos hepáticos graves (siempre y cuando los ensayos de función hepática no se normalicen);
- Presencia o historia de tumores hepáticos (benignos o malignos);
- Sangrado vaginal no diagnosticado;
- Migraña con síntomas neurológicos focalizados;
- Pancreatitis o antecedentes de pancreatitis asociada con hipertrigliceridemia severa;
- Hipersensibilidad a las sustancias activas o a cualquiera de los excipientes.
- Microfemin está contraindicado en asociación con la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)
- Microfemin está contraindicado para uso concomitante con los medicamentos que contienen ombitasvir / paritaprevir / ritonavir y dasabuvir.

### Nuevas precauciones y advertencias

### Advertencias especiales y precauciones para uso

#### Valoración y examen previo al inicio de anticonceptivos orales combinados

Antes de iniciar o reanudar el tratamiento con anticonceptivos orales combinados debe obtenerse una historia médica personal y familiar completa, realizarse un examen físico y debería descartarse embarazo. Durante este examen, deben tomarse en consideración las contraindicaciones y advertencias mencionadas en esta sección. Debería instruirse a la mujer para leer cuidadosamente el folleto para el usuario y cumplir los consejos suministrados. El examen médico debería repetirse por lo menos una vez al año durante el uso de anticonceptivos orales. La frecuencia y naturaleza de las revisiones periódicas deberían adaptarse a cada mujer.

### Advertencias

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



### General

Debería informarse a las mujeres que los anticonceptivos orales no protegen contra VIH (SIDA) ni otras infecciones de transmisión sexual (ITS).

Si cualquiera de las condiciones / factores de riesgo a continuación está presente en alguna mujer, los beneficios de la anticoncepción oral combinada deben sopesarse contra posibles riesgos en cada caso individual y discutirse con la mujer antes de comenzar la anticoncepción oral combinada. En el caso de agravamiento, exacerbación o primera aparición de cualquiera de estas condiciones o factores de riesgo, debería aconsejarse a la mujer entrar en contacto con su médico. El médico debe decidir entonces, si debería discontinuarse el uso de ACOs.

#### 1. Trastornos circulatorios

El uso de cualquier ACO conlleva un riesgo incrementado de trombo embolismo venoso (TEV) (*como la trombosis venosa profunda y el embolismo*) en comparación con la no utilización. La incidencia de TEV se considera que es 5 - 10 por 100,000 mujeres - año en no usuarios de ACO. El riesgo excesivo de VTE es más alto durante el primer año que una mujer utiliza un ACO. Este riesgo incrementado es menor al riesgo de TEV asociado con el embarazo el cual se estima como 60 casos por cada 100,000 embarazos.

El TEV es fatal en 1 - 2 % de los casos. El riesgo general absoluto (incidencia) de VTE para anticonceptivos orales combinados que contienen levonorgestrel con menos de 50 µg de etinilestradiol es aproximadamente 20 casos por cada 100,000 mujeres - año de uso y 40 casos por 100,000 mujeres – año (para usuarios de ACO que contiene desogestrel o gestodene).

Algunos estudios epidemiológicos también han asociado el uso de AOC con un mayor riesgo tromboembólico arterial (infarto de miocardio, ataque isquémico transitorio).

La trombosis en otros vasos sanguíneos se ha reportado muy raras veces, por ejemplo en venas y arterias hepáticas, mesentéricas, renales o de la retina, en usuarios de anticonceptivos orales. No existe un consenso, sobre si la ocurrencia de estos casos se relaciona al uso de ACOs.

El riesgo de desarrollo de complicaciones de trombo embolismo venoso en usuarias de ACOs se incrementa con:

- Incremento de la edad.
- Una historia familiar positiva (es decir trombo embolismo venoso en hermanos o padres a una edad relativamente joven). En el caso de sospecha

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





de predisposición hereditaria, la mujer debería referirse a un especialista antes de decidir utilizar anticoncepción oral.

- **Obesidad (índice de masa corporal por encima de 30 kg/m<sup>2</sup>).**
- **Inmovilización prolongada (cirugía mayor, cirugía en las piernas o trauma mayor). En tales casos, se recomienda que el tratamiento con anticonceptivos orales se descontinúe (en el caso de cirugía electiva por lo menos 4 semanas antes de la operación) y no debería reiniciarse hasta dos semanas después de la removilización completa.**
- **No existe consenso con respecto al posible papel de las venas varicosas y la trombo flebitis superficial en trombo embolismo venoso.**

En el puerperio el riesgo incrementado de trombo embolismo debe considerarse.

El riesgo de complicaciones de eventos trombo embólicos arteriales o de accidente cerebrovascular en usuarios de ACOs se incrementa con:

- **Aumento de la edad.**
- **Fumar (con el incremento de la edad y del hábito de fumar en abundancia el riesgo se incrementa adicionalmente, especialmente en mujeres mayores de 35 años de edad).**
- **Dislipoproteinemia.**
- **Obesidad (índice de masa corporal por encima de 30 kg/m<sup>2</sup>).**
- **Hipertensión.**
- **Migraña**
- **Enfermedad de válvulas cardíacas.**
- **Fibrilación auricular.**
- **Una historia familiar positiva (es decir trombosis arterial en un hermano o padre a una edad relativamente temprana). Si se sospecha una predisposición hereditaria, la mujer debería ser referida a un especialista en busca de consejo antes de decidir acerca del uso de anticonceptivos hormonales.**

Los síntomas de trombosis venosa o arterial o de accidente cerebrovascular pueden incluir:

- **Dolor y/o inflamación unilateral de pierna.**
- **Súbito dolor severo en el pecho, sin importar si irradia o no al brazo izquierdo.**
- **Súbita pérdida de aliento.**
- **Cualquier dolor de cabeza inusual, severo, prolongado.**
- **Súbita pérdida de visión, parcial o completa.**
- **Diplopía.**
- **Habla enredada o afasia.**
- **Vértigo.**

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Colapso con o sin convulsión focalizada.
- Debilidad o entumecimiento muy marcado súbitamente afectando una parte o un lado del cuerpo.
- Anormalidades motoras.
- Abdomen agudo.

Otras condiciones médicas que ya se han relacionado con trastornos circulatorios incluyen diabetes mellitus, lupus eritematoso sistémico, síndrome urémico hemolítico, enfermedad crónica inflamatoria del intestino (por ejemplo, enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa) y anemia falciforme.

Un incremento en la frecuencia o severidad de la migraña (la cual puede ser prodrómica de una condición cerebrovascular) durante el uso de anticonceptivos orales debe llevar a considerar la discontinuación inmediata de anticonceptivos orales.

La existencia de un factor de riesgo grave o varios factores de riesgo para la enfermedad venosa o arterial también puede ser una contraindicación. Se puede considerar la posibilidad de tratamiento anticoagulante. En caso de síntomas que sugieran trombosis, se recomendará a las mujeres que usan anticonceptivos orales que se comuniquen con su médico. En caso de sospecha de trombosis, se debe suspender la anticoncepción oral. Debido al potencial teratogénico de los anticoagulantes con derivados cumarínicos, debe iniciarse otro método anticonceptivo adecuado.

## 2. Tumores

### - Cáncer cervical

En algunos estudios epidemiológicos un riesgo incrementado de cáncer cervical se reportó en usuarios de largo plazo de ACOs (>5 años), pero aún no es claro en qué extensión este hallazgo puede estar influenciado por el impacto del comportamiento sexual y otros factores, tales como el virus del papiloma humano (VPH).

### - Cáncer de seno

Un meta análisis de 54 estudios epidemiológicos mostró que las mujeres que utilizan anticonceptivos orales combinados tienen un riesgo relativo ligeramente incrementado (RR = 1.24) de diagnóstico de cáncer de seno. Este riesgo incrementado disminuyó gradualmente durante los 10 años después de detener el uso de ACO. Puesto que el cáncer de seno es una condición rara en mujeres por debajo de 40 años de edad, el incremento en el número de casos diagnosticados de cáncer de seno en usuarios actuales y previos de ACOs es pequeño en comparación con el riesgo de cáncer de seno durante toda su vida.

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Estos estudios no presentan evidencias de una relación causal. El patrón observado de un riesgo incrementado puede ser causado por un diagnóstico temprano de cáncer de seno en usuarios de ACO, los efectos biológicos de ACOs o una combinación de ambos.

Los casos diagnosticados de cáncer de seno en usuarias de anticonceptivos orales tienen una tendencia a ser clínicamente menos avanzados, en comparación con los casos diagnosticados de cáncer de seno en no usuarias.

#### - Tumores de hígado

Tumores del hígado, benignos y malignos, se reportaron en usuarios de ACOs. Estos tumores han llevado, en casos aislados, a hemorragia intraabdominal con peligro para la vida. Un tumor hepático debe tomarse en consideración como un diagnóstico diferencial cuando ocurre dolor severo en el abdomen superior, si existe hepatomegalia, o si hay signos de hemorragia intraabdominal en mujeres que toman ACOs.

### 3. Otras condiciones

- Mujeres con hipertrigliceridemia, o historia familiar del mismo, pueden estar en riesgo incrementado de pancreatitis cuando toman ACOs. Mujeres con hiperlipidemia deberían monitorearse cuidadosamente si escogen utilizar ACOs.

- En el caso de insuficiencia aguda o crónica de la función hepática, debería detenerse el uso de Microfemin® tabletas recubiertas, hasta que los exámenes de la función hepática retornen a la normalidad.

- Aun cuando se han informado incrementos ligeros en la presión sanguínea en muchas mujeres que toman ACOs, son raros los incrementos clínicamente importantes en la presión sanguínea. Si se desarrolla hipertensión clínica persistente durante el uso de ACOs, debería discontinuarse la toma y tratarse la hipertensión. El uso de ACOs puede asumirse nuevamente, si es apropiado, cuando se alcancen valores de tensión normal con la terapia antihipertensiva.

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

- Se ha reportado que pueden ocurrir las siguientes condiciones, o empeorar tanto durante el embarazo como durante el uso de ACOs, pero la evidencia de una relación no es concluyente: ictericia y/o prurito en conexión con colestasis; desarrollo de cálculos; porfiria; lupus eritematoso sistémico; síndrome hemolítico urémico; Corea de Sydenham; herpes gestacional; pérdida de la audición debida a otosclerosis.

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Los ACOs pueden tener influencia sobre la resistencia a la insulina periférica y tolerancia de glucosa, *no hay evidencia de la necesidad de alterar el régimen terapéutico en diabéticos que usan AOC de dosis bajas (que contienen menos de 0.05 mg de etinilestradiol)*. Por lo tanto, las mujeres diabéticas deberían monitorearse de cerca durante el uso de ACOs.
- La enfermedad de Crohn y la colitis ulcerativa se han asociado con el uso de anticonceptivos orales combinados.
- Puede ocurrir cloasma, particularmente en mujeres con historia médica de cloasma gravídico. Mujeres con una tendencia a cloasma deberían evitar la exposición a la luz solar o a la radiación ultravioleta mientras toman ACOs.
- Las mujeres que se deprimen severamente durante el uso de ACOs deberían discontinuar su uso y se les debería aconsejar utilizar un método anticonceptivo alternativo mientras tratan de determinar si los síntomas son debidos a la preparación de ACO. Mujeres que han sufrido previamente de episodios de depresión mayor deberían monitorearse cuidadosamente y detener el uso de ACOs si los síntomas de depresión vuelven a aparecer.
- No tomar concomitantemente medicamentos o hierbas medicinales que sean inductores enzimáticos del citocromo P450 3A4 (CYP3A4), debido a que pueden disminuir los niveles sanguíneos de levonorgestrel y etinilestradiol, pudiendo reducir la eficacia anticonceptiva del mismo.
- Los medicamentos inductores enzimáticos del citocromo P450 3A4 (CYP3A4), que pueden disminuir los niveles sanguíneos de levonorgestrel y etinilestradiol, pudiendo reducir la eficacia anticonceptiva del mismo.
- Los niveles elevados de enzimas CYP3A4 pueden persistir hasta por 4 semanas después de la interrupción del medicamento inductor enzimático.
- Las mujeres que buscan la anticoncepción de emergencia que han utilizado inductores enzimáticos del citocromo P450 3A4 (CYP3A4) dentro de las últimas 4 semanas, deben:
  - Utilizar preferentemente una emergencia anticonceptiva no hormonal, como un dispositivo intrauterino de cobre.
  - Si esto no es una opción, se debe usar el doble de la dosis usual de levonorgestrel de 1,5 miligramos a 3 miligramos (es decir, 2 paquetes) para estas mujeres.

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**-La exposición durante el embarazo para algunos de los medicamentos inductores enzimáticos se ha asociado con un mayor riesgo de defectos de nacimiento**

**- Las preparaciones herbales que contienen hierba de St John (*Hypericum perforatum*) no deberían utilizarse mientras se toma Microfemin® tabletas recubiertas, debido al riesgo de concentraciones plasmáticas disminuidas y efectos clínicos reducidos de Microfemin®.**

#### **Eficacia reducida**

**La eficacia de los anticonceptivos orales puede reducirse en el caso de tabletas olvidadas o vómito / diarrea o el uso concomitante de otro medicamento.**

#### **Control del ciclo reducido**

**Con todos los anticonceptivos orales combinados, puede ocurrir sangrado irregular (manchado o sangrado intermenstrual), especialmente durante los primeros meses. Por lo tanto, la evaluación de cualquier sangrado irregular debería considerarse después de un periodo de adaptación de aproximadamente 3 ciclos.**

**Si las irregularidades de sangrado ocurren después de ciclos previamente regulares, entonces causas no hormonales deberían considerarse, y se indican medidas diagnósticas adecuadas para descartar cáncer o embarazo.**

**Ocasionalmente el sangrado por privación durante el intervalo libre de tabletas puede no ocurrir para nada. Si las tabletas se tomaron de acuerdo a las instrucciones descritas en la Sección 4.2, es poco probable que la mujer esté embarazada. Sin embargo, si las tabletas no se tomaron de acuerdo a las instrucciones antes del primer sangrado por privación ausente, o si dos sangrados por privación están atrasados, debería descartarse el embarazo antes de continuar el uso de ACOs.**

#### **Elevaciones ALT**

**Durante los ensayos clínicos con pacientes tratados por infecciones por el virus de la hepatitis C (VHC) con medicamentos que contienen ombitasvir / paritaprevir / ritonavir y dasabuvir con o sin ribavirina, las elevaciones de transaminasas (ALT) superiores a 5 veces el límite superior de lo normal (ULN) se produjeron significativamente más frecuente en mujeres que usan medicamentos que contienen etinilestradiol, como los anticonceptivos hormonales combinados (CHC).**

**Este medicamento contiene lactosa monohidrato. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia total de lactasa o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento. Este medicamento contiene sacarosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de**

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



intolerancia a la fructosa, mala absorción de glucosa-galactosa o insuficiencia de sacarosa-isomaltosa no deben tomar este medicamento.

**Nuevas Reacciones adversas**

Los siguientes efectos adversos han sido reportados durante el tratamiento anticonceptivo:

Para efectos adversos serios, como tromboembolismo arterial o venoso, tumores cervicales, seno y tumores de hígado malignos.

Clase de órganos del sistema	Eventos adversos comunes (~ 1/100 a < 1/10)	Poco comunes (~ 1/1,000 a < 1/100)	Raros (:::1/10,000 a < 1/1,000)	Muy raros (<1/10,000)	Desconocidos (Frecuencia no puede ser estimada desde la fecha disponible)
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Alteración de peso (incremento o reducción) Retención de fluidos/edema				
Neoplasmas benignos, malignos o no especificados (que incluye quistes y pólipos)				Tumores benignos hepáticos (ejemplo, hiperplasia nodular focal, Adenoma hepático), Carcinoma hepatocelular	

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos del sistema inmune			Hipersensibilidad, Reacciones anafilácticas con casos muy raros de urticaria, angioedema, desordenes respiratorios y circulatorios severos	Exacerbación de lupus eritematoso diseminado	
Trastornos del metabolismo y la nutrición		Apetito alterado (incremento o reducción)	Intolerancia a la Glucosa	Exacerbación de porfiria	
Trastornos psiquiátricos	Cambios en la libido Cambios de humor incluido depresión				
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza Nerviosismo Mareo	Migraña		Corea exacerbada	
Trastornos oculares			Irritación ocular al utilizar lentes de contacto	Neuritis óptica, Trombosis retinal vascular	
Trastornos vasculares		Hipertensión	Trombo embolismo venoso Trastornos tromboembólicos	Venas varicosas agravadas	

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos gastrointestinales	Nausea Vómito Dolor abdominal	Diarrea Calambres abdominales Hinchazón		Colitis isquémica	Enfermedad Intestinal inflamatoria (enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa)
Trastornos del tejido subcutáneo y la piel	Acné	Rash, urticaria, Cloasma (Melasma) con riesgo de persistencia, hirsutismo, pérdida de cabello	Eritema nodoso	Eritema multiforme	
Trastornos de los senos y sistema reproductivo	Dolor en los senos, estrés, hinchazón y secreciones, Dismenorrea Períodos alterados, Ectropión alterado y secreciones vaginales, Amenorrea				
Trastornos hepatobiliares			Ictericia colestática	Pancreatitis Litiasis biliar, Colestasis	Condición hepatocelular (ejemplo hepatitis, función hepática anormal)
Trastorno renal y urinario				Síndrome urémico hemolítico	

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





Investigaciones		Lípidos plasmáticos modificados, incluyendo hipertrigliceridemia		Folatos séricos reducidos	
Infecciones e Infestaciones	Vaginitis incluido candidiasis vaginal				

Los siguientes eventos adversos graves se han reportado en mujeres que utilizan ACOs:

- Trombo embolismo venoso, por ejemplo trombosis venosa profunda, pélvica o de las piernas, y embolismo pulmonar.
- Trastornos trombo embólicos arteriales
- Cáncer cervical
- Tumores hepáticos
- Enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, porfiria, lupus eritematoso sistémico, herpes gestacional, corea de Sydenham, síndrome urémico hemolítico, ictericia colestática.

La frecuencia de diagnóstico de cáncer de mama aumenta ligeramente entre los usuarios de COC.

Como el cáncer de mama es raro en mujeres menores de 40 años, el número excesivo es pequeño en relación con el riesgo general de cáncer de mama. La causa del uso de COC es desconocida.

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

#### Nuevas interacciones

Nota: ¡La información de prescripción de cualquier medicamento concomitante debería siempre consultarse para identificar interacciones potenciales!

#### Interacciones farmacodinámicas.

El uso concomitante con los medicamentos que contienen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir, con o sin ribavirina puede aumentar el

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



riesgo de elevaciones de ALT. Por lo tanto, los usuarios de Microfemin deben cambiar a un método anticonceptivo alternativo (por ejemplo, métodos anticonceptivos de progestágeno solo o métodos no hormonales) antes de comenzar la terapia con este régimen de combinación de medicamentos. Microfemin puede reiniciarse 2 semanas después de completar el tratamiento con este régimen de combinación de medicamentos.

### Interacciones farmacocinéticas

- Efectos de otros medicamentos en comprimidos recubiertos de Microfemin.

Las interacciones pueden ocurrir con medicamentos inductoras de las enzimas microsomales que pueden resultar en una depuración incrementada de hormonas sexuales pueden llevar al sangrado intermenstrual y falla de la anticoncepción.

### Administración

La inducción enzimática puede ser observada después de pocos días de tratamiento. La inducción enzimática máxima generalmente no se observa dentro de pocas semanas. Después del cese del tratamiento, la inducción enzimática puede ser sostenida alrededor de 4 semanas.

### Tratamiento corto plazo

Mujeres en tratamiento con medicamentos inductores de enzimas hepáticas deberán usar temporalmente un método de barrera u otro método anticonceptivo adicional a el ACOs. Si estas precauciones adicionales sobrepasan el fin del empaque de Microfemin® tabletas, debería iniciarse el siguiente empaque sin interrupción

### Tratamiento largo plazo

Para usuarias a largo plazo de tratamiento de estos medicamentos inductores enzimáticos, el uso de otras medidas anticonceptivas confiables, no hormonales es recomendado.

Las siguientes interacciones serán reportadas en la literatura

Sustancias que aumentan el aclaramiento de los AOC (eficacia disminuida de los AOC por inducción de enzimas) ejemplo, Barbitúricos, bosentan, carbamazepina, fenitoína, primidona, rifampicina y medicación para VIH ritonavir, nevirapina y efavirenz y posiblemente también felbamato, griseofulvina, oxcarbazepina y topiramato y productos que contiene Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*).

Sustancias con efectos variables sobre el aclaramiento de los AOC: cuando se coadministran con AOC, muchas combinaciones de inhibidores de la proteasa del VIH (virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)) e inhibidores no nucleosídicos de

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



la transcriptasa inversa, incluidas las combinaciones con el VHC (virus de la hepatitis C (VHC) los inhibidores pueden aumentar o disminuir las concentraciones plasmáticas de estrógeno o progestágenos. El efecto neto de estos cambios puede ser clínicamente relevante en algunos casos.

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

• **Efectos de Microfemin® sobre otros medicamentos**

Los anticonceptivos orales pueden afectar el metabolismo de ciertos principios activos. Por consiguiente, las concentraciones plasmáticas y tisulares pueden aumentar (por ejemplo, ciclosporina) o disminuir (por ejemplo, lamotrigina).

• **Otras formas de interacción**

**Troleandomicina**

La troleandomicina puede aumentar el riesgo de colestasis intrahepática durante la administración conjunta con AOC.

**Modafinilo**

Riesgo de reducción de la eficacia anticonceptiva durante el tratamiento y un ciclo después de la interrupción del tratamiento con modafinilo, debido a su potencial inductor de enzimas. Use anticonceptivos orales normodosados u otro método anticonceptivo.

**Vemurafenib**

Riesgo de reducción de las concentraciones de estrógeno y progestágeno, con el consiguiente riesgo de falta de eficacia.

**Perampanel**

Para dosis de perampanel mayores o iguales a 12 mg/d: riesgo de eficacia anticonceptiva reducida.

Preferiblemente use otro método anticonceptivo, especialmente mecánico.

**Rufinamida**

Reducción moderada de las concentraciones de etinilestradiol. Preferiblemente use otro método anticonceptivo, especialmente mecánico.

**Etoricoxib**

Aumento de las concentraciones de etinilestradiol con etoricoxib.

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



### Pruebas de laboratorio

El uso de esteroides anticonceptivos puede tener una influencia sobre resultados de ciertas pruebas de laboratorio, incluyendo parámetros bioquímicos para el hígado, tiroides, función renal y adrenal; en los niveles plasmáticos para proteínas de transporte, es decir la globulina de unión a corticosteroides, y fracciones de lípido / lipoproteínas; en los parámetros para metabolismo de carbohidratos y parámetros para coagulación y fibrinólisis. Los cambios usualmente permanecen dentro del rango de referencia normal de laboratorio.

#### 3.1.9.6. MICROFEMIN® CD

Expediente : 19907974  
Radicado : 20191038439 / 20191164101  
Fecha : 26/08/2019  
Interesado : Grupo Apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora

#### Composición

Cada tableta recubierta contiene 0.03 mg de Etinilestradiol + 0.15 mg de Levonorgestrel

Forma farmacéutica: tableta recubierta

#### Indicaciones:

Anticoncepción oral

#### Contraindicaciones:

No se deben utilizar anticonceptivos orales combinados si existen las enfermedades y condiciones que se indican a continuación. Si algunas de estas enfermedades o condiciones se presentan durante la utilización por primera vez de anticonceptivos orales, deberá interrumpirse su utilización inmediatamente: \*presencia o antecedentes de tromboembolia venosa (por ejemplo tromboembolia venosa profunda, embolia pulmonar) con o sin factores de riesgo \* presencia o antecedentes de tromboembolia arterial, en particular infarto de miocardio, trastorno cerebrovascular \*presencia de factores de riesgo serios o múltiples factores de riesgo para trombosis venosa o arterial \*síntomas prodrómicos previos de trombosis (por ejemplo isquemia cerebral transitoria - tia, angina de pecho) \* trastornos cardiovasculares (por ejemplo cardiopatías, valvulopatías, alteraciones arrítmicas) \*hipertensión severa \*diabetes, complicada con micro o macro angiopatía \*trastorno ocular de origen vascular \*tumores malignos dependientes de hormonas sexuales conocidos o sospechados en las mamas y los genitales \*presencia o antecedentes de trastornos hepáticos serios (siempre y cuando las funciones hepáticas no se

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



normalicen). \*presencia o antecedentes de tumores hepáticos (benignos o malignos)  
\*hemorragia vaginal no diagnosticada \*migraña con síntomas neurológicos focales  
\*hipersensibilidad a los ingredientes activos o a cualquiera de los excipientes.

#### Precauciones y advertencias:

Generales: - debe advertirse a las usuarias que los anticonceptivos orales no protegen contra el VIH (sida) u otras infecciones de transmisión sexual (ITS). El consumo de tabaco aumenta el riesgo de efectos secundarios cardiovasculares serios debidos a la utilización de los anticonceptivos orales combinados (AOC). El riesgo aumenta con la edad y con el grado de consumo de tabaco y es particularmente alto en mujeres mayores de 35 años de edad. Debe recomendarse estrictamente no fumar a las mujeres que utilizan AOC. Para las mujeres fumadoras mayores de 35 de edad deberán recomendarse otros métodos de anticoncepción. Si algunas de las condiciones/factores de riesgo mencionados a continuación están presentes en alguna usuaria, los beneficios de la anticoncepción oral combinada deberán evaluarse en relación con los posibles riesgos en cada caso y discutirlos con la paciente antes de iniciar la anticoncepción oral combinada. En caso de agravamiento, exacerbación o aparición de alguna de estas condiciones o factores de riesgo deberá recomendarse a las usuarias contactar a su médico.

El médico debe entonces decidir, si la utilización de los AOC debe interrumpirse. 1) trastornos circulatorios: la utilización de cualquier AOC conlleva un mayor riesgo de tromboembolia venosa (VTE) en comparación con su no utilización. La incidencia de VTE se considera de 5-10 por 100.000 mujeres-año en no usuarias de AOC. El riesgo adicional de VTE es mayor durante el primer año en mujeres que nunca habían utilizado un AOC. Este mayor riesgo es menor al riesgo de VTE asociado con embarazo que se estima de 60 casos por 100.000 embarazos. La VTE es mortal en 1-2% de los casos. El riesgo general absoluto (incidencia) de VTE para los anticonceptivos orales combinados que contienen levonorgestrel con menos de 50 µg de etinilestradiol es aproximadamente 20 casos por 100.000 mujeres-año de utilización. La trombosis en otros vasos sanguíneos se ha reportado muy raramente, es decir en las venas y arterias hepáticas, mesentéricas renales o retinianas en usuarias de anticonceptivos orales. No existe consenso, si la ocurrencia de estos casos está relacionada con la utilización de AOC. El riesgo de desarrollar tromboembolia venosa aumenta con: - la edad. - antecedentes familiares (por ejemplo tromboembolia venosa en hermanos, hermanas o padres a una edad relativamente joven). En el caso de predisposición hereditaria sospechada, la mujer deberá remitirse a un especialista antes de que decida la utilización de los anticonceptivos orales. - obesidad (índice de masa corporal mayor a 30 kg/m<sup>2</sup>). - inmovilización prolongada (cirugía mayor, cirugía en las piernas o trauma mayor). En dichos casos, se recomienda que el tratamiento con anticonceptivos orales se interrumpa (en caso de una cirugía programada al menos 4 semanas antes de la operación) y no se deben volver a tomar hasta dos semanas después de reasumir la movilización. No existe consenso sobre la posible función de las venas varicosas y la

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



tromboflebitis superficial en la tromboembolia venosa. En el puerperio debe considerarse el mayor riesgo de tromboembolia. La utilización de aoc en general se ha asociado con mayor riesgo de infarto agudo de miocardio (iam) o accidente cerebrovascular, un riesgo que está fuertemente influido por la presencia de otros factores de riesgo, por ejemplo tabaquismo, tensión arterial alta y la edad. Estos eventos ocurren raramente. No se ha estudiado la forma en que microfemin® tabletas modifica el riesgo de iam.

El riesgo de eventos tromboembólicos arteriales aumenta con: - la edad. - el tabaquismo (entre mayor sea el grado de tabaquismo y mayor sea la edad, mayor será el riesgo, especialmente en mujeres de más de 35 años de edad). - dislipoproteinemia. - obesidad (índice de masa muscular mayor a 30 kg/m<sup>2</sup>). - hipertensión. - cardiopatía valvular. - fibrilación auricular: antecedentes familiares positivos (es decir trombosis arterial en hermanos o hermanas o padres a relativamente poca edad). Si se sospecha una predisposición hereditaria, se deberá remitir la paciente a un especialista para asesoría antes de decidir sobre la utilización de algún un anticonceptivo hormonal. - los síntomas de trombosis venosa o arterial pueden incluir: \* dolor y/o inflamación unilateral de las piernas \* dolor severo repentino en el pecho, que irradia o no al brazo izquierdo \* dificultad para respirar repentina \* inicio repentino de tos \* cefalea inusual, severa prolongada. \* pérdida repentina parcial o completa de la visión \* diplopía. \* habla ininteligible o afasia \* vértigo. \* colapso con o sin crisis epiléptica focal \* debilidad o adormecimiento muy marcado que afecta repentinamente un lado o una parte del cuerpo \* alteraciones motoras \* abdomen "agudo" \* debe tenerse en cuenta el mayor riesgo de tromboembolia venosa durante el periodo puerperal. Otras condiciones médicas que se han relacionado con trastornos circulatorios incluyen diabetes mellitus, lupus sistémico eritematoso, síndrome urémico hemolítico, enfermedad inflamatoria crónica de los intestinos (enfermedad de crohn o colitis ulcerosa) y anemia drepanocítica. Un aumento de la frecuencia o severidad de la migraña (lo cual puede ser prodrómico para una condición cerebro vascular) durante la utilización de anticonceptivos orales debe conllevar a la consideración de su interrupción inmediata.

Los factores bioquímicos que indican predisposición hereditaria o adquirida de trombosis venosa o arterial, incluida la resistencia a la proteína c activada (apc), la mutación leiden del factor v, hiperhomocisteinemia, deficiencia de antitrombina iii, deficiencia de proteína c, deficiencia de proteína s, anticuerpos antifosfolípidos (anticuerpos anticardiolipínicos, lupus anticoagulantes) y dislipoproteinemia. 2) tumores: - cáncer cervical: en algunos estudios epidemiológicos se ha reportado un aumento del riesgo de cáncer cervical en pacientes que han utilizado por periodos prolongados aoc, pero aún no es claro a qué nivel este hallazgo pudo ser influido por la conducta sexual y otros factores, como por ejemplo el virus del papiloma humano (vph) - cáncer de mama: un metanálisis de 54 estudios epidemiológicos ha mostrado que las mujeres que utilizan anticonceptivos orales combinados tienen un riesgo relativo levemente mayor (rr=1,24) de presentar cáncer de mama diagnosticado. Este aumento en el riesgo gradualmente disminuye durante los 10 años siguientes a la interrupción de la utilización de aoc. Como el cáncer de mama es una

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



condición rara en mujeres menores de 40 años de edad, el aumento en el número de casos diagnosticados de cáncer de mama en usuarias actuales y previas de aoc es pequeño en comparación con el riesgo de cáncer de mama durante toda su vida. Estos estudios no presentan evidencia de una relación causal. El patrón observado de un aumento del riesgo podría deberse por diagnóstico temprano de cáncer de mama en las usuarias de aoc, los efectos biológicos de aoc o la combinación de ambos. Los casos diagnosticados de cáncer de mama en usuarias de anticonceptivos orales presenta una tendencia a ser clínicamente menos avanzado, en comparación con los cánceres diagnosticados de cáncer de mama en mujeres no usuarias de anticonceptivos. - tumores hepáticos: los tumores hepáticos benignos y malignos se han reportado en usuarias de aoc.

En casos aislados estos tumores han producido hemorragias intrabdominales potencialmente mortales. Un tumor hepático debe tomarse en consideración como un diagnóstico diferencial cuando se presenta dolor severo en el abdomen superior, si existe hepatomegalia o si existen signos de hemorragia intrabdominal en mujeres que toman aoc. 3) las mujeres con hipertrigliceridemia, o antecedentes familiares de ésta, pueden estar en mayor riesgo de pancreatitis cuando toman aoc. Las mujeres hiperlipidémicas deben controlarse estrictamente si deciden utilizar aoc. - en caso de insuficiencia hepática aguda o crónica la utilización de microfemin® tabletas recubiertas deberá interrumpirse hasta que las pruebas de la función hepática retornen a su normalidad. Las hormonas esteroides pueden ser metabolizadas lentamente en pacientes con insuficiencia hepática. Aunque se han reportado aumentos leves en la tensión arterial en muchas mujeres que toman aoc, los aumentos clínicamente importantes en la tensión arterial son raros. Si se desarrolla hipertensión clínica persistente durante la utilización de los aoc, deberán discontinuarse los anticonceptivos y deberá tratarse la hipertensión. La utilización de aoc puede reasumirse, si es apropiado, cuando los valores de tensión normal se hayan alcanzado con tratamiento antihipertensivo se ha reportado que las siguientes condiciones pueden presentarse o empeorar durante el embarazo y durante la utilización de aoc, pero la evidencia de una relación no es conclusiva: ictericia y/o prurito en relación con colestasis; desarrollo de cálculos biliares; porfiria; lupus sistémico eritomatoso; síndrome urémico hemolítico; córea de sydenham; herpes gestacional; hipoacusia debido a otosclerosis. - los aoc pueden influir sobre la resistencia periférica a la insulina y la tolerancia a la glucosa. Por lo tanto, la diabetes debe controlarse estrictamente durante la utilización de aoc. - microfemin® tabletas recubiertas contiene lactosa monohidratada. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa de lapp o intolerancia a la glucosa y galactosa no deben tomar este medicamento. Microfemin® tabletas recubiertas contiene sacarosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa, intolerancia a la glucosa y galactosa o insuficiencia a la sacarosa isomaltosa no deben tomar este medicamento. - la enfermedad de crohn y la colitis ulcerosa se han asociado con la utilización de anticonceptivos orales combinados. - puede presentarse cloasma, en particular en mujeres con antecedentes médicos de cloasma gravídico. Las mujeres con tendencia a cloasma deben evitar la exposición a la luz solar o

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



a la radiación ultravioleta mientras están tomando aoc. - las mujeres que se depriman severamente durante la utilización de los aoc deben discontinuar la utilización y se les debe recomendar la utilización de un método anticonceptivo alterno mientras tratan de determinar si los síntomas se deben a los aoc. Las mujeres que han sufrido previamente de episodios de depresión mayor deberán controlarse estrictamente e interrumpir la utilización de los aoc si los síntomas de depresión empeoran. - las preparaciones fitoterapéuticas que contienen la yerba de san juan (*hypericum perforatum*) no deben utilizarse mientras se esté tomando microfemin® tabletas recubiertas debido al riesgo de disminución de las concentraciones plasmáticas y a la reducción de los efectos clínicos de microfemin®. Reducción de la eficacia: la eficacia de los anticonceptivos orales puede reducirse en caso de olvido de tabletas, vómito/diarrea o la utilización concomitante con otros medicamentos. Reducción del control del ciclo: con todos los anticonceptivos orales combinados, puede presentarse hemorragia irregular (oligometrorragia o metrorragia interterapéutica) especialmente durante los primeros meses.

Por lo tanto, la evaluación de cualquier hemorragia irregular debe considerarse después de un periodo de adaptación de aproximadamente 3 ciclos. Si se presentan irregularidades en la hemorragia después de ciclos regulares previos, debe considerarse una causa no hormonal y están indicadas medidas diagnósticas para descartar cáncer o embarazo. Ocasionalmente la metrorragia por privación durante el intervalo sin tabletas podría no ocurrir. Si las tabletas se han tomado de acuerdo con las instrucciones descritas, es improbable que la mujer esté embarazada. Sin embargo, si las tabletas no se han tomado de acuerdo con las instrucciones, antes de la primera ausencia de metrorragia por privación o si no se han presentado metrorragias por privación, deberá descartarse el embarazo antes de continuar utilizando los aoc. Advertencias especiales y precauciones para uso

#### Valoración y examen previo al inicio de anticonceptivos orales combinados

Antes de iniciar o reasumir el tratamiento con anticonceptivos orales combinados debe obtenerse una historia médica personal y familiar completa, realizarse un examen físico y debería descartarse embarazo. Durante este examen, deben tomarse en consideración las contraindicaciones (véase la sección 4.3) y advertencias mencionadas en esta sección. Debería instruirse a la mujer para leer cuidadosamente el folleto para el usuario y cumplir los consejos suministrados. El examen médico debería repetirse por lo menos una vez al año durante el uso de anticonceptivos orales. La frecuencia y naturaleza de las revisiones periódicas deberían adaptarse a cada mujer.

#### Advertencias

##### General

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





Debería informarse a las mujeres que los anticonceptivos orales no protegen contra vih (sida) ni otras infecciones de transmisión sexual (its).

El fumar cigarrillo incrementa el riesgo de efectos colaterales cardiovasculares graves del uso de anticonceptivos orales combinados (aaco). Este riesgo incrementa con la edad y con el grado del hábito de fumar y es particularmente marcado en mujeres mayores de 35 años de edad. A todas las mujeres que utilizan acos se les debería recomendar especialmente no fumar. Otros métodos anticonceptivos deberían considerarse para aquellas mujeres mayores de 35 años que fuman.

Si cualquiera de las condiciones / factores de riesgo a continuación está presente en alguna mujer, los beneficios de la anticoncepción oral combinada deben sopesarse contra posibles riesgos en cada caso individual y discutirse con la mujer antes de comenzar la anticoncepción oral combinada. En el caso de agravamiento, exacerbación o primera aparición de cualquiera de estas condiciones o factores de riesgo, debería aconsejarse a la mujer entrar en contacto con su médico. El médico debe decidir entonces, si debería discontinuarse el uso de acos.

#### 1. Trastornos circulatorios

El uso de cualquier aco conlleva un riesgo incrementado de trombo embolismo venoso (tev) en comparación con la no utilización. La incidencia de tev se considera que es 5 - 10 por 100,000 mujeres - año en no usuarios de aco. El riesgo excesivo de vte es más alto durante el primer año que una mujer utiliza un aco. Este riesgo incrementado es menor al riesgo de tev asociado con el embarazo el cual se estima como 60 casos por cada 100,000 embarazos. El tev es fatal en 1 - 2 % de los casos. El riesgo general absoluto (incidencia) de vte para anticonceptivos orales combinados que contienen levonorgestrel con menos de 50 µg de etinilestradiol es aproximadamente 20 casos por cada 100,000 mujeres - año de uso.

La trombosis en otros vasos sanguíneos se ha reportado muy raras veces, por ejemplo en venas y arterias hepáticas, mesentéricas, renales o de la retina, en usuarios de anticonceptivos orales. No existe un consenso, sobre si la ocurrencia de estos casos se relaciona al uso de acos.

El riesgo de desarrollo de trombo embolismo venoso se incrementa con:

- incremento de la edad.
- una historia familiar positiva (es decir trombo embolismo venoso en hermanos o padres a una edad relativamente joven). En el caso de sospecha de predisposición hereditaria, la mujer debería referirse a un especialista antes de decidir utilizar anticoncepción oral.

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- obesidad (índice de masa corporal por encima de 30 kg/m<sup>2</sup>).
- inmovilización prolongada (cirugía mayor, cirugía en las piernas o trauma mayor).

En tales casos, se recomienda que el tratamiento con anticonceptivos orales se descontinúe (en el caso de cirugía electiva por lo menos 4 semanas antes de la operación) y no debería reiniciarse hasta dos semanas después de la re movilización completa.

No existe consenso con respecto al posible papel de las venas varicosas y la trombo flebitis superficial en trombo embolismo venoso.

En el puerperio el riesgo incrementado de trombo embolismo debe considerarse (véase la sección 4.6).

El uso de acos ha sido asociado generalmente con un riesgo incrementado de infarto agudo de miocardio (iam) o apoplejía, un riesgo que se ve influenciado fuertemente por la presencia de otros factores de riesgo, por ejemplo fumar, alta presión sanguínea y edad (ver también anteriormente). Estos eventos ocurren rara vez. No se ha estudiado cómo microfemin® tabletas, modificaría el riesgo de iam.

El riesgo de eventos trombo embólicos arteriales se incrementa con:

- aumento de la edad.
- fumar (con el incremento de la edad y del hábito de fumar en abundancia el riesgo se incrementa adicionalmente, especialmente en mujeres mayores de 35 años de edad).
- dislipoproteinemia.
- obesidad (índice de masa corporal por encima de 30 kg/m<sup>2</sup>).
- hipertensión.
- enfermedad de válvulas cardíacas.
- fibrilación auricular.
- una historia familiar positiva (es decir trombosis arterial en un hermano o padre a una edad relativamente temprana). Si se sospecha una predisposición hereditaria, la mujer debería ser referida a un especialista en busca de consejo antes de decidir acerca del uso de anticonceptivos hormonales.

Los síntomas de trombosis venosa o arterial pueden incluir:

- dolor y/o inflamación unilateral de pierna.
- súbito dolor severo en el pecho, sin importar si irradia o no al brazo izquierdo.
- súbita pérdida de aliento.
- súbito inicio de tos.
- cualquier dolor de cabeza inusual, severo, prolongado.

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- súbita pérdida de visión, parcial o completa.
- diplopía.
- habla enredada o afasia.
- vértigo.
- colapso con o sin convulsión focalizada.
- debilidad o entumecimiento muy marcado súbitamente afectando una parte o un lado del cuerpo.
- anormalidades motoras.
- abdomen 'agudo'.

El riesgo incrementado de trombo embolismo venoso durante el periodo puerperal debería tomarse en consideración.

Otras condiciones médicas que ya se han relacionado con trastornos circulatorios incluyen diabetes mellitus, lupus eritematoso sistémico, síndrome urémico hemolítico, enfermedad crónica inflamatoria del intestino (por ejemplo enfermedad de crohn o colitis ulcerosa) y anemia falciforme.

Un incremento en la frecuencia o severidad de la migraña (la cual puede ser prodrómica de una condición cerebrovascular) durante el uso de anticonceptivos orales debe llevar a considerar la discontinuación inmediata de anticonceptivos orales.

Los factores bioquímicos que indican predisposición hereditaria o adquirida para trombosis venosa o arterial, incluyen resistencia a la proteína c (apc) activada, mutación de leiden del factor v, hiperhomocisteinemia, deficiencia de anti trombina iii, deficiencia en proteína c, deficiencia de proteína s, anticuerpos anti fosfolípidos (anticuerpos anticardioplipina, anticoagulante lúpico) y dislipoproteinemia.

## 2. Tumores

### - cáncer cervical

En algunos estudios epidemiológicos un riesgo incrementado de cáncer cervical se reportó en usuarios de largo plazo de acos, pero aún no es claro en qué extensión este hallazgo puede estar influenciado por el impacto del comportamiento sexual y otros factores, tales como el virus del papiloma humano (vph).

### - cáncer de seno

Un meta análisis de 54 estudios epidemiológicos mostró que las mujeres que utilizan anticonceptivos orales combinados tienen un riesgo relativo ligeramente incrementado (rr = 1.24) de diagnóstico de cáncer de seno. Este riesgo incrementado disminuyó gradualmente durante los 10 años después de detener el uso de aco. Puesto que el cáncer de seno es una condición rara en mujeres por debajo de 40 años de edad, el incremento en el número

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de casos diagnosticados de cáncer de seno en usuarios actuales y previos de acos es pequeño en comparación con el riesgo de cáncer de seno durante toda su vida.

Estos estudios no presentan evidencias de una relación causal. El patrón observado de un riesgo incrementado puede ser causado por un diagnóstico temprano de cáncer de seno en usuarios de aco, los efectos biológicos de acos o una combinación de ambos.

Los casos diagnosticados de cáncer de seno en usuarias de anticonceptivos orales tienen una tendencia a ser clínicamente menos avanzados, en comparación con los casos diagnosticados de cáncer de seno en no usuarias.

- tumores de hígado

Tumores del hígado, benignos y malignos, se reportaron en usuarios de acos. Estos tumores han llevado, en casos aislados, a hemorragia intraabdominal con peligro para la vida. Un tumor hepático debe tomarse en consideración como un diagnóstico diferencial cuando ocurre dolor severo en el abdomen superior, si existe hepatomegalia, o si hay signos de hemorragia intraabdominal en mujeres que toman acos.

3. otras condiciones

- mujeres con hipertrigliceridemia, o historia familiar del mismo, pueden estar en riesgo incrementado de pancreatitis cuando toman acos. Mujeres con hiperlipidemia deberían monitorearse cuidadosamente si escogen utilizar acos.

- en el caso de insuficiencia aguda o crónica de la función hepática, debería detenerse el uso de microfemin® tabletas recubiertas, hasta que los exámenes de la función hepática retornen a la normalidad. Las hormonas esteroides pueden metabolizarse deficientemente en pacientes con función hepática anormal.

- aun cuando se han informado incrementos ligeros en la presión sanguínea en muchas mujeres que toman acos, son raros los incrementos clínicamente importantes en la presión sanguínea. Si se desarrolla hipertensión clínica persistente durante el uso de acos, debería discontinuarse la toma y tratarse la hipertensión. el uso de acos puede asumirse nuevamente, si es apropiado, cuando se alcancen valores de tensión normal con la terapia antihipertensiva.

- se ha reportado que pueden ocurrir las siguientes condiciones, o empeorar tanto durante el embarazo como durante el uso de acos, pero la evidencia de una relación no es concluyente: ictericia y/o prurito en conexión con colestasis; desarrollo de cálculos; porfiria; lupus eritematoso sistémico; síndrome hemolítico urémico; corea de sydenham; herpes gestacional; pérdida de la audición debida a otosclerosis.

- los acos pueden tener influencia sobre la resistencia a la insulina periférica y tolerancia de glucosa. Por lo tanto, la diabetes debería monitorearse de cerca durante el uso de acos.

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- microfemin®, tabletas recubiertas, contiene mono hidrato de lactosa. Pacientes con raros problemas hereditarios de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa de lapp o mala absorción de glucosa - galactosa no deberían tomar este medicamento.

Microfemin®, tabletas recubiertas, contiene sacarosa. Pacientes con raros problemas hereditarios de intolerancia a la fructosa, mala absorción de glucosa - galactosa o insuficiencia de sacarosa - iso maltasa no deberían tomar este medicamento.

- la enfermedad de crohn y la colitis ulcerativa se han asociado con el uso de anticonceptivos orales combinados.

- puede ocurrir cloasma, particularmente en mujeres con historia médica de cloasma gravídico. Mujeres con una tendencia a cloasma deberían evitar la exposición a la luz solar o a la radiación ultravioleta mientras toman acos.

- las mujeres que se deprimen severamente durante el uso de acos deberían discontinuar su uso y se les debería aconsejar utilizar un método anticonceptivo alternativo mientras tratan de determinar si los síntomas son debidos a la preparación de aco. Mujeres que han sufrido previamente de episodios de depresión mayor deberían monitorearse cuidadosamente y detener el uso de acos si los síntomas de depresión vuelven a aparecer.

- no tomar concomitantemente medicamentos o hierbas medicinales que sean inductores enzimáticos del citocromo p450 3a4 (cyp3a4), debido a que pueden disminuir los niveles sanguíneos de levonorgestrel y etinilestradiol, pudiendo reducir la eficacia anticonceptiva del mismo.

-los medicamentos inductores enzimáticos del citocromo p450 3a4 (cyp3a4), que pueden disminuir los niveles sanguíneos de levonorgestrel y etinilestradiol, pudiendo reducir la eficacia anticonceptiva del mismo.

-los niveles elevados de enzimas cyp3a4 pueden persistir hasta por 4 semanas después de la interrupción del medicamento inductor enzimático.

- las mujeres que buscan la anticoncepción de emergencia que han utilizado inductores enzimáticos del citocromo p450 3a4 (cyp3a4) dentro de las últimas 4 semanas, deben:

- utilizar preferentemente una emergencia anticonceptiva no hormonal, como un dispositivo intrauterino de cobre.
- si esto no es una opción, se debe usar el doble de la dosis usual de levonorgestrel de 1,5 miligramos a 3 miligramos (es decir, 2 paquetes) para estas mujeres.

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- la exposición durante el embarazo para algunos de los medicamentos inductores enzimáticos se ha asociado con un mayor riesgo de defectos de nacimiento
- las preparaciones herbales que contienen hierba de st john (*hypericum perforatum*) no deberían utilizarse mientras se toma microfemin® tabletas recubiertas, debido al riesgo de concentraciones plasmáticas disminuidas y efectos clínicos reducidos de microfemin®

#### Eficacia reducida

La eficacia de los anticonceptivos orales puede reducirse en el caso de tabletas olvidadas o vómito / diarrea (véase la sección 4.2) o el uso concomitante de otro medicamento

#### Control del ciclo reducido

Con todos los anticonceptivos orales combinados, puede ocurrir sangrado irregular (manchado o sangrado intermenstrual), especialmente durante los primeros meses. Por lo tanto, la evaluación de cualquier sangrado irregular debería considerarse después de un periodo de adaptación de aproximadamente 3 ciclos.

Si las irregularidades de sangrado ocurren después de ciclos previamente regulares, entonces causas no hormonales deberían considerarse, y se indican medidas diagnósticas adecuadas para descartar cáncer o embarazo.

Ocasionalmente el sangrado por privación durante el intervalo libre de tabletas, puede no ocurrir para nada. Si las tabletas se tomaron de acuerdo a las instrucciones descritas en la sección 4.2, es poco probable que la mujer esté embarazada. Sin embargo, si las tabletas no se tomaron de acuerdo a las instrucciones antes del primer sangrado por privación ausente, o si dos sangrados por privación están atrasados, debería descartarse el embarazo antes de continuar el uso de acos.

**Solicitud:** El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019006738 con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de dosificación.
- Modificación de contraindicaciones.
- Modificación de precauciones y advertencias.
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Información para prescribir versión 3.0 SmPC DP0130163\_3 del 12/02/2019
- Inserto 2019 versión 3.0 PILDP014266\_3 del 12/02/2019

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

- **Modificación de dosificación.**
- **Modificación de contraindicaciones.**
- **Modificación de precauciones y advertencias.**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación de interacciones**
- **Información para prescribir versión 3.0 SmPC DP0130163\_3 del 12/02/2019**
- **Inserto versión 3.0 PILDP014266\_3 del 12/02/2019**

### **Nueva dosificación**

#### **Cómo tomar Microfemin® CD tabletas recubiertas**

Las tabletas deben tomarse en el orden suministrado en el empaque blíster, cada día aproximadamente a la misma hora.

Una tableta blanca se toma diariamente por 21 días consecutivos. Para los siguientes 7 días, una tableta rojiza marrón debería tomarse diariamente, periodo durante el cual ocurre un sangrado similar a la menstruación.

La toma de las siguientes 21 tabletas blancas debería iniciarse inmediatamente después, sin pausa, luego, el ciclo se terminará con la ingestión de 7 tabletas rojizas marrón. El cumplimiento de este régimen asegura que los ciclos subsiguientes comienzan el mismo día de la semana.

#### **Cómo iniciar Microfemin® CD tabletas recubiertas**

##### **Al tomarlo por primera vez:**

Las tabletas deberían iniciarse en el primer día del ciclo natural de la mujer (ejemplo, el primer día de su sangrado menstrual).

Al cambiar desde otro anticonceptivo hormonal combinado (píldoras orales combinadas, anillo vaginal o parche transdérmico): La mujer debería iniciar con Microfemin® CD en el día después de que tomó la última tableta activa en su anterior empaque blíster de píldoras anticonceptivas o más tardar, el día siguiente al intervalo habitual de libre de tableta o intervalo de tableta inactiva del producto anterior.

En caso de anillo vaginal o el parche transdérmico, tomar la primera tableta el día de retiro o más tardar el día programado para la aplicación del nuevo parche o anillo.

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**Al cambiar desde un método solamente con progestágeno (minipíldoras, inyección, implante o dispositivo intrauterino):**

La mujer puede cambiar desde las minipíldoras en cualquier día, desde un implante o un dispositivo intrauterino en el día en que el implante o dispositivo intrauterino se retira, o desde la inyección, cuando debería suministrarse la siguiente inyección. En todos estos casos se debería aconsejar a la mujer el uso de un método de barrera concomitante por los primeros 7 días de la toma de las tabletas.

**Después de aborto en el primer trimestre:**

La mujer puede iniciar la toma de Microfemin® CD tabletas, inmediatamente. En este caso, no es necesario tomar precauciones anticonceptivas adicionales.

**Después del parto o aborto en el segundo trimestre:**

Debería aconsejarse a la mujer iniciar Microfemin® CD tabletas, el día 21 - 28 después del parto en mujeres no lactantes o con aborto en el segundo trimestre, porque hay un riesgo aumentado de trastornos trombo embólicos durante el periodo post parto. Si ella inicia Microfemin® CD tabletas, después de esto, se debería aconsejar el uso de un método de barrera concomitante durante los primeros 7 días de la toma de la tableta. Sin embargo, si ella ya tuvo relaciones sexuales, debe descartarse embarazo, antes de que inicie las tabletas, o debería esperar hasta su primer sangrado menstrual.

**Lactancia:**

Véase la Sección 4.6.

**Qué hacer en caso de tabletas olvidadas**

Eficacia anticonceptiva puede ser reducida en caso de dosis olvidadas especialmente si se incrementa el tiempo entre la última tableta en el empaque actual y la primera tableta del siguiente empaque.

Si la mujer olvida la toma de una tableta por menos de 12 horas, la protección anticonceptiva no se reduce. La mujer debería tomar la tableta olvidada tan pronto como lo recuerde, y las tabletas restantes deberían tomarse a la hora habitual.

Si el retraso excede 12 horas, la protección anticonceptiva puede reducirse. El manejo de tabletas olvidadas puede regirse por las siguientes dos reglas básicas:

1. Las tabletas nunca deben retrasarse por más de 7 días.
2. Siete días de toma de la tableta ininterrumpida se requieren para mantener la supresión adecuada del eje hipotálamo - pituitaria - ovario.

**Así, el siguiente consejo debería suministrarse en la práctica diaria:**

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





#### **Semana 1:**

La mujer debería tomar la última tableta olvidada tan pronto como lo recuerde, aún si esto significa que ella deba tomar dos tabletas al mismo tiempo. De allí en adelante, se continúa tomando las tabletas en el horario habitual. Ella debería utilizar un método de barrera (por ejemplo, un condón) de forma concomitante por los siguientes 7 días. Si hubo relaciones sexuales durante los 7 días previos, la posibilidad de embarazo debe considerarse. Mientras más tabletas se olviden, y mientras esto tenga lugar más cerca del intervalo usual de placebo, mayor será el riesgo de embarazo.

#### **Semana 2:**

La mujer debería tomar la última tableta olvidada tan rápido como lo recuerde, aun si esto significa que deba tomar dos tabletas al mismo tiempo. De aquí en adelante, continúa tomando las tabletas en el horario habitual. Siempre que Microfemin® CD, tabletas se haya tomado correctamente durante los 7 días precedentes a la primera tableta olvidada, no es necesario tomar precauciones anticonceptivas adicionales. Sin embargo, si éste no es el caso, o si más de 1 tableta se olvidó, debería aconsejarse a la mujer utilizar adicionalmente un método de barrera por 7 días.

#### **Semana 3:**

El riesgo de falla en la anticoncepción es inminente debido al siguiente intervalo de placebo. La protección anticonceptiva reducida puede, sin embargo, prevenirse ajustando la toma de tabletas. Por lo tanto, escogiendo una de las siguientes dos alternativas, no es necesario tomar precauciones anticonceptivas adicionales, siempre que todas las tabletas se hayan tomado correctamente durante los 7 días precedentes a la primera tableta olvidada. Si éste no es el caso, debería aconsejarse a la mujer seguir la primera de las dos alternativas. Adicionalmente otro método anticonceptivo debería utilizarse de forma concomitante por los siguientes 7 días.

1. La mujer debería tomar la última tableta olvidada tan pronto como lo recuerde, aún si esto significa que debe tomar 2 tabletas al mismo tiempo. De ahí en adelante debería continuar tomando las tabletas en el horario habitual. Ella debería comenzar el siguiente empaque blíster inmediatamente después de tomar la última tableta blanca activa (que contiene hormona), en el actual empaque blíster de Microfemin® CD, es decir sin tomar las tabletas placebo rojizo marrón las cuales no contienen ninguna hormona. Un sangrado por privación es poco probable hasta el final del segundo empaque blíster de Microfemin® CD, pero puede experimentar manchado o sangrado intermenstrual en los días en que está tomando las tabletas.
2. Debería también aconsejarse a la mujer dejar de tomar las tabletas del actual empaque blíster. En este caso, ella debería mantener un intervalo de placebo

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



(libre de hormonas) de hasta 7 días (tomando las tabletas de placebo rojizas marrón), incluyendo los días que olvidó tomar sus tabletas blancas, y de allí en adelante continuar con el siguiente empaque blíster de Microfemin® CD.

Si la mujer olvidó tabletas y no tuvo un sangrado por privación durante el primer intervalo de placebo normal, debe considerarse la posibilidad de embarazo.

**Consejo en caso de molestias gastrointestinales** En caso de síntomas gastrointestinales severos (ejemplo: vomito o diarrea), la absorción de los ingredientes activos puede no estar completa y deben tomarse medidas anticonceptivas adicionales.

Si ocurre vómito o diarrea severa durante las siguientes 3 - 4 horas después de la toma de la tableta, una nueva tableta deberá ser tomada como reemplazo, tan pronto como sea posible. Una nueva tableta debe ser tomada si es posible dentro de las 12 horas del tiempo de la dosis usual.

Si el lapso es mayor a las 12 horas debería seguirse el consejo con respecto a las tabletas olvidadas, descrito anteriormente. Si la mujer no desea cambiar su toma de tableta usual, ella debería tomar la tableta extra requerida de otro empaque blíster.

#### **Cómo retrasar o cambiar un periodo**

Con el fin de retrasar un período, la mujer debería continuar el siguiente empaque blíster de Microfemin® CD, después de tomar la última tableta blanca activa en el empaque actual, sin el intervalo de placebo. La extensión puede continuarse por tanto tiempo como se desee hasta el final del segundo empaque blíster. Durante la extensión la mujer puede experimentar sangrado intermenstrual o manchado. La toma regular de Microfemin® CD tabletas, se asume nuevamente después del intervalo usual de placebo de 7 días.

Para cambiar el periodo a otro día de la semana, en lugar del día en que la mujer está acostumbrada con la actual toma de tabletas, se le puede aconsejar acortar el intervalo de placebo en tantos días como lo desee. Mientras más corto sea el intervalo de placebo, mayor el riesgo de que ella no tenga un sangrado por privación y ella puede tener sangrado intermenstrual o manchado durante el segundo empaque blíster (el cual es también el caso cuando se retrasa un periodo). Es importante enfatizar que el intervalo de placebo no debería extenderse.

Las reglas anteriores para manejo de las tabletas omitidas no aplican para las tabletas olvidadas rojizas marrón ya que ellas no contienen hormona alguna.

#### **Método de administración**

**Para administración oral.**

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



## Nuevas contraindicaciones

Los anticonceptivos orales combinados no deben utilizarse en presencia de las enfermedades y condiciones mencionadas a continuación. Si ocurriera una enfermedad o condición tal por primera vez durante el uso de anticonceptivos orales, el uso de la preparación debe discontinuarse inmediatamente:

- Presencia o historia de tromboembolismo venoso (es decir trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar)
- Presencia o historia de trombo embolismo arterial, (ejemplo infarto del miocardio);
- Presencia o historia de accidente cerebrovascular.
- Predisposición hereditaria o adquirida para la trombosis venosa o arterial, como resistencia a la proteína C activada, deficiencia de antitrombina III, deficiencia de proteína C, deficiencia de proteína S, hiperhomocisteinemia y anticuerpos antifosfolípidos (anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante lúpico);
- Presencia de factores de riesgo múltiples o graves para trombosis arterial;
- Síntomas prodrómicos previos de trombosis (por ejemplo, accidente isquémico transitorio – AIT, angina pectoris);
- Trastornos cardiovasculares (por ejemplo, enfermedades cardíacas, valvulopatía, anormalidades arrítmicas);
- Hipertensión severa;
- Diabetes, complicada con micro o macro angiopatía;
- Dislipoproteinemia severa
- Trastorno ocular de origen vascular;
- Tumores malignos, que se conoce o sospecha dependen de hormona sexual, en los senos y genitales;
- Presencia o historia de trastornos hepáticos graves (siempre y cuando los ensayos de función hepática no se normalicen);
- Presencia o historia de tumores hepáticos (benignos o malignos);
- Sangrado vaginal no diagnosticado;
- Migraña con síntomas neurológicos focalizados;
- Pancreatitis o antecedentes de pancreatitis asociada con hipertrigliceridemia severa;
- Hipersensibilidad a las sustancias activas o a cualquiera de los excipientes.
- Microfemin está contraindicado en asociación con la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)
- Microfemin está contraindicado para uso concomitante con los medicamentos que contienen ombitasvir / paritaprevir / ritonavir y dasabuvir.

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



## Nuevas precauciones y advertencias

### Advertencias especiales y precauciones para uso

#### Valoración y examen previo al inicio de anticonceptivos orales combinados

Antes de iniciar o reanudar el tratamiento con anticonceptivos orales combinados debe obtenerse una historia médica personal y familiar completa, realizarse un examen físico y debería descartarse embarazo. Durante este examen, deben tomarse en consideración las contraindicaciones y advertencias mencionadas en esta sección. Debería instruirse a la mujer para leer cuidadosamente el folleto para el usuario y cumplir los consejos suministrados. El examen médico debería repetirse por lo menos una vez al año durante el uso de anticonceptivos orales. La frecuencia y naturaleza de las revisiones periódicas deberían adaptarse a cada mujer.

### Advertencias

#### General

Debería informarse a las mujeres que los anticonceptivos orales no protegen contra VIH (SIDA) ni otras infecciones de transmisión sexual (ITS).

Si cualquiera de las condiciones / factores de riesgo a continuación está presente en alguna mujer, los beneficios de la anticoncepción oral combinada deben sopesarse contra posibles riesgos en cada caso individual y discutirse con la mujer antes de comenzar la anticoncepción oral combinada. En el caso de agravamiento, exacerbación o primera aparición de cualquiera de estas condiciones o factores de riesgo, debería aconsejarse a la mujer entrar en contacto con su médico. El médico debe decidir entonces, si debería discontinuarse el uso de ACOs.

#### 1. Trastornos circulatorios

El uso de cualquier ACO conlleva un riesgo incrementado de trombo embolismo venoso (TEV) (como la trombosis venosa profunda y el embolismo) en comparación con la no utilización. La incidencia de TEV se considera que es 5 - 10 por 100,000 mujeres - año en no usuarios de ACO. El riesgo excesivo de VTE es más alto durante el primer año que una mujer utiliza un ACO. Este riesgo incrementado es menor al riesgo de TEV asociado con el embarazo el cual se estima como 60 casos por cada 100,000 embarazos.

El TEV es fatal en 1 - 2 % de los casos. El riesgo general absoluto (incidencia) de VTE para anticonceptivos orales combinados que contienen levonorgestrel con menos de 50 µg de etinilestradiol es aproximadamente 20 casos por cada 100,000 mujeres - año

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de uso y 40 casos por 100,000 mujeres – año (para usuarios de ACO que contiene desogestrel o gestodene).

Algunos estudios epidemiológicos también han asociado el uso de AOC con un mayor riesgo tromboembólico arterial (infarto de miocardio, ataque isquémico transitorio).

La trombosis en otros vasos sanguíneos se ha reportado muy raras veces, por ejemplo, en venas y arterias hepáticas, mesentéricas, renales o de la retina, en usuarios de anticonceptivos orales. No existe un consenso, sobre si la ocurrencia de estos casos se relaciona al uso de ACOs.

El riesgo de desarrollo de complicaciones de trombo embolismo venoso en usuarias de ACOs se incrementa con:

- Incremento de la edad.
- Una historia familiar positiva (es decir trombo embolismo venoso en hermanos o padres a una edad relativamente joven). En el caso de sospecha de predisposición hereditaria, la mujer debería referirse a un especialista antes de decidir utilizar anticoncepción oral.
- Obesidad (índice de masa corporal por encima de 30 kg/m<sup>2</sup>).
- Inmovilización prolongada (cirugía mayor, cirugía en las piernas o trauma mayor). En tales casos, se recomienda que el tratamiento con anticonceptivos orales se descontinúe (en el caso de cirugía electiva por lo menos 4 semanas antes de la operación) y no debería reiniciarse hasta dos semanas después de la removilización completa.
- No existe consenso con respecto al posible papel de las venas varicosas y el trombo flebitis superficial en trombo embolismo venoso.

En el puerperio el riesgo incrementado de trombo embolismo debe considerarse.

El riesgo de complicaciones de eventos trombo embólicos arteriales o de accidente cerebrovascular en usuarios de ACOs se incrementa con:

- Aumento de la edad.
- Fumar (con el incremento de la edad y del hábito de fumar en abundancia el riesgo se incrementa adicionalmente, especialmente en mujeres mayores de 35 años de edad).
- Dislipoproteinemia.
- Obesidad (índice de masa corporal por encima de 30 kg/m<sup>2</sup>).
- Hipertensión.
- Migraña

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Enfermedad de válvulas cardíacas.
- Fibrilación auricular.
- Una historia familiar positiva (es decir trombosis arterial en un hermano o padre a una edad relativamente temprana). Si se sospecha una predisposición hereditaria, la mujer debería ser referida a un especialista en busca de consejo antes de decidir acerca del uso de anticonceptivos hormonales.

Los síntomas de trombosis venosa o arterial o de accidente cerebrovascular pueden incluir:

- Dolor y/o inflamación unilateral de pierna.
- Súbito dolor severo en el pecho, sin importar si irradia o no al brazo izquierdo.
- Súbita pérdida de aliento.
- Cualquier dolor de cabeza inusual, severo, prolongado.
- Súbita pérdida de visión, parcial o completa.
- Diplopía.
- Habla enredada o afasia.
- Vértigo.
- Colapso con o sin convulsión focalizada.
- Debilidad o entumecimiento muy marcado súbitamente afectando una parte o un lado del cuerpo.
- Anormalidades motoras.
- Abdomen agudo.

Otras condiciones médicas que ya se han relacionado con trastornos circulatorios incluyen diabetes mellitus, lupus eritematoso sistémico, síndrome urémico hemolítico, enfermedad crónica inflamatoria del intestino (por ejemplo, enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa) y anemia falciforme.

Un incremento en la frecuencia o severidad de la migraña (la cual puede ser prodrómica de una condición cerebrovascular) durante el uso de anticonceptivos orales debe llevar a considerar la discontinuación inmediata de anticonceptivos orales.

La existencia de un factor de riesgo grave o varios factores de riesgo para la enfermedad venosa o arterial también puede ser una contraindicación. Se puede considerar la posibilidad de tratamiento anticoagulante. En caso de síntomas que sugieran trombosis, se recomendará a las mujeres que usan anticonceptivos orales que se comuniquen con su médico. En caso de sospecha de trombosis, se debe suspender la anticoncepción oral. Debido al potencial teratogénico de los

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



anticoagulantes con derivados cumarínicos, debe iniciarse otro método anticonceptivo adecuado.

## 2. Tumores

### - Cáncer cervical

En algunos estudios epidemiológicos un riesgo incrementado de cáncer cervical se reportó en usuarios de largo plazo de ACOs (>5 años), pero aún no es claro en qué extensión este hallazgo puede estar influenciado por el impacto del comportamiento sexual y otros factores, tales como el virus del papiloma humano (VPH).

### - Cáncer de seno

Un meta análisis de 54 estudios epidemiológicos mostró que las mujeres que utilizan anticonceptivos orales combinados tienen un riesgo relativo ligeramente incrementado (RR = 1.24) de diagnóstico de cáncer de seno. Este riesgo incrementado disminuyó gradualmente durante los 10 años después de detener el uso de ACO. Puesto que el cáncer de seno es una condición rara en mujeres por debajo de 40 años de edad, el incremento en el número de casos diagnosticados de cáncer de seno en usuarios actuales y previos de ACOs es pequeño en comparación con el riesgo de cáncer de seno durante toda su vida.

Estos estudios no presentan evidencias de una relación causal. El patrón observado de un riesgo incrementado puede ser causado por un diagnóstico temprano de cáncer de seno en usuarios de ACO, los efectos biológicos de ACOs o una combinación de ambos.

Los casos diagnosticados de cáncer de seno en usuarias de anticonceptivos orales tienen una tendencia a ser clínicamente menos avanzados, en comparación con los casos diagnosticados de cáncer de seno en no usuarias.

### - Tumores de hígado

Tumores del hígado, benignos y malignos, se reportaron en usuarios de ACOs. Estos tumores han llevado, en casos aislados, a hemorragia intraabdominal con peligro para la vida. Un tumor hepático debe tomarse en consideración como un diagnóstico diferencial cuando ocurre dolor severo en el abdomen superior, si existe hepatomegalia, o si hay signos de hemorragia intraabdominal en mujeres que toman ACOs.

## 3. Otras condiciones

- Mujeres con hipertrigliceridemia, o historia familiar del mismo, pueden estar en riesgo incrementado de pancreatitis cuando toman ACOs. Mujeres con hiperlipidemia deberían monitorearse cuidadosamente si escogen utilizar ACOs.

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- En el caso de insuficiencia aguda o crónica de la función hepática, debería detenerse el uso de Microfemin® tabletas recubiertas, hasta que los exámenes de la función hepática retornen a la normalidad.
- Aun cuando se han informado incrementos ligeros en la presión sanguínea en muchas mujeres que toman ACOs, son raros los incrementos clínicamente importantes en la presión sanguínea. Si se desarrolla hipertensión clínica persistente durante el uso de ACOs, debería discontinuarse la toma y tratarse la hipertensión. El uso de ACOs puede asumirse nuevamente, si es apropiado, cuando se alcancen valores de tensión normal con la terapia antihipertensiva.
- En mujeres con angioedema hereditario, los estrógenos exógenos pueden inducir o exacerbar los síntomas de angioedema.
- Se ha reportado que pueden ocurrir las siguientes condiciones, o empeorar tanto durante el embarazo como durante el uso de ACOs, pero la evidencia de una relación no es concluyente: ictericia y/o prurito en conexión con colestasis; desarrollo de cálculos; porfiria; lupus eritematoso sistémico; síndrome hemolítico urémico; Corea de Sydenham; herpes gestacional; pérdida de la audición debida a otosclerosis.
- Los ACOs pueden tener influencia sobre la resistencia a la insulina periférica y tolerancia de glucosa, no hay evidencia de la necesidad de alterar el régimen terapéutico en diabéticos que usan AOC de dosis bajas (que contienen menos de 0.05 mg de etinilestradiol). Por lo tanto, las mujeres diabéticas deberían monitorearse de cerca durante el uso de ACOs.
- La enfermedad de Crohn y la colitis ulcerativa se han asociado con el uso de anticonceptivos orales combinados.
- Puede ocurrir cloasma, particularmente en mujeres con historia médica de cloasma gravídico. Mujeres con una tendencia a cloasma deberían evitar la exposición a la luz solar o a la radiación ultravioleta mientras toman ACOs.
- Las mujeres que se deprimen severamente durante el uso de ACOs deberían discontinuar su uso y se les debería aconsejar utilizar un método anticonceptivo alternativo mientras tratan de determinar si los síntomas son debidos a la preparación de ACO. Mujeres que han sufrido previamente de episodios de depresión mayor deberían monitorearse cuidadosamente y detener el uso de ACOs si los síntomas de depresión vuelven a aparecer.

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





- No tomar concomitantemente medicamentos o hierbas medicinales que sean inductores enzimáticos del citocromo P450 3A4 (CYP3A4), debido a que pueden disminuir los niveles sanguíneos de levonorgestrel y etinilestradiol, pudiendo reducir la eficacia anticonceptiva del mismo.

-Los medicamentos inductores enzimáticos del citocromo P450 3A4 (CYP3A4), que pueden disminuir los niveles sanguíneos de levonorgestrel y etinilestradiol, pudiendo reducir la eficacia anticonceptiva del mismo.

-Los niveles elevados de enzimas CYP3A4 pueden persistir hasta por 4 semanas después de la interrupción del medicamento inductor enzimático.

- Las mujeres que buscan la anticoncepción de emergencia que han utilizado inductores enzimáticos del citocromo P450 3A4 (CYP3A4) dentro de las últimas 4 semanas, deben:

- Utilizar preferentemente una emergencia anticonceptiva no hormonal, como un dispositivo intrauterino de cobre.
- Si esto no es una opción, se debe usar el doble de la dosis usual de levonorgestrel de 1,5 miligramos a 3 miligramos (es decir, 2 paquetes) para estas mujeres.

-La exposición durante el embarazo para algunos de los medicamentos inductores enzimáticos se ha asociado con un mayor riesgo de defectos de nacimiento

- Las preparaciones herbales que contienen hierba de St John (*Hypericum perforatum*) no deberían utilizarse mientras se toma Microfemin® tabletas recubiertas, debido al riesgo de concentraciones plasmáticas disminuidas y efectos clínicos reducidos de Microfemin®.

#### Eficacia reducida

La eficacia de los anticonceptivos orales puede reducirse en el caso de tabletas olvidadas o vómito / diarrea o el uso concomitante de otro medicamento.

#### Control del ciclo reducido

Con todos los anticonceptivos orales combinados, puede ocurrir sangrado irregular (manchado o sangrado intermenstrual), especialmente durante los primeros meses. Por lo tanto, la evaluación de cualquier sangrado irregular debería considerarse después de un periodo de adaptación de aproximadamente 3 ciclos.

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Si las irregularidades de sangrado ocurren después de ciclos previamente regulares, entonces causas no hormonales deberían considerarse, y se indican medidas diagnósticas adecuadas para descartar cáncer o embarazo.

Ocasionalmente el sangrado por privación durante el intervalo libre de tabletas puede no ocurrir para nada. Si las tabletas se tomaron de acuerdo a las instrucciones descritas en la Sección 4.2, es poco probable que la mujer esté embarazada. Sin embargo, si las tabletas no se tomaron de acuerdo a las instrucciones antes del primer sangrado por privación ausente, o si dos sangrados por privación están atrasados, debería descartarse el embarazo antes de continuar el uso de ACOs.

### Elevaciones ALT

Durante los ensayos clínicos con pacientes tratados por infecciones por el virus de la hepatitis C (VHC) con medicamentos que contienen ombitasvir / paritaprevir / ritonavir y dasabuvir con o sin ribavirina, las elevaciones de transaminasas (ALT) superiores a 5 veces el límite superior de lo normal (ULN) se produjeron significativamente más frecuente en mujeres que usan medicamentos que contienen etinilestradiol, como los anticonceptivos hormonales combinados (CHC).

Este medicamento contiene lactosa monohidrato. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia total de lactasa o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento. Este medicamento contiene sacarosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa, mala absorción de glucosa-galactosa o insuficiencia de sacarosa-isomaltosa no deben tomar este medicamento.

### Nuevas Reacciones adversas

Los siguientes efectos adversos han sido reportados durante el tratamiento anticonceptivo:

Para efectos adversos serios, como tromboembolismo arterial o venoso, tumores cervicales, seno y tumores de hígado malignos.

Clase de órganos del sistema	Eventos adversos comunes (~ 1/100 a < 1/10)	Poco comunes (~ 1/1,000 a < 1/100)	Raros (:::1/10,000 a < 1/1,000)	Muy raros (<1/10,000)	Desconocidos (Frecuencia no puede ser estimada desde la fecha disponible)

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Alteración de peso (incremento o reducción) Retención de fluidos/edema				
Neoplasmas benignos, malignos o no especificados (que incluye quistes y pólipos)				Tumores benignos hepáticos (ejemplo, hiperplasia nodular focal, Adenoma hepático), Carcinoma hepatocelular	
Trastornos del sistema inmune			Hipersensibilidad, Reacciones anafilácticas con casos muy raros de urticaria, angioedema, desordenes respiratorios y circulatorios severos	Exacerbación de lupus eritematoso disseminado	
Trastornos del metabolismo y la nutrición		Apetito alterado (incremento o reducción)	Intolerancia a la Glucosa	Exacerbación de porfiria	
Trastornos psiquiátricos	Cambios en la libido Cambios de humor incluido depresión				
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza Nerviosismo Mareo	Migraña		Corea exacerbada	
Trastornos oculares			Irritación ocular al utilizar lentes de contacto	Neuritis óptica, Trombosis retinal vascular	

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos vasculares		Hipertensión	Trombo embolismo venoso Trastornos trombo embólicos arteriales	Venas vancosas agravados	
Trastornos gastrointestinales	Nausea Vómito Dolor abdominal	Diarrea Calambres abdominales Hinchazón		Colitis isquémica	Enfermedad Intestinal inflamatoria (enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa)
Trastornos del tejido subcutáneo y la piel	Acné	Rash, urticaria, Cloasma (Melasma) con riesgo de persistencia, hirsutismo,	Eritema nodoso	Eritema multiforme	
Trastornos de los senos y sistema reproductivo	Dolor en los senos, estrés, hinchazón y secreciones, Dismenorrea Períodos alterados, Ectropión alterado y secreciones vaginales, Amenorrea				
Trastornos hepatobiliares			Ictericia colestática	Pancreatitis Litiasis biliar, Colestasis	Condición hepatocelular (ejemplo hepatitis, función hepática anormal)
Trastorno renal y urinario				Síndrome urémico hemolítico	

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Investigaciones		Lípidos plasmáticos modificados, incluyendo hipertrigliceridemia		Folatos séricos reducidos	
Infecciones e Infestaciones	Vaginitis incluido candidiasis vaginal				

Los siguientes eventos adversos graves se han reportado en mujeres que utilizan ACOs:

- Trombo embolismo venoso, por ejemplo, trombosis venosa profunda, pélvica o de las piernas, y embolismo pulmonar.
- Trastornos trombo embólicos arteriales
- Cáncer cervical
- Tumores hepáticos
- Enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, porfiria, lupus eritematoso sistémico, herpes gestacional, corea de Sydenham, síndrome urémico hemolítico, ictericia colestática.

La frecuencia de diagnóstico de cáncer de mama aumenta ligeramente entre los usuarios de COC.

Como el cáncer de mama es raro en mujeres menores de 40 años, el número excesivo es pequeño en relación con el riesgo general de cáncer de mama. La causa del uso de COC es desconocida.

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

#### Nuevas interacciones

**Nota:** ¡La información de prescripción de cualquier medicamento concomitante debería siempre consultarse para identificar interacciones potenciales!

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



#### **Interacciones farmacodinámicas.**

El uso concomitante con los medicamentos que contienen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir, con o sin ribavirina puede aumentar el riesgo de elevaciones de ALT. Por lo tanto, los usuarios de Microfemin deben cambiar a un método anticonceptivo alternativo (por ejemplo, métodos anticonceptivos de progestágeno solo o métodos no hormonales) antes de comenzar la terapia con este régimen de combinación de medicamentos. Microfemin puede reiniciarse 2 semanas después de completar el tratamiento con este régimen de combinación de medicamentos.

#### **Interacciones farmacocinéticas**

- Efectos de otros medicamentos en comprimidos recubiertos de Microfemin.

Las interacciones pueden ocurrir con medicamentos inductoras de las enzimas microsomales que pueden resultar en una depuración incrementada de hormonas sexuales pueden llevar al sangrado intermenstrual y falla de la anticoncepción.

#### **Administración**

La inducción enzimática puede ser observada después de pocos días de tratamiento. La inducción enzimática máxima generalmente no se observa dentro de pocas semanas. Después del cese del tratamiento, la inducción enzimática puede ser sostenida alrededor de 4 semanas.

#### **Tratamiento corto plazo**

Mujeres en tratamiento con medicamentos inductores de enzimas hepáticas deberán usar temporalmente un método de barrera u otro método anticonceptivo adicional a el ACOs. Si estas precauciones adicionales sobrepasan el fin del empaque de Microfemin® tabletas, debería iniciarse el siguiente empaque sin interrupción

#### **Tratamiento largo plazo**

Para usuarias a largo plazo de tratamiento de estos medicamentos inductores enzimáticos, el uso de otras medidas anticonceptivas confiables, no hormonales es recomendado.

#### **Las siguientes interacciones serán reportadas en la literatura**

Sustancias que aumentan el aclaramiento de los AOC (eficacia disminuida de los AOC por inducción de enzimas) ejemplo, Barbitúricos, bosentan, carbamazepina, fenitoína, primidona, rifampicina y medicación para VIH ritonavir, nevirapina y efavirenz y posiblemente también felbamato, griseofulvina, oxcarbazepina y topiramato y productos que contiene Hierba de San Juan (Hypericum perforatum).

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**Sustancias con efectos variables sobre el aclaramiento de los AOC: cuando se coadministran con AOC, muchas combinaciones de inhibidores de la proteasa del VIH (virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)) e inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa, incluidas las combinaciones con el VHC (virus de la hepatitis C (VHC) los inhibidores pueden aumentar o disminuir las concentraciones plasmáticas de estrógeno o progestágenos. El efecto neto de estos cambios puede ser clínicamente relevante en algunos casos.**

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

**• Efectos de Microfemin® sobre otros medicamentos**

**Los anticonceptivos orales pueden afectar el metabolismo de ciertos principios activos. Por consiguiente, las concentraciones plasmáticas y tisulares pueden aumentar (por ejemplo, ciclosporina) o disminuir (por ejemplo, lamotrigina).**

**• Otras formas de interacción**

**Troleandomicina**

**La troleandomicina puede aumentar el riesgo de colestasis intrahepática durante la administración conjunta con AOC.**

**Modafinilo**

**Riesgo de reducción de la eficacia anticonceptiva durante el tratamiento y un ciclo después de la interrupción del tratamiento con modafinilo, debido a su potencial inductor de enzimas. Use anticonceptivos orales normodosados u otro método anticonceptivo.**

**Vemurafenib**

**Riesgo de reducción de las concentraciones de estrógeno y progestágeno, con el consiguiente riesgo de falta de eficacia.**

**Perampanel**

**Para dosis de perampanel mayores o iguales a 12 mg/d: riesgo de eficacia anticonceptiva reducida.**

**Preferiblemente use otro método anticonceptivo, especialmente mecánico.**

**Rufinamida**

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**Reducción moderada de las concentraciones de etinilestradiol. Preferiblemente use otro método anticonceptivo, especialmente mecánico.**

#### **Etoricoxib**

**Aumento de las concentraciones de etinilestradiol con etoricoxib.**

#### **Pruebas de laboratorio**

**El uso de esteroides anticonceptivos puede tener una influencia sobre resultados de ciertas pruebas de laboratorio, incluyendo parámetros bioquímicos para el hígado, tiroides, función renal y adrenal; en los niveles plasmáticos para proteínas de transporte, es decir la globulina de unión a corticosteroides, y fracciones de lípido / lipoproteínas; en los parámetros para metabolismo de carbohidratos y parámetros para coagulación y fibrinólisis. Los cambios usualmente permanecen dentro del rango de referen normal de laboratorio.**

### **3.1.9.7. BUSCAPINA® COMPOSITUM NF GOTAS**

Expediente : 41726  
Radicado : 20201016956  
Fecha : 29/01/2020  
Interesado : Grupo Apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora

#### **Composición:**

Cada mL contiene 2 mg de N-butilbromuro de hioscina + 100 mg de acetaminofén (paracetamol)

Forma farmacéutica: Solución

#### **Indicaciones:**

Analgésico, antiespasmódico

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:

- Contraindicaciones
- Advertencias y precauciones
- Interacciones
- Reacciones adversas
- Posología y grupo etario

Acta No. 02 de 2021 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 los siguientes puntos, para el producto de la referencia, así:

- **Contraindicaciones**
- **Advertencias y precauciones**
- **Interacciones**
- **Reacciones adversas**
- **Posología y grupo etario**

### **Contraindicaciones**

**Buscapina® Compositum NF Gotas está contraindicado en:**

- **Hipersensibilidad conocida al Butilbromuro de Hioscina o al Paracetamol, o a otros componentes del medicamento.**
- **Miastenia gravis.**
- **Estenosis mecánica en el tracto gastrointestinal.**
- **Íleo paralítico u obstructivo.**
- **Megacolon.**
- **Insuficiencia hepatoceular severa (Child - Pugh C)**
- **Taquicardia y taquiarritmia.**
- **Glaucoma de ángulo cerrado no tratado.**
- **Retención urinaria debido a una patología uretro-prostática u obstrucción en la salida de la vejiga, por ejemplo, hipertrofia prostática.**
- **Adminístrese con precaución a pacientes con insuficiencia renal o hepática**
- **Obstrucción intestinal y apendicitis**

**En caso de condiciones hereditarias raras que pueden ser incompatibles con un excipiente del producto (consulte la sección "Precauciones y Advertencias") el uso del producto está contraindicado**

### **Advertencias y precauciones**

**En caso de dolor abdominal intenso, no explicado que persista o empeore, o si ocurre junto con síntomas como fiebre, náuseas, vómitos, cambios en los movimientos intestinales, sensibilidad abdominal, disminución de la presión arterial, desmayos o sangre en las heces, deberá buscarse inmediatamente ayuda médica.**

**Para evitar una sobredosis, asegúrese de que cualquier otro medicamento tomado al mismo tiempo no contiene Paracetamol, uno de los componentes activos de Buscapina® Compositum NF Gotas. Se puede producir daño hepático si se excede la dosis recomendada de Paracetamol.**

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Adminístrese con precaución a pacientes con:

- Deficiencias de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa.
- Consumo crónico de alcohol, incluido el cese reciente del consumo de alcohol.
- Insuficiencia renal severa.
- Síndrome de Gilbert.
- Insuficiencia hepatocelular leve a moderada (Child - Pugh A/B).
- Reservas bajas de glutatión.

En tales casos, Buscapina® Compositum NF Gotas sólo debe utilizarse bajo supervisión médica y, si es necesario, reducir la dosis o los intervalos entre las administraciones individuales prolongadas.

El hemograma y las funciones renal y hepática deberán controlarse después de un uso prolongado.

El uso amplio de analgésicos, especialmente en dosis altas, puede provocar dolores de cabeza que no deben ser tratados con dosis más altas del medicamento.

Reacciones graves de hipersensibilidad aguda (por ejemplo, shock anafiláctico) se observan con poca frecuencia. Debe interrumpirse el tratamiento ante los primeros signos de una reacción de hipersensibilidad tras la administración de Buscapina® Compositum NF Gotas.

**Reacciones adversas cutáneas graves (RACG):** Se han reportado reacciones cutáneas potencialmente mortales, como Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y Necrólisis Epidérmica Tóxica (NET), con el uso de Buscapina® Compositum NF Gotas. Se debe informar a los pacientes sobre los signos y síntomas y monitoreados de cerca por reacciones cutáneas. Si ocurren síntomas o signos de SSJ y NET (p.e. erupción cutánea progresiva, a menudo con ampollas o lesiones de la mucosa), los pacientes deben interrumpir inmediatamente el tratamiento con Buscapina® Compositum NF Gotas y buscar ayuda médica.

Se recomienda precaución en pacientes con sensibilidad subyacente a la aspirina y/u otros medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs).

Puede producirse hepatotoxicidad con Paracetamol incluso a dosis terapéuticas, después de un tratamiento de corta duración y en pacientes sin disfunción hepática preexistente.

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La interrupción brusca de analgésicos después de un uso prolongado en dosis altas puede provocar síntomas de abstinencia (por ejemplo, dolor de cabeza, cansancio, nerviosismo), que normalmente se resuelven en pocos días. La reingesta de analgésicos dependerá de las indicaciones médicas y la disminución de los síntomas de abstinencia.

Buscapina® Compositum NF Gotas no debe ser tomado por más de 3 días a menos que lo indique un médico. Si el dolor persiste o empeora, si aparecen nuevos síntomas, o si el enrojecimiento o la hinchazón continúan se debe consultar al médico ya que estos pueden ser síntomas de una enfermedad grave.

Debido al potencial riesgo de complicaciones anticolinérgicas, también debe utilizarse con precaución en pacientes propensos a glaucoma de ángulo estrecho, así como en pacientes susceptibles a obstrucciones intestinales o urinarias y en los pacientes proclives a presentar una taquiarritmia.

Buscapina® Compositum NF Gotas contiene los excipientes parahidroxibenzoato de metilo y parahidroxibenzoato de propilo que pueden causar reacciones alérgicas (posiblemente retardadas).

Buscapina® Compositum NF Gotas contiene el excipiente metabisulfito sódico (E223), el cual en casos raros puede causar reacciones de hipersensibilidad severas y broncoespasmo.

1 gota contiene 6,88 mg de sorbitol, es decir 1,761 mg de sorbitol por dosis diaria máxima recomendada para niños de 8-10 años. Los pacientes con la rara condición hereditaria de intolerancia a la fructosa no deben tomar este medicamento.

**Fertilidad, Embarazo y lactancia:**

***Embarazo:***

No existen datos adecuados sobre el uso de Buscapina® Compositum NF Gotas durante el embarazo.

La larga experiencia con las sustancias de forma individual ha mostrado evidencia insuficiente de efectos adversos durante el embarazo humano.

Después del uso de Butilbromuro de Hioscina, los estudios preclínicos en ratas y conejos tampoco mostraron efectos embriotóxicos o teratogénicos.

Durante el embarazo los datos prospectivos acerca de la sobredosis de Paracetamol no mostraron un aumento en el riesgo de malformaciones. Los estudios de

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



reproducción para investigar el uso oral no mostraron signos que sugieran toxicidad para el feto. En condiciones normales de uso, el Paracetamol puede utilizarse durante el embarazo tras un cuidadoso examen de la relación riesgo- beneficio.

Durante el embarazo, el paracetamol no debe tomarse durante períodos prolongados, en dosis altas, o en combinación con otros medicamentos ya que la seguridad no ha sido confirmada en tales casos.

Por lo tanto, Buscapina® Compositum NF Gotas no se recomienda durante el embarazo.

**Lactancia:**

La seguridad del Butilbromuro de Hioscina durante la lactancia no se ha establecido aún. Sin embargo, no han sido reportados efectos adversos sobre el recién nacido. El Paracetamol pasa a la leche materna, pero no resulta probable que afecte al niño cuando se utiliza dosis terapéuticas.

Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Buscapina® Compositum NF Gotas durante la lactancia.

**Fertilidad:**

No se han llevado a cabo estudios sobre los efectos en la fertilidad humana

**Efectos sobre la habilidad para conducir y operar máquinas:**

La administración de Hioscina Butil Bromuro puede producir efectos adversos tales como confusión, visión borrosa por parálisis de la acomodación, somnolencia, entre otros, que pueden afectar la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Se debe advertir a los pacientes que no conduzcan ni utilicen máquinas si presentan estos síntomas

**Interacciones**

Es posible que dosis de Paracetamol, que en otras circunstancias serían inocuas, provoquen lesiones hepáticas, cuando se administran en conjunto con medicamentos que llevan a inducción enzimática en el hígado, como determinados hipnóticos y antiepilépticos (glutetimida, fenobarbital, fenitoína, carbamazepina, entre otros) así como la rifampicina. Lo mismo es válido para sustancias potencialmente hepatotóxicas y el abuso de alcohol.

En combinación con cloramfenicol puede prolongar la vida media de cloranfenicol, con el riesgo de mayor toxicidad.

El Paracetamol puede incrementar el riesgo de sangrado en pacientes que están

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



tomando warfarina y otros antivitaminicos K. Los pacientes que toman Paracetamol y antivitaminica K deben ser monitoreados por una apropiada coagulación y complicaciones hemorrágicas.

La administración conjunta de flucoxacilina con Paracetamol puede provocar acidosis metabólica, particularmente en pacientes que presentan factores de riesgo de agotamiento de glutatión, como sepsis, desnutrición o alcoholismo crónico.

Todavía no es posible determinar la relevancia clínica de las interacciones entre Paracetamol y warfarina, así como con los derivados de la cumarina. Por ello, la administración de Paracetamol a largo plazo, a pacientes tratados con anticoagulantes, sólo debe llevarse a cabo bajo control médico.

El uso concomitante de Paracetamol y zidovudina (AZT o retrovir) aumenta la tendencia a la reducción de leucocitos (neutropenia). Por ello, Buscapina® Compositum NF Gotas, sólo debe ser tomada en combinación con zidovudina bajo recomendación médica.

La ingesta de probenecid inhibe la unión del Paracetamol con el ácido glucurónico, lo que reduce el aclaramiento de Paracetamol aproximadamente por un factor de 2. La dosis de Paracetamol debe reducirse durante la administración concomitante con probenecid.

La colestiramina reduce la absorción de Paracetamol.

La ingesta de paracetamol puede afectar la determinación de laboratorio de ácido úrico por el ácido fosfotúngstico y de glucosa en la sangre por la glucosa oxidasa-peroxidasa.

El efecto de los fármacos anticolinérgicos, tales como antidepresivos tricíclicos, antihistamínicos, antipsicóticos, quinidina, amantadina, disopiramida y otros anticolinérgicos (por ejemplo, tiotropio, ipratropio, compuestos similares a la atropina) puede ser intensificado por Buscapina® Compositum NF Gotas.

El tratamiento concomitante con antagonistas de la dopamina como la metoclopramida puede resultar en una disminución de los efectos de ambos fármacos en el tracto gastrointestinal.

Los efectos taquicárdicos de los  $\beta$ -adrenérgicos pueden aumentarse por Buscapina® Compositum NF.

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cuando el vaciado gástrico se ralentiza, como, por ejemplo, con propantelina, la tasa de absorción de Paracetamol puede ser reducida con los resultados que se retrase el inicio de la acción. La aceleración del vaciamiento gástrico, por ejemplo, después de la administración de metoclopramida o domperidona, conduce a un aumento en la tasa de absorción de Paracetamol.

### Reacciones Adversas

Se utiliza la siguiente clasificación de frecuencia de CIOMS, cuando corresponda:

Muy frecuentes	≥10%;
Común	≥1 y <10%;
Poco frecuente	≥0.1 y <1%;
Raro	≥0.01 y <0.1%;
Muy raro	<0.01%;
Desconocido	(no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

### Desórdenes sanguíneos y del sistema linfático:

**Desconocidos:** Agranulocitosis, trombocitopenia, neutropenia, leucopenia, anemia hemolítica en particular en pacientes con deficiencia subyacente de 6-fosfato-deshidrogenasa.

### Desórdenes del sistema inmune:

**Poco frecuentes:** Reacciones cutáneas, sudoración anormal.

**Raro:** Disminución de la presión arterial incluyendo shock.

**Desconocidos:** Reacciones anafilácticas, disnea, hipersensibilidad como shock anafiláctico, angioedema.

### Desórdenes cardíacos:

**Raro:** Taquicardia.

### Desórdenes respiratorios torácicos y mediastinales:

**Desconocido:** Broncoespasmo (especialmente en pacientes con antecedentes de asma bronquial o alergia).

### Desórdenes de la piel y subcutáneos:

**Muy raros:** Eritema, urticaria, rash.

**Desconocidos:** Necrólisis epidérmica tóxica (NET), síndrome de Stevens-Johnson (SJS), pustulosis exantemática generalizada aguda, exantema fijo medicamentoso.

### Desórdenes gastrointestinales:

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**Poco frecuente:** Boca seca (inhibición de la secreción salival), diarrea, náuseas, vómitos, malestar estomacal.

**Desórdenes hepatobiliares:**

**Desconocido:** Hepatitis citolítica, que puede desencadenar falla hepática aguda.

**Desórdenes renales y urinarios:**

**Desconocido:** Retención urinaria.

**Desórdenes oculares:**

**Muy raros:** trastornos de acomodación, especialmente en pacientes con hipermetropía; Ataques agudos de glaucoma.

**Sobredosis:**

Personas de edad avanzada, niños pequeños, pacientes con trastornos hepáticos, con consumo crónico de alcohol o desnutrición crónica, así como los pacientes con coadministración de fármacos inductores de enzimas tienen un mayor riesgo de intoxicación, incluyendo desenlaces fatales.

***Signos y Síntomas***

**Butilbromuro de Hioscina**

En el caso de sobredosis, se han observado efectos anticolinérgicos.

**Paracetamol**

Los síntomas normalmente se producen durante las primeras 24 horas, e incluyen palidez, náusea, vómitos, anorexia y dolor abdominal. A continuación, los pacientes pueden experimentar una mejoría subjetiva temporal, pero el dolor abdominal leve indica que el daño hepático persiste.

La sobredosis con Paracetamol puede causar citólisis hepática que puede desencadenar insuficiencia hepatocelular, sangrado gastrointestinal, acidosis metabólica, encefalopatía, coagulación intravascular diseminada, coma y muerte.

El aumento de los niveles de transaminasas hepáticas, lactato deshidrogenasa y bilirrubina con una reducción en los niveles de protrombina puede aparecer de 12 a 48 horas después de sobredosis aguda.

También puede conducir a pancreatitis, insuficiencia renal aguda y pancitopenia.

***Tratamiento***

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



### **Butilbromuro de Hioscina**

Si es necesario, se deben administrar medicamentos parasimpaticomiméticos. Se debe buscar con urgencia una valoración oftalmológica en casos de glaucoma.

Las complicaciones cardiovasculares deben ser tratadas de acuerdo con los principios terapéuticos habituales. En caso de parálisis respiratoria debe ser considerada la intubación y la respiración artificial. La cateterización puede ser necesaria para la retención urinaria. Además, las medidas apropiadas de soporte deben utilizarse cuando sea necesario.

### **Paracetamol**

Cuando se sospecha de intoxicación por Paracetamol, se indica la administración intravenosa de donantes grupo SH como la N-acetilcisteína en las primeras 10 horas después de la ingestión; aunque el N-acetilcisteína es más eficaz, si se inicia dentro de ese plazo, todavía puede ofrecer algún grado de protección. Si se administra hasta 48 horas después de la ingestión, toma más tiempo. La concentración plasmática de Paracetamol puede disminuir por diálisis.

Las determinaciones de la concentración plasmática de Paracetamol son recomendables. Otras medidas dependerán de la gravedad, la naturaleza y el curso de los síntomas clínicos de la intoxicación por Paracetamol y se deben seguir los protocolos estándar de cuidados intensivos.

### **Interferencias con pruebas de laboratorio y diagnósticas:**

La ingesta de Paracetamol puede afectar la determinación de laboratorio de ácido úrico por ácido fosfotúngstico, y de glucosa en la sangre por glucosa oxidasa-peroxidasa.

### **Posología y grupo etario**

#### **Administración y posología:**

Se recomienda la siguiente dosificación:

#### ***Lactantes de 2 a 3 meses:***

2 gotas por Kg de peso corporal (10 mg de Paracetamol y 0.2 mg de Butilbromuro de Hioscina). De dos y hasta 4 veces por día.

***Niños mayores de 3 meses:*** En principio, el rango de dosis recomendada es 2-3 gotas (10-15 mg Paracetamol y 0.2-0.3 mg Butilbromuro de Hioscina) por Kg de peso corporal.





La dosis diaria total no deberá exceder 10 gotas por Kg de peso corporal, equivalentes a 50 mg de Paracetamol y el 1 mg de Butilbromuro de Hioscina por Kg de peso corporal.

Se recomienda la siguiente dosificación de acuerdo con la edad:

4-11 meses: 16 gotas hasta cuatro veces al día  
12-23 meses: 24 gotas hasta cuatro veces al día  
2-4 años: 32 gotas hasta cuatro veces al día  
5-7 años: 48 gotas hasta cuatro veces al día  
8-10 años: 64 gotas hasta cuatro veces al día

Buscapina® Compositum NF Gotas no debe tomarse durante períodos prolongados de tiempo (por más de 3 días) o en altas dosis sin receta del médico u odontólogo.

Adicionalmente la Sala considera que el producto debe ser de venta bajo prescripción.

### 3.1.9.8. **CARDIOMAX PLUS 10/10 mg TABLETAS** **CARDIOMAX PLUS 10/20 mg TABLETAS**

Expediente : 20016078 / 20016190  
Radicado : 20191222765 / 20191222770  
Fecha : 13/11/2019  
Interesado : Grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora

Composición:

- Cada tableta contiene 10 mg de Ezetimiba + 10 mg de Rosuvastatina
- Cada tableta contiene 10 mg de Ezetimiba + 20 mg de Rosuvastatina

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Tratamiento alternativo de las dislipidemias en pacientes no controlados apropiadamente con una estatina o ezetimibe administradas solas. Pacientes controlados con rosuvastatina y ezetimibe.

Contraindicaciones:

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Hipersensibilidad a los componentes del medicamento. Embarazo y lactancia. Niños menores de 16 años, insuficiencia hepática leve a moderada. Aumento inexplicable de aminotransferasas séricas, por tanto, requiere evaluación hepática. Advertencias: no se recomienda su uso concomitante con fibratos por cuanto no se ha evaluado dicha asociación, ni con otros secuestrantes como la colestieramina o colestipol, por cuanto puede disminuir su eficacia.

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:

- Contraindicaciones
- Advertencias y precauciones
- Interacciones
- Reacciones adversas
- Posología y grupo etario

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

- **Contraindicaciones**
- **Advertencias y precauciones**
- **Interacciones**
- **Reacciones adversas**
- **Posología y grupo etario**

#### **Contraindicaciones**

**En pacientes con hipersensibilidad a los principios activos (rosuvastatina, ezetimiba) o alguno de los excipientes**

**En pacientes con enfermedad hepática activa con elevaciones persistentes inexplicables de los niveles de transaminasas séricas y cualquier elevación de las transaminasas séricas que supere 3 veces el límite superior de la normalidad (LSN).**

**Durante el embarazo y la lactancia y en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos adecuados.**

**En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml / min).**

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**En pacientes con miopatía.  
En pacientes que reciben ciclosporina concomitantemente**

### **Advertencias y precauciones**

#### **Efectos musculoesqueléticos**

**En pacientes tratados con rosuvastatina se han registrado efectos sobre el músculo esquelético, por ej. mialgia, miopatía y, raramente, rhabdomiólisis con todas las dosis, especialmente con dosis superiores a 20 mg.**

**Se han comunicado casos de miopatía y rhabdomiólisis en la experiencia post-comercialización con ezetimiba. No obstante, la rhabdomiólisis se ha comunicado en muy raras ocasiones con ezetimiba en monoterapia y también en muy raras ocasiones con la adición de ezetimiba a otros fármacos con una conocida asociación con el aumento del riesgo de rhabdomiólisis. Si se sospecha la miopatía basándose en los síntomas musculares o se confirma por medio del nivel de creatina cinasa, debe interrumpirse inmediatamente el tratamiento con ezetimiba, cualquier estatina y con cualquier medicamento con asociación conocida con el aumento del riesgo de rhabdomiólisis. Deben darse instrucciones a todos los pacientes que inicien el tratamiento para que comuniquen cuanto antes cualquier dolor muscular, sensibilidad o debilidad muscular injustificada.**

#### **Efectos hepáticos**

**En ensayos controlados con pacientes que estaban recibiendo ezetimiba y una estatina conjuntamente, se observaron elevaciones consecutivas de transaminasas (= 3X LSN).**

**Se recomienda la realización de pruebas hepáticas 3 meses después de iniciado el tratamiento con rosuvastatina. Si el nivel de transaminasas séricas sobrepasa 3 veces el límite superior normal se deberá interrumpir el tratamiento con rosuvastatina o reducirse la dosis.**

**En pacientes con hipercolesterolemia secundaria provocada por hipotiroidismo o síndrome nefrótico, la enfermedad subyacente debe ser tratada antes de iniciar el tratamiento con este medicamento.**

**Debido a que se desconocen los efectos de un aumento de exposición a ezetimiba en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave, no se recomienda la administración del medicamento en estos pacientes.**

#### **Efectos renales**

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se ha observado proteinuria, detectada mediante tira reactiva y principalmente de origen tubular, en pacientes tratados con dosis altas de rosuvastatina, en particular 40 mg, en los que fue transitoria o intermitente en la mayoría de los casos. No se ha demostrado que la proteinuria sea indicativa de enfermedad renal aguda o progresiva.

#### ***Medida de la creatina cinasa***

No deben medirse los niveles de creatina cinasa (CK) después de la realización de ejercicio intenso o en presencia de una posible causa alternativa del aumento de CK que pueda influir en la interpretación de los resultados.

Si los valores iniciales de CK son significativamente elevados ( $> 5x$  LSN) se deberá realizar de nuevo el ensayo al cabo de 5-7 días para confirmar los resultados. Si el nuevo ensayo confirma los valores iniciales de CK  $> 5x$  LSN, no se deberá iniciar el tratamiento.

#### ***Ácido fusídico***

No debe coadministrarse Cardiomax Plus con formulaciones sistémicas de ácido fusídico o antes de que hayan transcurrido 7 días desde la interrupción del tratamiento con ácido fusídico. En aquellos pacientes en los que el uso de ácido fusídico es esencial, debe interrumpirse el tratamiento con estatinas durante el tiempo que dure el tratamiento con ácido fusídico. Se han notificado casos de rabdomiólisis (incluyendo algunas muertes) en pacientes que recibían ácido fusídico y estatinas de forma combinada. Debe recomendarse al paciente que pida inmediatamente consejo médico si experimenta cualquier síntoma de debilidad, dolor o sensibilidad musculares.

El tratamiento con estatinas podrá reintroducirse una vez que hayan pasado 7 días desde la última dosis de ácido fusídico.

En circunstancias excepcionales en las que el tratamiento con ácido fusídico sistémico deba prolongarse, p. ej., para el tratamiento de infecciones graves, la administración concomitante de Cardiomax Plus con ácido fusídico debe considerarse únicamente caso por caso, y bajo estrecha supervisión médica.

#### ***Antes de iniciar el tratamiento***

Al igual que otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, este medicamento debe prescribirse con precaución a pacientes con factores de predisposición a rabdomiólisis, tales como:

- insuficiencia renal
- hipotiroidismo
- historial personal o familiar de alteraciones musculares hereditarias

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- historial de toxicidad muscular previa con otro inhibidor de la HMG-CoA reductasa o fibrato
- abuso de alcohol
- edad > 70 años
- situaciones en las que pueda producirse un aumento de los niveles plasmáticos (ver sección 5.2)
- uso concomitante de fibratos

En dichos pacientes el riesgo del tratamiento debe considerarse en relación al posible beneficio del tratamiento y se recomienda la realización de una monitorización clínica. Si los valores iniciales de CK son significativamente elevados (> 5x LSN) no se deberá iniciar el tratamiento.

#### *Durante el tratamiento*

Debe pedirse a los pacientes que comuniquen inmediatamente cualquier dolor muscular, debilidad o calambres injustificados, en particular si están asociados a malestar o fiebre. Deben medirse los niveles de CK en estos pacientes. En el caso de que los niveles de CK sean notablemente elevados (> 5x LSN) o si los síntomas musculares son graves y provocan malestar diario (incluso si los niveles de CK son = 5xLSN), debe interrumpirse el tratamiento. La monitorización rutinaria de los niveles de CK en pacientes asintomáticos no está justificada.

Se han notificado casos muy raros de una miopatía necrotizante inmunomediada (MNIM) durante o después del tratamiento con estatinas, incluida la rosuvastatina. La MNIM se caracteriza clínicamente por una debilidad muscular proximal y unos niveles elevados de creatina cinasa sérica que persisten a pesar de la suspensión del tratamiento con estatinas.

En los ensayos clínicos no hubo evidencia de un aumento de los efectos musculoesqueléticos en el reducido número de pacientes tratados con rosuvastatina y tratamiento concomitante. Sin embargo, se ha observado un aumento de la incidencia de miositis y miopatía en pacientes que reciben otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa junto con derivados del ácido fibríco incluido gemfibrozilo, ciclosporina, ácido nicotínico, antifúngicos tipo azol, inhibidores de la proteasa y antibióticos macrólidos. El gemfibrozilo aumenta el riesgo de miopatía cuando se administra de forma concomitante con algunos inhibidores de la HMG-CoA reductasa. Por lo tanto, no se recomienda la combinación de Cardiomax Plus y gemfibrozilo. El beneficio de alteraciones adicionales en los niveles lipídicos por el uso concomitante de Cardiomax Plus con fibratos o niacina se debe sopesar cuidadosamente frente a los riesgos potenciales de tales combinaciones.

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No debe emplearse Cardiomax Plus en pacientes con trastornos agudos graves sugerentes de miopatía o que predispongan al desarrollo de insuficiencia renal secundaria a rhabdomiólisis (p.ej. sepsis, hipotensión, intervención quirúrgica mayor, trauma, trastornos metabólicos, endocrinos o electrolíticos graves o convulsiones no controladas).

#### Raza

Los estudios farmacocinéticos muestran un aumento de la exposición en pacientes de origen asiático en comparación con los pacientes caucásicos.

#### Inhibidores de la proteasa

Se ha observado mayor exposición sistémica a rosuvastatina en pacientes tratados concomitantemente con rosuvastatina y varios inhibidores de la proteasa en combinación con ritonavir. Se debe tener en cuenta tanto el beneficio de la reducción de los lípidos con el uso de Viazet en pacientes con VIH que reciben inhibidores de la proteasa, como la posibilidad de que aumenten las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina al iniciar y aumentar la dosis de Cardiomax Plus en pacientes tratados con inhibidores de la proteasa. No se recomienda el uso concomitante con algunos inhibidores de la proteasa a no ser que se ajuste la dosis de Cardiomax Plus.

#### Enfermedad pulmonar intersticial

Se han registrado casos excepcionales de enfermedad pulmonar intersticial con algunas estatinas, especialmente con tratamientos a largo plazo. Los principales signos que se presentan pueden incluir disnea, tos no productiva y deterioro del estado general de salud (fatiga, pérdida de peso y fiebre). Si se sospecha que un paciente ha desarrollado enfermedad pulmonar intersticial, debe interrumpirse el tratamiento con estatinas.

#### Diabetes Mellitus

Algunas evidencias sugieren que las estatinas como clase, elevan la glucosa en sangre y en algunos pacientes, con alto riesgo de diabetes en un futuro, pueden producir un nivel de hiperglucemia para el cual un cuidado convencional de la diabetes es apropiado. Este riesgo, sin embargo, está compensado con la reducción del riesgo vascular con las estatinas y por tanto no debería ser una razón para abandonar el tratamiento con estatinas. Los pacientes con riesgo (glucosa en ayunas de 5,6 a 6,9 mmol/l, IMC > 30kg/m<sup>2</sup>, triglicéridos elevados, hipertensión) deberían ser controlados clínicamente de acuerdo con las directrices nacionales.

En el estudio JUPITER, la frecuencia global notificada de la diabetes mellitus fue un 2,8% en rosuvastatina y un 2,3% en placebo, principalmente en pacientes con un nivel de glucosa en ayunas de 5,6 a 6,9 mmol/l.

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



#### **Fibratos**

No se ha establecido la seguridad y eficacia de ezetimiba administrada con fibratos. Si se sospecha de la presencia de coledolitiasis en un paciente tratado con Cardiomax Plus y fenofibrato, está indicado realizar estudios de la vesícula biliar y se debe interrumpir este tratamiento.

#### **Anticoagulantes**

Si Cardiomax Plus se añade a warfarina, a otro anticoagulante cumarínico o a fluindiona, el cociente internacional normalizado (CIN) debe ser vigilado adecuadamente.

#### **Población pediátrica**

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de este medicamento en niños de menores de 18 años, por lo tanto no se recomienda su uso en este grupo de edad.

#### **Enfermedad hepática y alcohol**

Este medicamento debe usarse con precaución en pacientes que ingieran cantidades excesivas de alcohol y/o presenten un historial de enfermedad hepática.

#### **Embarazo – Lactancia:**

Este medicamento está contraindicado durante el embarazo y la lactancia.

Las mujeres en edad fértil deben emplear medidas anticonceptivas adecuadas.

#### **Embarazo**

##### **Rosuvastatina:**

Debido a que el colesterol y otros productos de la biosíntesis del colesterol son esenciales para el desarrollo del feto, el riesgo potencial de la inhibición de la HMG-CoA reductasa sobrepasa las ventajas del tratamiento durante el embarazo. Los estudios en animales proporcionan una evidencia limitada de la toxicidad reproductiva. Si una paciente queda embarazada durante el tratamiento con este medicamento, deberá interrumpirse el tratamiento inmediatamente.

##### **Ezetimiba:**

No se dispone de datos clínicos sobre el uso de ezetimiba durante el embarazo.

Estudios en animales sobre el uso de ezetimiba en monoterapia, no han mostrado indicios de efectos nocivos directos o indirectos en el embarazo, el desarrollo embrionofetal, el parto o el desarrollo posnatal.

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



### Lactancia

#### Rosuvastatina:

La rosuvastatina se excreta en la leche de ratas. No existen datos respecto a la excreción en la leche humana.

#### Ezetimiba:

Los estudios en ratas han demostrado que la ezetimiba se excreta en la leche materna. No se sabe si la ezetimiba se excreta en la leche materna humana.

### Fertilidad

No hay estudios clínicos disponibles sobre los efectos de ezetimibe en la fertilidad humana. Ezetimibe no tuvo ningún efecto sobre la fertilidad en ratas machos o hembras.

## EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS

Este producto tiene un efecto nulo o insignificante sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Estudios para determinar el efecto de la rosuvastatina y / o ezetimibe sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas no han sido realizados. Sin embargo, al conducir vehículos o utilizar maquinaria, debe tenerse en cuenta que se pueden producir mareos durante el tratamiento.

### Interacciones

#### Contraindicaciones

**Ciclosporina:** durante el tratamiento concomitante con rosuvastatina y ciclosporina, los valores del AUC de rosuvastatina fueron, como media, 7 veces superiores a los observados en individuos sanos. La administración concomitante no afectó a las concentraciones plasmáticas de la ciclosporina.

Cardiomax Plus está contraindicado en pacientes tratados concomitantemente con ciclosporina.

En un estudio realizado con ocho pacientes a los que se había realizado un trasplante renal, que tenían un aclaramiento de creatinina de  $> 50$  ml/min y que tomaban una dosis estable de ciclosporina, una dosis única de 10 mg de ezetimiba aumentó 3,4 veces (intervalo de 2,3 a 7,9 veces) el AUC medio de ezetimiba total en comparación con una población control sana, que estaba recibiendo sólo ezetimiba, de otro estudio (n=17). En un estudio diferente, en un paciente trasplantado renal con insuficiencia renal grave que recibía ciclosporina y otros múltiples medicamentos, se

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





demostró una exposición 12 veces mayor a la ezetimiba total comparada con controles concurrentes que estaban recibiendo sólo ezetimiba. No se ha realizado un estudio controlado sobre el efecto de la ezetimiba coadministrada en la exposición a ciclosporina en pacientes con trasplante renal.

#### Combinaciones no recomendadas

**Inhibidores de la proteasa:** aunque se desconoce el mecanismo exacto de interacción, el uso concomitante de los inhibidores de la proteasa puede aumentar de manera importante la exposición a la rosuvastatina. Por ejemplo, en un estudio farmacocinético, la administración concomitante de 10 mg de rosuvastatina y un medicamento compuesto por la combinación de dos inhibidores de la proteasa (300 mg de atazanavir/ 100 mg de ritonavir) en individuos sanos se asoció con un aumento de aproximadamente tres y siete veces respectivamente en el AUC y la C<sub>max</sub>. Se puede considerar el uso concomitante de rosuvastatina y algunas combinaciones de inhibidores de la proteasa tras analizar detenidamente ajustes posológicos de rosuvastatina basados en el aumento esperado de la exposición a la rosuvastatina. La combinación no es adecuada para el tratamiento en primera línea. El tratamiento de combinación sólo se debe iniciar una vez establecidas las dosis correspondientes de rosuvastatina o de ambos monocomponentes.

**Inhibidores de proteínas transportadoras:** la rosuvastatina es un sustrato de ciertas proteínas transportadoras, incluyendo el transportador de captación hepática OATP1B1 y el transportador de eflujo BCRP. La administración concomitante de Cardiomax Plus con inhibidores de estas proteínas transportadoras puede provocar un aumento de las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina y aumentar el riesgo de miopatía.

**Gemfibrozilo y otros medicamentos reductores del colesterol:** la administración concomitante de rosuvastatina y gemfibrozilo duplicó la C<sub>max</sub> y el AUC de la rosuvastatina. De acuerdo con los resultados de los estudios de interacción específica no se espera ninguna interacción farmacocinética significativa con el fenofibrato, sin embargo, sí podría darse una interacción farmacodinámica.

El gemfibrozilo, fenofibrato, otros fibratos y dosis hipolipemiantes (mayores o iguales a 1g/día) de niacina (ácido nicotínico), aumentan el riesgo de miopatía cuando se administran de forma concomitante con inhibidores de la HMG-CoA reductasa, probablemente debido a que pueden provocar miopatía cuando se administran solos.

En los pacientes tratados con fenofibrato y ezetimiba, los médicos deben tener presente el riesgo de colelitiasis y colecistopatía. Si se sospecha de la presencia de colelitiasis en un paciente tratado con ezetimiba y fenofibrato, está indicado realizar estudios de la vesícula biliar y se debe interrumpir este tratamiento. La

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



administración concomitante de fenofibrato o gemfibrozilo produjo un pequeño aumento de las concentraciones totales de ezetimiba (aproximadamente 1,5 y 1,7 veces, respectivamente). No se ha estudiado la coadministración de ezetimiba y otros fibratos. Los fibratos pueden aumentar la excreción en la bilis y dar lugar a colelitiasis. En estudios en animales, la ezetimiba aumentó en algunas ocasiones el colesterol en la bilis de la vesícula biliar, pero no en todas las especies. No se puede descartar un riesgo litogénico asociado al uso terapéutico de la ezetimiba.

**Ácido fusídico:** El riesgo de miopatías, incluida la rhabdomiolisis, puede incrementarse debido a la administración concomitante de ácido fusídico sistémico con estatinas. Todavía se desconoce el mecanismo de esta interacción (si es farmacodinámica, farmacocinética o ambas). Se han notificado casos de rhabdomiolisis (incluyendo algunas muertes) en pacientes que recibían esta combinación.

Si el tratamiento con ácido fusídico sistémico es necesario, debe interrumpirse el tratamiento con rosuvastatina durante el tiempo que dure el tratamiento con ácido fusídico.

#### Otras interacciones

**Antiácidos:** la administración concomitante de rosuvastatina con una suspensión antiácida a base de hidróxido de aluminio y magnesio, originó una disminución de la concentración plasmática de la rosuvastatina de 50% aproximadamente. Este efecto se vio mitigado cuando se administró el antiácido 2 horas después de la administración de rosuvastatina. No se ha establecido la importancia clínica de esta interacción.

La administración concomitante de antiácidos disminuyó la velocidad de absorción de la ezetimiba pero no tuvo efecto en la biodisponibilidad de la ezetimiba. Se considera que esta disminución de la velocidad de absorción no tiene importancia clínica.

**Eritromicina:** el uso concomitante de rosuvastatina y eritromicina originó una disminución del 20% del AUC<sub>0-t</sub> y una disminución del 30% de la C<sub>max</sub> de la rosuvastatina. Esta interacción puede estar causada por un incremento en la motilidad intestinal provocada por la eritromicina.

**Enzimas del citocromo P450:** los resultados de los estudios in vitro e in vivo muestran que la rosuvastatina no es ni un inhibidor ni un inductor de las isoenzimas del citocromo P450. Además, la rosuvastatina es un sustrato con poca afinidad para estas isoenzimas. Por lo tanto, no se esperan interacciones medicamentosas debidas al metabolismo mediado por el citocromo P450. No se han observado interacciones

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



clínicamente importantes entre la rosuvastatina y el fluconazol (un inhibidor CYP2C9 y CYP3A4) ni el ketoconazol (un inhibidor de CYP2A6 y CYP3A4).

En los estudios preclínicos, se ha comprobado que la ezetimiba no es inductor de enzimas del citocromo P450 metabolizantes medicamentosas. No se han observado interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas entre la ezetimiba y fármacos que, según se sabe, metabolizan los citocromos P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 y 3A4 o N-acetiltransferasa.

**Antagonistas de la vitamina K:** como con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, el inicio del tratamiento o la escalada de la dosis con rosuvastatina en pacientes tratados de forma concomitante con antagonistas de la vitamina K (p.ej. warfarina u otros anticoagulantes cumarínicos) puede dar lugar a incrementos del Índice Normalizado Internacional (INR). La interrupción del tratamiento o la disminución de la dosis de rosuvastatina pueden resultar en una disminución del INR. En tales casos, es recomendable llevar a cabo una monitorización adecuada del INR.

En un estudio en doce adultos varones sanos, la administración concomitante de ezetimiba (10 mg una vez al día) no tuvo un efecto significativo sobre la biodisponibilidad de la warfarina ni sobre el tiempo de protrombina. Sin embargo, ha habido informes después de la comercialización de aumentos del cociente internacional normalizado (INR) en pacientes que tomaban ezetimiba con warfarina o fluindiona. Si Cardiomax Plus se añade a la warfarina, a otro anticoagulante cumarínico o a la fluindiona, el INR debe ser vigilado apropiadamente.

**Anticonceptivos orales/terapia hormonal sustitutiva (THS):** la administración conjunta de rosuvastatina y un anticonceptivo oral originó un incremento del AUC de etinilestradiol y norgestrel del 26% y 34%, respectivamente. Deben tenerse en cuenta estos aumentos de los niveles plasmáticos a la hora de establecer la dosis del anticonceptivo oral. No hay datos farmacocinéticos disponibles de pacientes con tratamiento concomitante de rosuvastatina y THS y, por lo tanto, no se puede descartar un efecto similar. Sin embargo, durante los ensayos clínicos, esta combinación fue empleada ampliamente por mujeres y fue bien tolerada.

En estudios clínicos de interacción, la ezetimiba no tuvo efecto en la farmacocinética de los anticonceptivos orales (etinilestradiol y levonorgestrel).

**Colestiramina:** la administración concomitante de colestiramina disminuyó el área bajo la curva (AUC) media de la ezetimiba total (ezetimiba + ezetimiba glucurónido) en aproximadamente un 55%. La reducción adicional de los niveles de C-LDL que se consigue al añadir ezetimiba al tratamiento con colestiramina puede verse disminuida como consecuencia de esta interacción.

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**Estatinas:** No se observaron interacciones farmacocinéticas significativas cuando la ezetimiba se coadministró con atorvastatina, simvastatina, pravastatina, lovastatina, fluvastatina o rosuvastatina.

**Otros medicamentos:** Basados en datos de estudios específicos de interacción no se esperan interacciones clínicamente relevantes entre la rosuvastatina y la digoxina.

En estudios de interacción clínica, la ezetimiba no tuvo efecto en la farmacocinética de dapsona, dextrometorfano, digoxina, glipizida, tolbutamida o midazolam durante la coadministración. La cimetidina, coadministrada con ezetimiba, no tuvo efecto en la biodisponibilidad de la ezetimiba.

**Interacciones que precisan ajustes posológicos de la rosuvastatina**

Cuando sea necesario administrar rosuvastatina conjuntamente con otros medicamentos conocidos por aumentar la exposición a la rosuvastatina, debe ajustarse la dosis. Empezar con una dosis de 5 mg de rosuvastatina una vez al día si el aumento esperado de la exposición (AUC) es de aproximadamente el doble o más. La dosis máxima diaria de rosuvastatina se ajustará de modo que no sea probable que la exposición prevista a la rosuvastatina sea mayor que la de una dosis diaria de 40 mg de rosuvastatina tomada sin medicamentos que interaccionen, por ejemplo, una dosis de 20 mg de rosuvastatina con gemfibrozilo (aumento de 1,9 veces) y una dosis de 10 mg de rosuvastatina en combinación con atazanavir/ritonavir (aumento de 3,1 veces).

Efecto de la co-administración de medicamentos sobre la exposición a rosuvastatina (AUC; en orden decreciente de magnitud) de acuerdo a ensayos clínicos publicados:

Régimen de dosis de medicamentos con interacción	Régimen de dosis de rosuvastatina	Cambio en la AUC de rosuvastatina*
Ciclosporina 75 mg BID a 200 mg, 6 meses	10 mg OD, 10 días	7,1 veces ↑
Regorafenib 160 mg, OD, 14 días	5 mg de una sola dosis	3,8 veces ↑
Atazanavir 300 mg / ritonavir 100 mg OD, 8 días	10 mg, dosis única	↑ 3,1 veces
Simeprevir 150 mg OD, 7 días	10 mg, dosis única	2,8 veces ↑
Velpatasvir 100 mg OD	10 mg, dosis única	2,7 veces ↑

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Ombitasvir 25 mg / paritaprevir 150 mg /	5 mg, dosis única	2,6 veces ↑
Ritonavir 100 mg OD / dasabuvir 400 mg BID, 14 días		
Grazoprevir 200 mg / elbasvir 50 mg OD, 11 días	10 mg, dosis única	2,3 veces ↑
Glecaprevir 400 mg / pibrentasvir 120 mg OD, 7 días	5 mg OD, 7 días	2,2 veces ↑
Lopinavir 400 mg / ritonavir 100 mg BID, 17 días	20 mg OD, 7 días	2,1 veces ↑
Clopidogrel 300 mg de carga, seguido de 75 mg a las 24 horas	20 mg, dosis única	2 veces ↑
Gemfibrozil 600 mg BID, 7 días	80 mg, dosis única	1,9 veces ↑
Eltrombopag 75 mg OD, 5 días	10 mg, dosis única	1,6 veces ↑
Darunavir 600 mg / ritonavir 100 mg BID, 7 días	10 mg OD, 7 días	1,5 veces ↑
Tipranavir 500 mg / ritonavir 200 BID mg, 11 días	10 mg, dosis única	1,4 veces ↑
Dronedarona 400 mg BID	No disponible	1,4 veces ↑
Itraconazol 200 mg OD, 5 días	10 mg, dosis única	1,4 veces ↑ **
Fosamprenavir 700 mg / ritonavir 100 mg BID, 8 días	10 mg, dosis única	↔
Aleglitazar 0,3 mg, 7 días	40 mg, 7 días	↔
Silimarina 140 mg TID, 5 días	10 mg, dosis única	↔
Fenofibrato 67 mg TID, 7 días	10 mg, 7 días	↔
Rifampicina 450 mg OD, 7 días	20 mg, dosis única	↔
Ketoconazol 200 mg BID, 7 días	80 mg, dosis única	↔
Fluconazol 200 mg OD, 11 días	80 mg, dosis única	↔
Eritromicina 500 mg QID, 7 días	80 mg, dosis única	20% ↓

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Baicalina 50 mg TID, 14 días	20 mg, dosis única	47% ↓
------------------------------	--------------------	-------

\* Datos dados como cambio de x veces representan una relación simple entre la co-administración y rosuvastatina solos. Datos expresados en % de variación representan el % de diferencia relativa a la rosuvastatina sola.

Aumento se indica como “↑” no cambio como “↔” disminución como “↓”

\*\* Varios estudios de interacción se han realizado en diferentes dosis de rosuvastatina, la tabla muestra la relación más significativa

OD = una vez al día; BID = dos veces al día; TID = tres veces al día; Qid = cuatro veces al día

La combinación no es adecuada como terapia inicial. El inicio del tratamiento o el ajuste de la dosis, si es necesario, solo se debe hacer con los monocomponentes y, después de configurar las dosis apropiadas, es posible cambiar a la combinación de dosis fija.

### Reacciones Adversas

Se ordenan las frecuencias estimadas para reacciones adversas de acuerdo con el siguiente criterio: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100, < 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000, < 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000, < 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ), frecuencia no conocida (no pueden estimarse a partir de los datos disponibles).

#### Frecuentes:

Diabetes mellitus, cefaleas, mareos, estreñimiento, náuseas, dolor abdominal, diarrea, flatulencia, mialgia, astenia, fatiga, niveles aumentados de ALT y/o AST.

#### Poco frecuentes:

Disminución del apetito, parestesia, sofocos, hipertensión, tos, dispepsia, reflujo gastroesofágico, náuseas, sequedad de boca, gastritis, prurito, exantema, urticaria, artralgia, debilidad muscular, espasmos musculares, dolor en: el cuello, de espalda, en las extremidades, en el pecho, dolor, astenia, edema periférico, niveles aumentados de ALT y/o AST, aumento de la CPK en sangre, aumento de la gammaglutamiltransferasa, pruebas de la función hepática anormales.

#### Raras:

Trombocitopenia, reacciones de hipersensibilidad incluyendo angioedema, pancreatitis, aumento de las transaminasa hepáticas, miopatía (incluida miositis), rabdomiólisis.

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**Muy raras:**

Polineuropatía, pérdida de memoria, ictericia, hepatitis, artralgia, hematuria, ginecomastia.

**Frecuencia no conocida:**

Trombocitopenia, Hipersensibilidad (incluyendo erupción cutánea, urticaria, anafilaxia y angioedema), depresión, neuropatía periférica, alteraciones del sueño incluyendo insomnio y pesadillas, mareos, parestesia, tos, disnea, diarrea, pancreatitis, estreñimiento, hepatitis, colelitiasis, colecistitis, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, miopatía necrotizante inmunomediada, alteraciones en los tendones a veces agravadas por rotura, artralgia, mialgia, miopatía/rabdomiólisis, edema, astenia.

Como con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, la incidencia de reacciones adversas al medicamento tiende a ser dependiente de la dosis.

***Efectos renales:*** se ha observado proteinuria, detectada mediante tira reactiva y principalmente de origen tubular, en pacientes tratados con rosuvastatina. Se observaron cambios en la proteinuria desde nada o trazas hasta un resultado ++ o superior en <1% de los pacientes en algún momento del tratamiento con 10 y 20 mg y aproximadamente en el 3% de los pacientes tratados con 40 mg. Con la dosis de 20 mg se observó un pequeño incremento en el cambio desde nada o trazas a +. En la mayoría de los casos, la proteinuria disminuye o desaparece de forma espontánea al continuar con el tratamiento. Hasta la fecha, en el análisis de los datos de los ensayos clínicos y de la experiencia posterior a la comercialización no se ha identificado una asociación causal entre la proteinuria y la nefropatía aguda o progresiva.

Se ha observado hematuria en pacientes tratados con rosuvastatina y los datos clínicos muestran que la frecuencia de aparición es baja.

***Efectos sobre el músculo esquelético:*** se han registrado efectos sobre el músculo esquelético, por ej. mialgia, miopatía (incluyendo miositis) y, muy raramente, rabdomiólisis con o sin fallo renal agudo con todas las dosis, en pacientes tratados con todas las dosis de rosuvastatina y especialmente con dosis superiores a 20 mg.

Se ha observado un incremento dosis-dependiente de los niveles de CK en pacientes tratados con rosuvastatina, siendo la mayoría de los casos leves, asintomáticos y transitorios. Si los niveles de CK son elevados (>5xLSN), se deberá interrumpir el tratamiento.

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**Efectos hepáticos:** como con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, se ha observado un incremento dependiente de la dosis de las transaminasas en un reducido número de pacientes tratados con rosuvastatina; la mayoría de los casos fueron leves, asintomáticos y transitorios.

**Las siguientes reacciones adversas han sido registradas con algunas estatinas:**

- Disfunción sexual.
- Casos excepcionales de enfermedad pulmonar intersticial, especialmente en tratamientos a largo plazo.

La frecuencia de notificaciones de rabdomiólisis, acontecimientos renales graves y acontecimientos hepáticos graves (que consisten principalmente en el aumento de las transaminasas hepáticas) es mayor con la dosis de 40 mg de rosuvastatina.

### Posología y grupo etario

#### Posología

El paciente debe mantener una dieta baja en grasas adecuada y debe seguir en esta dieta durante el tratamiento con este medicamento.

El tratamiento de combinación sólo se debe iniciar una vez establecidas las dosis correspondientes de rosuvastatina o de ambos monocomponentes.

El tratamiento debe individualizarse según los objetivos de niveles de lípidos, el objetivo recomendado del tratamiento y la respuesta del paciente. La dosis también debe tener en cuenta el riesgo potencial de reacciones adversas (ver más adelante).

Si es necesario, se puede realizar un ajuste de dosis después de 4 semanas de tratamiento.

La dosis diaria recomendada es de una cápsula con o sin comida.

Este medicamento no es adecuado para el tratamiento en primera línea.

Cardiomax Plus 10 mg/10 mg cápsulas duras no es adecuado para el tratamiento de pacientes que requieran una dosis de 20 mg de rosuvastatina.

La administración de este medicamento debe producirse  $\geq 2$  horas antes ó  $\geq 4$  horas después de la administración de un secuestrante de ácidos biliares.

### Población pediátrica

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





**No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Cardiomax Plus en niños menores de 18 años.**

#### **Uso en ancianos**

**En pacientes mayores de 70 años, se recomienda una dosis de inicio de 5 mg de rosuvastatina. La combinación no es adecuada para el tratamiento en primera línea. El tratamiento de combinación sólo se debe iniciar una vez establecidas las dosis correspondientes de rosuvastatina o de ambos monocomponentes.**

#### **Uso en pacientes con insuficiencia renal**

**No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada.**

**En pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatina <60 ml/min) la dosis de inicio recomendada de rosuvastatina es de 5 mg. La combinación de dosis fija no es adecuada para el tratamiento en primera línea. El tratamiento de combinación sólo se debe iniciar una vez establecidas las dosis correspondientes de rosuvastatina o de ambos monocomponentes.**

**En pacientes con insuficiencia renal grave el uso de rosuvastatina está contraindicado a cualquier dosis.**

#### **Uso en pacientes con insuficiencia hepática**

**No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (puntuación Child Pugh de 5 a 6). El tratamiento con Cardiomax Plus no está recomendado en pacientes con disfunción hepática moderada (puntuación de Child Pugh de 7 a 9) o grave (puntuación de Child Pugh >9).**

**Este medicamento está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática activa.**

#### **Raza**

**Se ha observado una exposición sistémica aumentada de rosuvastatina en pacientes de origen asiático. En pacientes de origen asiático, la dosis de inicio recomendada de rosuvastatina es de 5 mg. La combinación de dosis fija no es adecuada para el tratamiento en primera línea. El tratamiento de combinación sólo se debe iniciar una vez establecidas las dosis correspondientes de rosuvastatina o de ambos monocomponentes.**

#### **Polimorfismos genéticos**

**Se sabe que tipos específicos de polimorfismos genéticos pueden provocar una exposición aumentada a la rosuvastatina. En los pacientes que se sabe que presentan estos tipos de polimorfismos, se recomienda una dosis diaria menor de Cardiomax Plus.**

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



#### Uso en pacientes con factores de predisposición a la miopatía

En pacientes con factores de predisposición a la miopatía, la dosis de inicio recomendada es de 5 mg. La combinación de dosis fija no es adecuada para el tratamiento en primera línea. El tratamiento de combinación sólo se debe iniciar una vez establecidas las dosis correspondientes de rosuvastatina o de ambos monocomponentes.

#### Tratamiento concomitante

La rosuvastatina es un sustrato de varias proteínas transportadoras (por ej., OATP1B1 y BCRP). El riesgo de miopatía (incluida rabdomiólisis) es mayor cuando el medicamento se administra de forma concomitante con algunos medicamentos que aumentan la concentración plasmática de rosuvastatina debido a las interacciones con estas proteínas transportadoras (por ej., ciclosporina y determinados inhibidores de la proteasa, como combinaciones de ritonavir con atazanavir, lopinavir y/o tipranavir). Siempre que sea posible, deben considerarse una medicación alternativa, y, si fuese necesario, considerar suspender temporalmente el tratamiento con Cardiomax Plus. En aquellas situaciones en las que sea inevitable la administración conjunta de estos medicamentos con Cardiomax Plus, se debe analizar detenidamente el beneficio y el riesgo del tratamiento concomitante y los ajustes posológicos de Cardiomax Plus.

#### Forma de administración

Vía oral.

Este medicamento debe tomarse una vez al día a la misma hora del día con o sin alimentos.

Trague cada tableta entera con agua.

#### 3.1.9.9. FERFORT®

Expediente : 20156347  
Radicado : 20181263515  
Fecha CR : 15/09/2020  
Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química

#### Composición:

Cada cápsula dura contiene 100 mg de Hierro Polimaltosado equivalente a Hierro (III) + 1 mg de Ácido Fólico pellets al 5,0% equivalente a Ácido Fólico.

Forma farmacéutica: Capsula dura

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora ratificar la norma farmacológica y conceptual sobre la información farmacológica para el producto de la referencia.

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

#### **INDICACIONES**

**Aporte de hierro y ácido fólico en el embarazo cuando sea requerido según el criterio médico.**

#### **CONTRAINDICACIONES**

**Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes. Enfermedad diverticular intestinal o cualquier Obstrucción intestinal. Sobrecarga de hierro (ej. hemocromatosis, hemosiderosis). Transfusiones sanguíneas repetidas. Administración parenteral de hierro. Úlcera gástrica o duodenal. Anastomosis gastrointestinal. Anemia perniciosa.**

#### **DOSIFICACIÓN Y GRUPO ETARIO**

**Dosificación:** La pauta de administración de hierro polimaltosado 100 mg + ácido fólico 1 mg oral, consiste en el consumo de una cápsula diaria durante o después de las comidas, según prescripción médica, con abundante agua (8 onzas/240 ml). En caso de estar consumiendo medicamentos que puedan interactuar con estos principios de deberá esparcir por varias horas entre estos productos (tener en cuenta el ítem de interacciones).

**Se recomienda administrar el antiácido al menos dos horas después de tomar este medicamento.**

**No se debe consumir la combinación una hora antes o dos horas después de antiácidos, huevos, productos integrales, lácteos, café o té.**

**En caso de olvido de una dosis se deberá tomar lo más pronto posible; en caso de que sea tiempo de la siguiente dosis se deberá omitir la olvidada. No se deben tomar 2 dosis en una misma toma.**

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La administración de ácido fólico se recomienda para prevención de defectos del tubo neural desde tres meses antes del embarazo planeado y durante el primer trimestre del mismo.

La administración de hierro se recomienda con base en el balance del mismo según su evaluación individualizada por parte del médico.

Grupo etario: Mujeres mayores de 12 años en estado de embarazo.

#### ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Dada su alta biodisponibilidad se recomienda no exceder del tiempo y las dosificaciones sugeridas, tanto en esquema de tratamiento como en la profilaxis. Utilizar con precaución en caso de afecciones agudas del tracto digestivo.

Las preparaciones de hierro tiñen las heces de negro, lo que puede interferir con las pruebas utilizadas para detección de sangre oculta en las heces. La prueba de guayaco ocasionalmente arroja falsos resultados positivos de sangre. Es frecuente la aparición de heces de coloración verde oscura o negras cuando se toman oralmente preparaciones con hierro. Esto es debido a la presencia de hierro no absorbido y es inofensivo.

Ante el posible riesgo de ulceraciones en la boca y decoloración de los dientes, las cápsulas no deben ser chupadas, masticadas o mantenidas en la boca, se deben pasar enteras y mantener una buena higiene bucal.

Tampoco debe ser utilizada esta asociación como tratamiento de las anemias megaloblásticas: en el caso de deficiencia de ácido fólico las dosis reducidas de este micronutriente en la asociación no son suficientes para el tratamiento; en caso de anemia perniciosa, el ácido fólico presente en Ferfort® puede enmascarar el diagnóstico al mejorar las manifestaciones hematológicas mientras que se agravan las manifestaciones neurológicas de déficit de Vitamina B<sub>12</sub>.

Es frecuente la aparición de heces de coloración verde oscura o negras cuando se toman oralmente preparaciones con hierro. Esto es debido a la presencia de hierro no absorbido y es inofensivo.

Esta asociación no debe ser utilizada para la profilaxis de las malformaciones del tubo neural en mujeres que planean quedarse embarazadas.

Mantener fuera del alcance de los niños para evitar una intoxicación aguda de hierro por sobredosis.

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



## REACCIONES ADVERSAS

La frecuencia de las reacciones adversas se define como: muy frecuente ( $\geq 1/10$ ), frecuente ( $< 1/1.000, \geq 1/100$ ) y rara ( $< 1/10000, \geq 1/1000$ ).

### Trastornos del sistema inmunológico

Raras: Reacciones alérgicas como broncoespasmos (respiración entrecortada; agitación; sensación de estrechez en el pecho y asma).

Trastornos gastrointestinales Muy frecuentes: Heces de coloración oscura.

Frecuentes: Diarrea, náuseas, dispepsia.

Poco frecuentes: Dolor abdominal, vómitos, estreñimiento, manchas en los dientes.

### Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Poco frecuentes: eritema (enrojecimiento de la piel); rash cutáneo.

Trastornos del sistema nervioso Raras: Dolor de cabeza.

## EMBARAZO Y LACTANCIA

**Embarazo:** No se han documentado problemas en humanos con el uso de ácido fólico y de hierro en las cantidades normalmente recomendadas durante el embarazo. El ácido fólico atraviesa la placenta, sin embargo, estudios controlados y adecuados en humanos no han demostrado que este ácido presente efectos adversos en el feto. Existen algunos estudios que indican que la suplementación de ácido fólico como monoterapia o en combinación con otras vitaminas, antes de la fecundación y durante el primer trimestre de embarazo, puede disminuir la incidencia de defectos en el tubo neural del feto.

**Lactancia:** El ácido fólico se distribuye en la leche materna, sin embargo, no se han documentado problemas cuando es usado en humanos en las dosis diarias recomendadas. Se desconoce si el Hierro polimaltosa se distribuye en la leche materna.

### Interacciones

**Bifosfonatos (p.ej. alendronato, risendronato):** Disminución de la absorción digestiva de bifosfonatos. Evite consumir Ferfort® con los bisfosfonatos al mismo tiempo (deje pasar al menos 30 minutos a más de 2 horas, si es posible, dependiendo del bisfosfonato).

**Fenitoína:** En los pacientes epilépticos, tratados con fenitoína, la terapia con medicamentos conteniendo ácido fólico puede aumentar el metabolismo de la

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**fenitoína, disminuyendo sus concentraciones séricas y aumentando la frecuencia de las crisis convulsivas. Se considera recomendada monitorización de las concentraciones plasmáticas del anticonvulsivo y so es necesario ajustar la dosis del antiepiléptico durante la suplementación fólica y tras su suspensión.**

**Metildopa: El sulfato de hierro disminuye la absorción, altera el metabolismo de la metildopa y puede reducir su efecto hipotensivo.**

**Penicilamina: El hierro también disminuye el efecto cuprurético de la penicilamina, probablemente por una disminución de su absorción. Por esa razón debe guardarse un espacio de 2 horas entre la administración de penicilamina y de hierro.**

**Quinolonas: El sulfato ferroso también interfiere con la absorción de las quinolonas (ciprofloxacino, norfloxacino, ofloxacino) llevando a una disminución de las concentraciones séricas y urinarias de estos antibióticos. Estos fármacos deben ser administrados con 2 horas de intervalo.**

**Tetraciclinas: Las tetraciclinas forman compuestos con hierro de difícil solubilidad, con lo cual puede observarse una disminución en la absorción de hierro, así como de las tetraciclinas. Si es necesario administrar ambos medicamentos, las tetraciclinas deberían administrarse tres horas después o dos horas antes de la administración del medicamento que contiene hierro. –**

**Tiroxina: En los pacientes con tratamiento de tiroxina pueden surgir síntomas de hipotiroidismo (el sulfato ferroso y la tiroxina forman un complejo insoluble que lleva a la disminución de la absorción de tiroxina).**

**Antiácidos: que contienen aluminio o magnesio: El uso prolongado de antiácidos que contienen aluminio o magnesio alteran el ph del intestino delgado, lo que puede disminuir la absorción del ácido fólico. Se recomienda administrar el antiácido al menos dos horas después de tomar el ácido.**

**Cloranfenicol: En los pacientes que toman cloranfenicol, la respuesta a la terapia con hierro puede ser retardada. La administración simultánea de ácido fólico y cloranfenicol en pacientes con carencia de folatos puede antagonizar la respuesta hematopoyética al ácido fólico.**

**Ácido ascórbico: El ácido ascórbico aumenta la absorción del hierro.**

**Varios alimentos y suplementos vitamínicos pueden disminuir la absorción de hierro: te, café, leche, cereales, suplementos de calcio y medicamentos que contengan bicarbonato, carbonatos, oxalatos o fosfatos.**

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



### 3.1.9.10. GLUCANTIME AMPOLLAS

Expediente : 41492  
Radicado : 20191220831  
Fecha : 08/11/2019  
Interesado : Grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora

Composición: Cada ampolla de 5 mL contiene 1.5 g Meglumina antimonioato

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Tratamiento de la leishmaniasis cutánea y mucocutánea.

Contraindicaciones:

Este medicamento está contraindicado en caso de:

- hipersensibilidad a uno de sus constituyentes,
- insuficiencia renal, cardíaca o hepática.
- neumonía
- miocarditis
- hepatitis
- nefritis.

Precauciones y advertencias:

- debido al riesgo de intolerancia al antimonio, es recomendable monitorizar el ekg, las funciones hepática y renal durante todo el tratamiento.
- este producto contiene sulfitos que pueden en un momento dado ocasionar o agravar reacciones de tipo anafiláctico.
- neumonía, miocarditis, hepatitis y nefritis.
- el tratamiento no debe ser interrumpido bruscamente sin la evaluación e indicación del médico tratante.
- la aplicación intravenosa (iv) debe realizarse lentamente. se debe utilizar una aguja fina para evitar tromboflebitis. Si aparece vómito, tos o dolor bajo el esternón, debe interrumpirse de inmediato la administración.

Antimonato meglumina puede provocar la prolongación del intervalo qt y arritmia grave. Se recomienda monitorear el trazado del ecg y se debe tener precaución al usar meglumina

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



antimonato en pacientes con factores de riesgo conocidos para la prolongación del intervalo qt, como por ejemplo:

- desequilibrio electrolítico no corregido (p. Ej., hipopotasemia, hipomagnesemia)
- síndrome de qt largo congénito.
- enfermedad cardíaca (p. Ej., infarto de miocardio, bradicardia)
- el uso concomitante de medicamentos que se sabe prolongan el intervalo qt (p. Ej., los antiarrítmicos de clase ia y iii, algunos antidepresivos tricíclicos, algunos de los macrólidos, algunos medicamentos antipsicóticos, otros los antiparasitarios).

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:

- Interacciones
- Reacciones adversas
- Posología y grupo etario

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

- **Interacciones**
- **Reacciones adversas**
- **Posología y grupo etario**

#### Interacciones

**Los medicamentos que se conoce que prolongan el intervalo QT:**

**La meglumina antimonato debe utilizarse con precaución en pacientes que reciben Medicamentos conocidos por prolongar el intervalo QT (p. ej., los antiarrítmicos de clase IA y III, algunos antidepresivos tricíclicos, algunos de los macrólidos, algunos Medicamentos antipsicóticos, otros los antiparasitarios).**

#### Reacciones Adversas

***La siguiente clasificación de frecuencia del Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (Council for International Organizations of Medical Sciences, CIOMS) se usa cuando corresponde: muy frecuente 10 %; frecuente 1 y <10 %; poco frecuente 0,1 y <1 %; rara 0,01 y < 0,1 %; muy rara <0,01 %; frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).***

#### Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración:

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





**Comunes:** La reacción febril acompañado de escalofríos o sensación de desmayo con sudoración, la tos asociada con el antimonio puede ocurrir al inicio del tratamiento

**Poco comunes:** malestar general

**Frecuencia desconocida:** edema facial; tromboflebitis cuando se administró de forma incorrecta

**Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos**

**Poco común:** Disnea

**Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo**

**Poco común:** Erupción

**Trastornos del sistema nervioso**

**Muy común:** Dolor de cabeza

**Investigaciones**

**Poco común:** Las modificaciones en las pruebas de la función hepática

**Trastornos cardíacos**

**Comunes:** Los cambios en los trazados de ECG son dependientes de la dosis y, por lo general, reversibles. En la mayoría de los casos, inversión de la onda T y prolongación del intervalo QT preceden a la aparición de

**Poco comunes:** arritmias graves.

**Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo**

**Muy comunes:** Artralgia, mialgia

**Trastornos del metabolismo y la nutrición**

**Común:** Anorexia

**Trastornos gastrointestinales**

**Comunes:** Náuseas y vómitos asociados al antimonio pueden aparecer en el inicio del tratamiento; dolor abdominal

**Frecuencia desconocida:** pancreatitis

**Trastornos renales y urinarios**

**Frecuencia desconocida:** Las modificaciones en las pruebas de función renal, insuficiencia renal aguda (véase la Sección Advertencias y precauciones)

**Desórdenes del sistema inmune**

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**Frecuencia no conocida: reacciones de hipersensibilidad (incluido shock anafiláctico e hipersensibilidad de tipo IV).**

**Posología y grupo etario**

**Posología y modo de administración**

**Inyección intramuscular de 20 mg/kg/día de Sb<sup>+5</sup> (es decir, 75 mg/kg/día de antimonio de meglumine) sin superar los 850mg, durante 20 días consecutivos para cutánea, en caso el caso de leishmaniasis mucosa, el tratamiento debe ser administrado durante 28 días consecutivos.**

**Tabla: Frecuencia, vía administración y tiempo de tratamiento**

Forma clínica	cutánea	mucocutánea
Dosis: Antimonio pentavalente Sb <sup>+5</sup>	20mg/Kg/día	20mg/Kg/día
Vía de administración	IM/IV	IM/IV
Frecuencia	Diaria	Diaria
Tiempo de tratamiento	20 días	28 días

**Si a los 45 días de terminado el tratamiento, no hay cicatrización completa, debe tomarse nuevamente examen directo y solo en caso que sea positivo, debe aplicarse de nuevo tratamiento al paciente con 20 mg/kg/día de Sb<sup>+5</sup> por otros 20 días.**

**La vía de administración de las sales antimoniales pentavalentes debe ser parenteral: intramuscular o intravenosa. Aplicada en una sola dosis.**

**El medicamento sobrante no se debe guardar para ser empleado en la dosis del día siguiente por el riesgo de contaminación.**

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La aplicación intravenosa se debe hacer por infusión, diluir la cantidad de antimonio en diez veces el volumen en Dextrosa al 5% o Solución Salina 0,9% y pasar dicha mezcla durante al menos 5 minutos, preferiblemente a través de una aguja fina para evitar el riesgo de tromboflebitis (ver sección Reacciones Adversas La infusión debe realizarse bajo la supervisión del personal de salud.

Es importante tener en cuenta que la dosis diaria debe calcularse de acuerdo con el contenido de antimonio pentavalente ( $Sb^{+5}$ ), no de la sal. Cada ampolla de 5 mL de Glucantime® contiene 1,5g de Antimoniato de Meglumina, equivalentes a 405 mg de Antimonio pentavalente.

No debe ser utilizada la vía intradérmica (intralesional) ya que puede ocasionar recidivas.

### 3.1.9.11. PEDEA 5mg/mL

Expediente : 20018408  
Radicado : 20181205263 / 20191118044 / 20201185696  
Fecha : 09/10/2020  
Interesado : Grupo Apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora

Composición:  
Cada ampolla de 2 mL contiene 10 mg de Ibuprofeno

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:  
Tratamiento del conducto arterioso persistente hemodinámicamente significativo en recién nacidos prematuros menores de 34 semanas de edad gestacional.

Contraindicaciones:

Contraindicado en neonatos con:

Infección que pueda poner la vida en peligro  
Hemorragia activa, especialmente hemorragia intracraneal o gastrointestinal  
trombocitopenia o coagulopatías insuficiencia renal significativa.  
Enfermedad cardíaca congénita en la que sea necesario la persistencia del conducto arterioso para un flujo sanguíneo pulmonar o sistémico satisfactorio (p. Ej. Atresia pulmonar, tetralogía de fallot grave, coartación aórtica grave).

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Enterocolitis necrosante conocida o sospecha de la misma hipersensibilidad al ibuprofeno o a alguno de los excipientes.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos recurso de reposición en contra de la Resolución No. 2020031891 del 24/09/2020, en el sentido de:

Revocar la Resolución 2020031891 de 24/09/2020 mediante la cuál se negó el inserto e IPP Versión ZOEP1315 V1, teniendo en cuenta que según la documentación allegada en el radicado inicial y respuesta Auto, se demuestra que el producto de referencia está indicado únicamente para el tratamiento del conducto arterioso persistente hemodinámicamente significativo en recién nacidos prematuros menores de 34 semanas de edad gestacional, cuya forma farmacéutica es inyectable y el cual corresponde a un tratamiento específico de 4 ampollas por paciente, por una sola vez, situación esta que demuestra que los conceptos emitidos por la comisión revisora, respecto a las precauciones, contraindicaciones, y advertencias de productos con principio activo de ibuprofeno, no eran aplicables al caso concreto. No es un medicamento que pueda ser administrado en altas dosis y para su administración se requiere supervisión de neonatólogo experimentado.

Por lo tanto, los llamados a Revisión de Oficio aprobados mediante los conceptos emitidos en el Acta No.19 de 2016 numeral 3.6.1 y Acta No.11 de 2017, numeral 3.12.1 según la indicación, la vía de administración y la dosis no tienen aplicabilidad en el medicamento PEDEA® 5mg/mL.

**Concepto:** La Sala Especializada de Medicamentos acoge los argumentos presentados por el interesado, y aclara que este se ajusta a los aspectos que le atañen en el llamado a revisión de oficio, acorde con la indicación del producto. Por tanto, la Sala recomienda aprobar el inserto e IPP Versión ZOEP1315 V1 para el producto de la referencia.

### 3.1.9.12. REBIF® 44 MCG/0.5ML MULTIDOSIS

Expediente : 20013593  
Radicado : 20191232008  
Fecha : 25/11/2019  
Interesado : Grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora

Composición: Cada mL de solución inyectable contiene 88 mcg de Interferon Beta - 1a

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Indicaciones: Pacientes con esclerosis múltiple en brotes. En los ensayos clínicos, esto se caracterizó por la aparición de dos o más brotes en los dos años previos.

No se ha demostrado su eficacia en aquellos pacientes que presentan esclerosis múltiple secundaria progresiva que dejan de presentar actividad de brotes.

Rebif® NF 44µg está indicado para el tratamiento de:

- Pacientes con un único episodio desmielinizante con proceso inflamatorio activo, si se han excluido los diagnósticos alternativos y si se determina que presentan un alto riesgo de desarrollar esclerosis múltiple clínicamente definida.
- Pacientes con esclerosis múltiple en brotes. En los ensayos clínicos, esto se caracterizó por la aparición de dos o más brotes en los dos años previos (ver sección 5.1). No se ha demostrado su eficacia en aquellos pacientes que presentan esclerosis múltiple secundaria progresiva que dejan de presentar actividad de brotes.

Contraindicaciones:

Inicio del tratamiento en el embarazo. Pacientes con historia de hipersensibilidad conocida al interferón beta natural o recombinante o a alguno de los excipientes. Depresión grave activa y/o ideación suicida.

Solicitud: El Grupo de Apoyo a las Sala Especializada de la Comisión Revisora, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora concepto con respecto a la posología del producto REBIF® Interferon Beta 1ª 44 mcg/0.5mL.

**CONCEPTO:** La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar:

- **Nuevas Contraindicaciones**
  - **Pacientes con historia de hipersensibilidad conocida al interferón beta natural o recombinante o a alguno de los excipientes.**
  - **Depresión grave activa y/o ideación suicida.**
- **Nuevas advertencias y precauciones**

**Advertencias y precauciones especiales de empleo**

**General**

**Se debe informar a los pacientes de las reacciones adversas más frecuentes asociadas a la administración de interferón beta, incluyendo los síntomas del**

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



síndrome pseudogripal (ver sección 4.8). Estos síntomas tienden a ser más intensos al comenzar el tratamiento, y disminuyen en frecuencia y gravedad con el tratamiento continuado.

#### **Microangiopatía Trombótica**

Se han reportado casos de microangiopatía trombótica, manifestada como púrpura trombótica trombocitopénica (TTP) o síndrome urémico hemolítico (HUS), incluyendo casos fatales. Se reportaron eventos a varios tiempos durante el tratamiento y pueden ocurrir después de varios años de tratamiento con Rebif® NF. Se recomienda el monitoreo de síntomas tempranos, como puede ser nueva aparición de hipertensión, insuficiencia renal y trombocitopenia, en tales casos, se deben realizar pruebas de laboratorio para comprobar el nivel de plaquetas y la presencia de esquistocitos en sangre, LDH en suero, así como la función renal. En caso de un diagnóstico de MAT se recomienda suspender de inmediato el tratamiento con interferón beta e iniciar el tratamiento necesario, valorando llevar a cabo el recambio plasmático.

#### **Depresión e ideación suicida**

Rebif® NF debe administrarse con precaución en pacientes que presentan trastornos depresivos previos o activos, en particular en aquellos con antecedentes de ideación suicida (ver sección 4.3). Se sabe que existe una mayor frecuencia de depresión e ideación suicida en la población con esclerosis múltiple y en asociación con el uso de interferón. Se debe aconsejar a los pacientes tratados con Rebif® NF que notifiquen inmediatamente a su médico cualquier síntoma de depresión y/o ideación suicida. Los pacientes que presenten depresión deben controlarse estrechamente durante el tratamiento con Rebif® NF y tratarse de forma adecuada. Debe considerarse la posibilidad de interrumpir el tratamiento con Rebif® NF (ver secciones 4.3 y 4.8).

#### **Trastornos convulsivos**

Rebif® NF debe administrarse con precaución en pacientes con historia previa de crisis epilépticas, en aquellos que reciben tratamiento con antiepilépticos, en especial si su epilepsia no está convenientemente controlada con antiepilépticos (ver secciones 4.5 y 4.8).

#### **Cardiopatías**

Los pacientes que presentan cardiopatías, tales como angina, insuficiencia cardíaca congestiva o arritmias, deben vigilarse estrechamente para descartar un empeoramiento de su situación clínica al inicio del tratamiento con interferón beta-1a. Los síntomas del síndrome pseudogripal asociados al tratamiento con interferón beta-1a pueden alterar a los pacientes que presenten cardiopatías.

#### **Necrosis en la zona de inyección**

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En pacientes que utilizan Rebif® NF se ha notificado necrosis en la zona de inyección (ver sección 4.8). Para minimizar el riesgo de necrosis en la zona de inyección se debe recomendar a los pacientes que:

- utilicen una técnica de inyección aséptica.
- alternen las zonas de inyección cada vez que se inyecten.

Se debe revisar periódicamente el procedimiento de auto-administración por el propio paciente, especialmente si se han producido reacciones en el lugar de inyección.

Si el paciente presenta cualquier rotura de la piel, que pueda estar asociada a hinchazón o drenaje de líquido desde la zona de inyección, se le debe recomendar que consulte a su médico antes de continuar con las inyecciones de Rebif® NF. Si los pacientes presentan múltiples lesiones, se debe suspender el tratamiento con Rebif® NF hasta que se hayan curado. Los pacientes con una única lesión pueden continuar el tratamiento, siempre que la necrosis no sea demasiado extensa.

#### Disfunción hepática

En los ensayos clínicos con Rebif® NF, fue frecuente el aumento asintomático de las transaminasas hepáticas (especialmente la alanina aminotransferasa (ALT)) y el 1-3% de los pacientes presentaron elevación de dichas transaminasas por encima de 5 veces el límite superior de la normalidad (ULN). En ausencia de síntomas clínicos, deben controlarse los niveles de ALT antes de iniciar el tratamiento, al cabo de 1, 3 y 6 meses de tratamiento y luego periódicamente. Si la ALT aumenta más de 5 veces el ULN, debe considerarse una reducción de la dosis de Rebif® NF, para volver a aumentarla gradualmente cuando se hayan normalizado los niveles enzimáticos. El tratamiento con Rebif® NF debe iniciarse con precaución en pacientes con historia de hepatopatía significativa, evidencia clínica de hepatopatía activa, abuso de alcohol o ALT sérica elevada (>2,5 veces el ULN). El tratamiento con Rebif® NF debe interrumpirse si aparece ictericia u otros síntomas clínicos de disfunción hepática (ver sección 4.8).

Rebif® NF, como los otros interferones beta, tiene cierto potencial para causar daño hepático grave, incluyendo insuficiencia hepática aguda. El mecanismo de los casos raros de disfunción hepática sintomática no se conoce. No se han identificado factores de riesgo específicos.

#### Alteraciones analíticas

El empleo de interferones puede acompañarse de alteraciones analíticas. La incidencia global de las mismas es ligeramente superior con Rebif® NF 44 que con Rebif® NF 22 microgramos. Por tanto, además de las pruebas de laboratorio

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



requeridas normalmente para controlar a los pacientes con esclerosis múltiple, tras el inicio del tratamiento con Rebif® NF y en ausencia de síntomas clínicos, se recomienda realizar un control de las enzimas hepáticas y un recuento celular, fórmula leucocitaria y determinación de plaquetas a intervalos regulares (1, 3 y 6 meses) y luego periódicamente. Estas determinaciones deben ser más frecuentes cuando se inicie el tratamiento con Rebif® NF 44 microgramos.

#### Trastornos tiroideos

Los pacientes tratados con Rebif® NF pueden presentar ocasionalmente alteraciones en la función tiroidea de nuevo diagnóstico o un empeoramiento de las ya existentes. Se recomienda practicar pruebas de función tiroidea en situación basal y, si son anormales, cada 6-12 meses tras el comienzo del tratamiento. Si las pruebas basales son normales, no es necesario repetirlas de forma sistemática, pero deben realizarse si aparecen signos clínicos de disfunción tiroidea (ver sección 4.8).

#### Insuficiencia renal o hepática grave y mielosupresión grave

Se deberá tener precaución y considerar una estrecha monitorización cuando se administre interferón beta-1a en pacientes con insuficiencia renal y hepática graves y en pacientes con mielosupresión grave. Vigilar periódicamente la función renal y la aparición de signos o síntomas de síndrome nefrótico, especialmente en pacientes con alto riesgo de enfermedad renal. En caso de aparición de síndrome nefrótico, se debe iniciar el tratamiento correspondiente y considerar la suspensión del tratamiento con interferón beta.

#### Anticuerpos neutralizantes

Pueden aparecer en el suero anticuerpos neutralizantes (NAb) frente al interferón beta-1a. La incidencia exacta de la formación de anticuerpos todavía no está clara. Los datos clínicos sugieren que, después de 24 a 48 meses de tratamiento con Rebif® NF 22 microgramos, aproximadamente el 24 % y con Rebif® NF 44 microgramos, aproximadamente el 13-14 % de los pacientes presentan anticuerpos en suero frente al interferón beta-1a, de forma persistente. La presencia de anticuerpos atenúa la respuesta farmacodinámica al interferón beta-1a (beta-2 microglobulina y neopterin). Aunque el significado clínico de la inducción de anticuerpos no se ha dilucidado totalmente, el desarrollo de anticuerpos neutralizantes se asocia a una reducción de la eficacia sobre los parámetros clínicos y de resonancia magnética. La terapia con interferón deberá ser inmediatamente reconsiderada si se observa una mala evolución clínica asociada a la presencia de anticuerpos neutralizantes persistentes. El empleo de diversos análisis para detectar los anticuerpos en suero y las diferentes definiciones de “anticuerpos positivos”, limitan la capacidad para comparar la antigenicidad entre distintos productos.

#### Otras formas de esclerosis múltiple

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





Se dispone de escasos datos de eficacia y seguridad en pacientes con esclerosis múltiple sin capacidad ambulatoria. Rebif® NF no ha sido investigado aún en pacientes con esclerosis múltiple primaria progresiva y no se debe utilizar en estos pacientes.

#### **Alcohol bencílico**

Este medicamento contiene 2,5 mg de alcohol bencílico por dosis de 0,5 mL. No se debe administrar a bebés prematuros o neonatos. Puede producir reacciones tóxicas y reacciones anafilactoides en bebés y niños de hasta 3 años de edad.

#### **Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### **Embarazo**

Una gran cantidad de datos (más de 1.000 resultados de embarazo) de los registros y la experiencia posterior a la comercialización indica que no hay un incremento del riesgo de anomalías congénitas importantes después de la exposición a interferón beta previa a la concepción o a la exposición durante el primer trimestre del embarazo. Sin embargo, la duración de la exposición durante el primer trimestre es incierta, porque los datos se recopilaron cuando el uso de interferón beta estaba contraindicado durante el embarazo, y el tratamiento probablemente se interrumpió cuando se detectó y/o confirmó el embarazo. La experiencia con la exposición durante el segundo y tercer trimestre es muy limitada.

Según los datos en animales (ver sección 5.3), existe un riesgo posiblemente mayor de aborto espontáneo. El riesgo de abortos espontáneos en mujeres embarazadas expuestas al interferón beta no puede evaluarse adecuadamente en función de los datos disponibles actualmente, pero los datos no sugieren un aumento del riesgo hasta el momento. Si es clínicamente necesario, se puede considerar el uso de Rebif durante el embarazo.

##### **Lactancia**

Información limitada disponible sobre la transferencia de interferón beta-1a a la leche materna, junto con las características químicas / fisiológicas del interferón beta, sugieren que los niveles de interferón beta-1a excretados en la leche humana son insignificantes. No se anticipan efectos nocivos en el recién nacido / lactante amamantado. Rebif puede usarse durante la lactancia.

##### **Fertilidad**

No se han investigado los efectos de Rebif sobre la fertilidad.

##### **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

Las reacciones adversas que afectan al sistema nervioso central, relacionadas con

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



uso de interferón beta (p. ej. mareos), podrían influir sobre la capacidad del paciente para conducir u operar maquinaria.

### Dosificación y grupo etario

### Posología

El tratamiento debe instaurarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la enfermedad.

### Inicio del tratamiento

Cuando se inicia por primera vez el tratamiento con Rebif® NF, la dosis debe irse aumentando gradualmente para lograr que aparezca la taquifilaxia (tolerancia) y que así disminuyan las reacciones adversas. Por lo tanto, es recomendado que:

### JERINGA PRELLENADA

- 8,8 microgramos sean administrados durante las dos primeras semanas de tratamiento, los que corresponden a 0,1 mL de la jeringa prellenada de 44 microgramos. Para la administración de 0,1 mL de la jeringa de 44 microgramos, mover el émbolo hasta la marca de “0,1 mL” en la escala de la jeringa, descartando el líquido. El volumen de solución que queda en la jeringa corresponde a la dosis que debe administrarse.
- 22 microgramos sean administrados durante la tercera y cuarta semanas de tratamiento, los cuales corresponden a 0,25 mL de la jeringa de 44 microgramos o al volumen total de la jeringa de 22 microgramos. Para la administración de 0,25 mL de la jeringa de 44 microgramos, mover el émbolo hasta la marca de 0,25 mL en la escala de la jeringa, descartando el líquido. El volumen de solución que queda en la jeringa corresponde a la dosis que debe administrarse.
- 44 microgramos sean administrados tres veces por semana, desde la quinta semana en adelante, que se corresponde con el volumen total de la jeringa de 44 microgramos.

### Forma de administración

Rebif® NF es administrado por inyección subcutánea. Antes de la inyección y durante 24 horas después de cada inyección, se recomienda la administración de un analgésico antipirético para reducir los síntomas pseudogripales asociados con la administración de Rebif® NF. Actualmente, se desconoce el tiempo durante el cual

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



se debe tratar a los pacientes. La seguridad y eficacia de Rebif® NF no se han demostrado durante el período posterior a 4 años de tratamiento. Se recomienda evaluar a los pacientes al menos cada dos años en el periodo de los 4 años siguientes al comienzo del tratamiento con Rebif® NF y que el médico decida entonces de forma individualizada si conviene prolongar el tratamiento durante más tiempo.

### **CARTUCHOS**

- 8,8 microgramos sean administrados tres veces por semana durante las dos primeras semanas de tratamiento, los que corresponden a 0,1 mL del cartucho de 44 microgramos o 0,2 mL del cartucho de 22 microgramos.
- 22 microgramos sean administrados tres veces por semana durante la tercera y cuarta semanas de tratamiento, los que corresponden a 0,5 mL del cartucho de 22 microgramos.
- 44 microgramos sean administrados tres veces a la semana de la quinta semana en adelante, los que corresponden a 0,5 mL del cartucho de 44 microgramos.

### **Forma de administración**

Rebif® NF solución para inyección subcutánea en cartucho está diseñado para uso multidosis con el dispositivo electrónico de inyección RebiSmart®, tras un entrenamiento adecuado del paciente y/o persona encargada de su cuidado.

Para la administración, se deben seguir las instrucciones facilitadas en la sección 7 de este prospecto y en el manual de instrucciones (Instrucciones de uso) que acompañan a RebiSmart®.

Antes de la inyección y durante 24 horas después de cada inyección, se recomienda la administración de un analgésico antipirético para reducir los síntomas pseudogripales asociados con la administración de Rebif®

Actualmente, se desconoce el tiempo durante el cual se debe tratar a los pacientes. La seguridad y eficacia de Rebif® NF no se han demostrado durante el período posterior a 4 años de tratamiento. Se recomienda evaluar a los pacientes al menos cada dos años en el periodo de los 4 años siguientes al comienzo del tratamiento con Rebif® NF y que el médico decida entonces de forma individualizada si conviene prolongar el tratamiento durante más tiempo.

### **JERINGA PRELLENADA Y CARTUCHOS**

#### **Primer episodio desmielinizante (sólo para Rebif® NF 44 µg)**

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La posología recomendada para los pacientes que han presentado un primer episodio desmielinizante es de 44 microgramos de Rebif® NF, administrados tres veces por semana por inyección subcutánea.

#### Esclerosis múltiple en brotes

La posología recomendada de Rebif® NF es de 44 microgramos, administrados tres veces por semana por inyección subcutánea. Una dosis más baja de 22 microgramos, administrada también tres veces por semana por inyección subcutánea, se recomienda para los pacientes que no toleran la dosis más alta, según considere el especialista que los trate.

#### Uso pediátrico

No se han llevado a cabo ensayos clínicos formales ni estudios farmacocinéticos en niños ni adolescentes. Sin embargo, los datos publicados limitados sugieren que el perfil de seguridad en adolescentes de 12 a 16 años tratados con Rebif® NF 22 microgramos, por vía subcutánea, tres veces por semana, es similar al observado en adultos. Se dispone de una información limitada sobre el uso de Rebif® NF en niños menores de 12 años y, por lo tanto, Rebif® NF no debe utilizarse en esta población.

#### 3.1.9.13. ANDROCUR® TABLETAS

Expediente : 48902  
Radicado : 20201197104  
Fecha : 26/10/2020  
Interesado : Bayer S.A.

Composición: Cada tableta contiene 50 mg de Ciproterona Acetato

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones:

Coadyuvante en el tratamiento de carcinoma de prostata, hipersexualidad masculina.

Contraindicaciones:

Embarazo, lactancia, hepatopatias, antecedentes de herpes gravidico, neoplasias exceptuando carcinoma de prostata, síndrome de dubin jhonson y de rotor, depresiones cronicas, antecedentes de procesos tromboembolicos. Advertencia: "presenta problemas de hepatotoxicidad por lo que se deben hacer pruebas de funcionamiento hepático (bilirrubinas y transaminasas) frecuentes a los 8, 15, 30 y 90 días". No se debe utilizar en las indicaciones aceptadas como medicamentos de primera línea, sino como alternativo.

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

- Modificación de dosificación
- Modificación de precauciones o advertencias
- Inserto versión CCDS 13
- Información para prescribir versión CCDS 13

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

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de precauciones o advertencias**

#### **Nueva dosificación**

#### **Posología y método de administración**

##### **Método de administración**

Vía oral

##### **Posología**

Los comprimidos deben tomarse con un poco de líquido después de las comidas. La dosis diaria máxima es de 300 mg.

##### **Reducción del impulso en las desviaciones sexuales los hombres**

En general, el tratamiento se inicia con 1 comprimido de Androcur de 50 mg dos veces al día. Puede ser necesario aumentar la dosis a 2 comprimidos dos veces al día o incluso 2 comprimidos tres veces al día durante un breve periodo de tiempo. La duración del tratamiento con acetato de ciproterona debe definirse para cada paciente. Cuando se haya obtenido un resultado satisfactorio, se debe intentar mantener el efecto terapéutico con la dosis menor posible. Con frecuencia es suficiente  $\frac{1}{2}$  comprimido dos veces al día. Cuando se establezca la dosis de mantenimiento o cuando se interrumpa la posología, no se debe reducir la dosis abruptamente, sino gradualmente. Con este fin, la dosis diaria se reduce a razón de 1 comprimido, o mejor  $\frac{1}{2}$  comprimido, a intervalos de varias semanas.

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Para estabilizar el efecto terapéutico, es necesario tomar Androcur durante un periodo prolongado de tiempo y, si es posible, con el uso simultáneo de medidas psicoterapéuticas.

#### **Tratamiento antiandrogénico del cáncer de próstata inoperable**

**Dos comprimidos de Androcur de 50 mg, dos o tres veces al día (= 200 - 300 mg).**

**El tratamiento no debe interrumpirse ni la dosis reducirse después de que haya ocurrido mejoría o las remisiones.**

- **Para reducir el aumento inicial de hormonas sexuales masculinas en el tratamiento combinado con agonistas de la GnRH Inicialmente 2 comprimidos de Androcur 50 mg dos veces al día (= 200 mg) solo durante 5 - 7 días, seguidos de 2 comprimidos de Androcur 50 mg dos veces al día (= 200 mg) durante 3 - 4 semanas junto con un agonista de la GnRH a la dosis recomendada por el titular de la autorización de comercialización (véase la información de prescripción del agonista de la GnRH).**
- **Para tratar los sofocos en pacientes en tratamiento combinado con análogos de la GnRH o que han sido sometidos a orquiectomía Uno a tres comprimidos de Androcur 50 mg al día (50-150 mg) con titulación ascendente hasta 2 comprimidos tres veces al día (300 mg) si es necesario.**

#### **Nuevas precauciones o advertencias**

##### **Hígado**

**En algunos pacientes tratados con Androcur se ha observado hepatotoxicidad directa, incluyendo ictericia, hepatitis e insuficiencia hepática. A dosis de 100 mg y superiores también se han reportado casos con desenlace mortal. La mayoría de los casos mortales comunicados fueron en hombres con carcinoma prostático avanzado.**

**La toxicidad está relacionada con la dosis y se desarrolla, normalmente, varios meses después de haber comenzado el tratamiento. Se deben realizar pruebas de la función hepática antes de iniciar el tratamiento, a intervalos regulares durante el tratamiento y siempre que se presenten signos o síntomas sugestivos de hepatotoxicidad. Si ésta se confirmara, debe interrumpirse el tratamiento con Androcur, a menos que la hepatotoxicidad pueda explicarse por otra causa, por ejemplo, enfermedad metastásica, en cuyo caso Androcur debe continuarse solo si el beneficio percibido supera el riesgo. En casos muy inusuales se han observado tumores hepáticos benignos y malignos, que pueden ocasionar hemorragia intraabdominal potencialmente mortal, después del uso de Androcur. Si se presentan molestias abdominales superiores graves, hepatomegalia o signos y síntomas de**

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



hemorragia intraabdominal, un tumor hepático debe incluirse en las consideraciones diagnósticas diferenciales.

#### **Meningioma**

Se ha reportado la incidencia de meningiomas (aislados y múltiples) en asociación con el empleo a largo plazo (años) de acetato de ciproterona a dosis de 25 mg/día o más. El riesgo de meningioma es mayor con el aumento de las dosis acumuladas de acetato de ciproterona. Si a un paciente tratado con Androcur se le diagnostica un meningioma, el tratamiento con medicamentos que contengan ciproterona, incluyendo Androcur, se debe interrumpir de manera permanente.

#### **Eventos tromboembólicos**

Se ha reportado la incidencia de eventos tromboembólicos en pacientes que utilizan Androcur, aunque no se ha establecido una relación causal. Tienen un riesgo aumentado de ulteriores eventos tromboembólicos los pacientes con eventos tromboembólicos/trombóticos arteriales o venosos previos (p. ej. trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar, infarto del miocardio) o con antecedentes de accidentes cerebrovasculares ("ictus") o con tumores malignos avanzados.

En los pacientes con cáncer de próstata inoperable, que presentan antecedentes de eventos tromboembólicos o padecen anemia de células falciformes o diabetes severa con cambios vasculares, tiene que realizarse una evaluación cuidadosa del riesgo/beneficio en cada caso individual antes de que se les prescriba Androcur.

#### **Anemia**

Se ha reportado anemia durante el tratamiento con Androcur. Por tanto, el recuento de glóbulos rojos debe controlarse regularmente durante el tratamiento.

#### **Diabetes mellitus**

Es necesario un estricto control médico si el paciente padece diabetes, porque el requerimiento de antidiabéticos orales o insulina puede cambiar durante el tratamiento con Androcur.

#### **Dificultad para respirar**

Una sensación de disnea puede presentarse en el tratamiento con Androcur a dosis altas.

#### **Función adrenocortical**

Durante el tratamiento la función adrenocortical debe controlarse con regularidad ya que los datos preclínicos sugieren una posible supresión debido al efecto de tipo corticoide de Androcur a dosis elevadas.

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



#### Otras condiciones

En la indicación "reducción del impulso en las desviaciones sexuales", el efecto reductor del impulso de Androcur puede ser disminuido bajo la influencia del alcohol.

Así mismo La Sala considera que el interesado debe eliminar el siguiente párrafo en el Inserto versión CCDS 13 e Información para prescribir versión CCDS 13.

#### Sobredosis:

En los estudios de toxicidad aguda tras la administración única se demostró que el acetato de ciproterona, el principio activo de Androcur, se puede clasificar como prácticamente no tóxico. Tampoco es de esperar ningún riesgo de intoxicación aguda después de la toma inadvertida única de un múltiplo de la dosis requerida para el tratamiento

#### Reemplazarlo por:

#### Sobredosis:

No existe un tratamiento específico para la sobredosis. Si se produce una sobredosis, debe tratarse al paciente sintomáticamente e instituir medidas de soporte, según sea necesario

#### Adicionalmente adicionar en el ítem de precauciones y advertencias:

Se deberá valorar la necesidad de interrumpir el tratamiento en caso de: ictericia o elevación de transaminasas, trastornos oculares (pérdida de visión, diplopia, lesiones vasculares de la retina) y cefaleas graves.

#### 3.1.9.14. EFEXOR® XR 150 MG. CAPSULAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA

Expediente : 227312  
Radicado : 20191173450 / 20201199161  
Fecha : 28/10/2020  
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición: Cada cápsula contiene 150 mg de Venlafaxina

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

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





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:

Hipersensibilidad al medicamento, embarazo, lactancia y menores de 18 años. Tratamiento concomitante con inhibidores mao. Hipertension persistente o no controlada. Debe administrarse con precaucion en pacientes con insuficiencia renal y/o hepatica, los cuales requieren ajustes en la dosificacion. Despues de administrar el medicamento durante varios dias, su supresion requiere un descenso gradual de la medicacion. No administrar antes de 14 dias despues de haber suspendido los inhibidores de la mao, ni administrar inhibidores de la mao antes de 7 dias de haber suspendido la venlafaxina. Debe establecerse un monitoreo periodico de la presion arterial.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020008729 emitido mediante Acta No. 27 de 2019 numeral 3.1.9.6, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de dosificación
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Información para prescribir CDS versión 34.0 10 Julio del 2019

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

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de contraindicaciones**
- **Modificación de precauciones o advertencias**
- **Información para prescribir CDS versión 34.0 10 Julio del 2019**

**Nueva dosificación**

**Dosis y método de administración.**

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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.

#### **Trastorno de Ansiedad Generalizada (TAG).**

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.**

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 descontinúa la terapia con venlafaxina (ver secciones 4.4 y 4.8). 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

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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	225 mg/día	3 cápsulas x 75 mg; 1 cápsula x 150 mg + 1 cápsula x 75 mg
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 (monoaminoxidasa). 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.

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 antidepresivos (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 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

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los inhibidores de la recaptación de la serotonina-norepinefrina (IRSN) pueden causar síntomas de disfunción sexual (Ver sección 4.8). 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

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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.

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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.**

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





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 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.

#### 3.1.9.15. EFEXOR® XR 75 MG. CAPSULAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA

Expediente : 227311  
Radicado : 20191173449 / 20201205193  
Fecha : 04/11/2020  
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición: Cada cápsula contiene 75 mg de Venlafaxina

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:

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Hipersensibilidad al medicamento, embarazo, lactancia y menores de 18 años. Tratamiento concomitante con inhibidores mao. Hipertension persistente o no controlada. Debe administrarse con precaucion en pacientes con insuficiencia renal y/o hepatica, los cuales requieren ajustes en la dosificacion. Despues de administrar el medicamento durante varios dias, su supresion requiere un descenso gradual de la medicacion. No administrar antes de 14 dias despues de haber suspendido los inhibidores de la mao, ni administrar inhibidores de la mao antes de 7 dias de haber suspendido la venlafaxina. Debe establecerse un monitoreo periodico de la presion arterial.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020008730 emitido mediante Acta No. 27 de 2019 numeral 3.1.9.6, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de dosificación
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Información para prescribir CDS versión 34.0 10 Julio del 2019

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

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de contraindicaciones**
- **Modificación de precauciones o advertencias**
- **Información para prescribir 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.**

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**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.**

#### **Trastorno de Ansiedad Generalizada (TAG).**

**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.**

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se recomienda la disminución escalonada gradual de la dosis, cuando se discontinúa la terapia con venlafaxina (ver secciones 4.4 y 4.8). 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 discontinuación 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:

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Indicaciones	Máxima dosis	Número de cápsulas
Trastorno Depresivo Mayor	225 mg/día	3 cápsulas x 75 mg; 1 cápsula x 150 mg + 1 cápsula x 75 mg
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 (monoaminoxidasa). 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

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 antidepresivos (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 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 (Ver sección 4.8). Se han presentado reportes de disfunción sexual prolongada en donde los síntomas han persistido después de la discontinuación del tratamiento con IRSN.

#### **Fracturas Óseas**

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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).

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**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**

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





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.

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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-aspártico (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 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.

**3.1.9.16. TADALAFILO 5 MG TABLETA RECUBIERTA  
TADALAFILO 10 MG TABLETA RECUBIERTA  
TADALAFILO 20 MG TABLETA RECUBIERTA  
TADALAFILO 10 MG TABLETA ORODISPERSABLE  
TADALAFILO 20 MG TABLETA ORODISPERSABLE**

Expediente : 20116902 / 20116895 / 20116904 / 20116718 / 20116715  
Radicado : 20201199745 / 20201199752 / 20201199757 / 20201199761 /  
20201199765  
Fecha : 28/10/2020  
Interesado : American Generics S.A.S.

Composición:

- Cada tableta recubierta contiene 5 mg de Tadalafil
- Cada tableta recubierta contiene 10 mg de Tadalafil
- Cada tableta recubierta contiene 20 mg de Tadalafil
- Cada tableta orodispersable contiene 10 mg de Tadalafil
- Cada tableta orodispersable contiene 20 mg de Tadalafil

Forma farmacéutica:

- Tableta recubierta
- Tableta orodispersable

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Indicaciones:

- Disfunción eréctil
- Tadalafilo está indicado para el tratamiento de la disfunción eréctil (de).
- Hiperplasia prostática benigna
- Tadalafilo está indicado para el tratamiento de los signos y síntomas de la hiperplasia prostática benigna (bph por sus siglas en inglés).
- Disfunción eréctil e hiperplasia prostática benigna
- Tadalafilo está indicado para el tratamiento de la de y los signos y síntomas de la hiperplasia prostática benigna (de/bph).

Contraindicaciones:

Contraindicaciones: alergia al tadalafilo o a cualquiera de los componentes de la fórmula. Pacientes que estén utilizando medicamentos que contengan mononitrato de isosorbide o dinitrato de isosorbide o parches de nitroglicerina. (o cualquier forma de nitrato orgánico). Pacientes con insuficiencia renal y/o hepática.

Advertencias y precauciones: antes de considerar cualquier tratamiento farmacológico es necesario realizar una historia clínica y un examen físico para diagnosticar la disfunción eréctil y determinar las potenciales causas subyacentes. Antes de comenzar cualquier tratamiento para la disfunción eréctil, el médico debe considerar el estado cardiovascular de sus pacientes, debido a que existe un cierto grado de riesgo cardíaco asociado con la actividad sexual. Tadalafilo tiene propiedades vasodilatadoras, lo que produce una disminución ligera y transitoria de la presión sanguínea que potencia el efecto hipotensor de los nitratos antes de comenzar el tratamiento de la hiperplasia benigna de próstata con tadalafilo, los pacientes deben ser examinados para descartar la presencia de un carcinoma de próstata y evaluados cuidadosamente en cuanto a enfermedades cardiovasculares. La evaluación de la disfunción eréctil debe incluir la determinación de las potenciales causas subyacentes y la identificación del tratamiento apropiado tras una adecuada evaluación médica. Se desconoce si el tadalafilo es efectivo en pacientes sometidos a cirugía pélvica o prostatectomía radical sin preservación de fascículos neurovasculares cardiovascular tanto durante los ensayos clínicos como después de la comercialización, se notificaron acontecimientos cardiovasculares graves, que incluyeron infarto de miocardio, muerte cardíaca súbita, angina de pecho inestable, arritmia ventricular, accidente cerebrovascular, ataques isquémicos transitorios, dolor torácico, palpitaciones y taquicardia.

La mayoría de los pacientes en los que estos acontecimientos se notificaron tenían antecedentes de factores de riesgo cardiovascular. Sin embargo, no es posible determinar definitivamente si estos acontecimientos están relacionados directamente con estos factores de riesgo, con tadalafilo, con la actividad sexual o si se deben a una combinación de estos u otros factores.

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

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

#### Visión

Se han notificado alteraciones visuales y casos de naion en relación con la utilización de tadalafilo y otros inhibidores de la pde5. Se debe informar al paciente de que en caso de presentar una alteración visual súbita debe interrumpir el tratamiento con tadalafilo y consultar con un médico inmediatamente.

Insuficiencia hepática debido al aumento en la exposición a tadalafilo (auc), a la limitada experiencia clínica y a la imposibilidad para influir sobre el aclaramiento renal mediante diálisis, no se recomienda el régimen de administración diaria de tadalafilo en pacientes con insuficiencia renal grave existen datos clínicos limitados sobre la seguridad de administrar dosis únicas de tadalafilo a pacientes con insuficiencia hepática grave (clasificación child-pugh grado c). En caso de prescribirse tadalafilo en este grupo de pacientes el médico debe realizar una evaluación cuidadosa de la relación beneficio/riesgo para el paciente.

#### Pérdida súbita de la audición

En caso de disminución o pérdida repentina de la audición, se debe aconsejar a los pacientes a dejar de tomar inhibidores de la pde5, incluido tadalafilo y buscar pronta atención médica.

Estos eventos, que pueden estar acompañados de tinnitus y mareos, se han reportado en asociación temporal con la ingesta de inhibidores de la pde5, incluido tadalafilo. No es posible determinar si estos eventos están relacionados directamente con el uso de inhibidores de la pde5 o con otros factores.

#### Priapismo y deformación anatómica del pene

Se debe advertir a los pacientes que si experimentan erecciones de cuatro horas de duración o más, deben acudir inmediatamente al médico. Si el priapismo no se trata inmediatamente, puede provocar daño en el tejido del pene y una pérdida permanente de la potencia.

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tadalafilo se debe utilizar con precaución en pacientes con deformaciones anatómicas del pené (tales como angulación, fibrosis cavernosa o enfermedad de peyronie) o en pacientes con enfermedades que les puedan predisponer al priapismo (tales como anemia falciforme, mieloma múltiple o leucemia).

#### Alcohol

Se debe advertir a los pacientes que tanto el alcohol, como tadalafilo, un inhibidor de la pde5, actúan como vasodilatadores leves. Cuando se toman los vasodilatadores leves en combinación, el efecto de reducción de la tensión arterial de cada compuesto individualmente puede verse aumentado. Por lo tanto, los médicos deben informar a los pacientes que el consumo considerable de alcohol (por ejemplo, 5 unidades o más) en combinación con tadalafilo puede aumentar el potencial para los signos y síntomas ortostáticos, incluyendo aumento de frecuencia cardíaca, disminución de la tensión arterial de pie, mareos y dolor de cabeza.

#### Uso con inhibidores del cyp3a4

Debe tenerse precaución cuando se prescriba tadalafilo a pacientes que estén utilizando inhibidores potentes del cyp3a4 (ritonavir, saquinavir, ketoconazol, itraconazol, y eritromicina) ya que se ha observado que su administración simultánea aumenta la exposición a tadalafilo (área bajo la curva - abc).

#### Tadalafilo y otros tratamientos para la disfunción eréctil

No se ha estudiado la seguridad y la eficacia de la asociación de tadalafilo con otros inhibidores de la pde5 u otros tratamientos para la disfunción eréctil. Los pacientes han de ser informados de que no deben tomar tadalafilo en dichas combinaciones.

#### Fertilidad, embarazo y lactancia

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

#### Lactancia

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

#### Fertilidad

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

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

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

- Modificación de dosificación

**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 ya que se acoge al llamado a revisión de oficio:

#### Nueva dosificación

#### Posología

#### Hombres adultos

En general, la dosis recomendada es de 10 mg tomados antes de la actividad sexual prevista, con o sin alimentos. En aquellos pacientes en los que Tadalafilo 10 mg no produzca el efecto adecuado, se puede probar con la dosis de 20 mg. Puede tomarse desde al menos 30 minutos antes de la actividad sexual. La frecuencia máxima de dosificación es de un comprimido una vez al día. Tadalafilo 10 y 20 mg se utilizarán antes de la actividad sexual prevista y no se recomienda su uso diario continuo. En pacientes que prevean un uso frecuente de Tadalafilo (es decir, por lo menos dos veces por semana) puede ser adecuado el uso diario de las dosis más bajas de Tadalafilo, teniendo en cuenta tanto la elección del paciente como el juicio clínico del médico. En estos pacientes la dosis recomendada es de 5 mg tomados una vez al día, aproximadamente a la misma hora. La dosis puede ser reducida a 2,5 mg una vez al día, dependiendo de la tolerabilidad del paciente. Debe reevaluarse periódicamente la idoneidad del uso continuado de este régimen de administración diaria.

- 3.1.9.17. **DURAX® VSD 20 MG**  
**DURAX® VSD 10 MG**  
**DURAX FAST VSD 20 mg**  
**DURAX FAST VSD 5 mg**

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



### DURAX FAST VSD 10 mg

Expediente : 20080649 / 20080650 / 20083015 / 20083017 / 20085200  
Radicado : 20201199776 / 20201199795 / 20201199798 / 20201200694 /  
20201200748  
Fecha : 28/10/2020 // 29/10/2020  
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafranco S.A.S.

#### Composición:

- Cada tableta recubierta contiene 20 mg de Tadalafilo Micronizado
- Cada tableta recubierta contiene 10 mg de Tadalafilo Micronizado
- Cada tableta orodispersable contiene 20 mg de Tadalafilo Micronizado
- Cada tableta orodispersable contiene 5 mg de Tadalafilo Micronizado
- Cada tableta orodispersable contiene 10 mg de Tadalafilo Micronizado

#### Forma farmacéutica:

- Tableta recubierta
- Tableta orodispersable

#### Indicaciones:

- Disfunción eréctil
- Tadalafilo está indicado para el tratamiento de la disfunción eréctil (de).
- Hiperplasia prostática benigna
- Tadalafilo está indicado para el tratamiento de los signos y síntomas de la hiperplasia prostática benigna (bph por sus siglas en inglés).
- Disfunción eréctil e hiperplasia prostática benigna
- Tadalafilo está indicado para el tratamiento de la de y los signos y síntomas de la hiperplasia prostática benigna (de/bph).

#### Contraindicaciones:

Contraindicaciones: alergia al tadalafilo o a cualquiera de los componentes de la fórmula. Pacientes que estén utilizando medicamentos que contengan mononitrato de isosorbide o dinitrato de isosorbide o parches de nitroglicerina. (o cualquier forma de nitrato orgánico). Pacientes con insuficiencia renal y/o hepática.

Advertencias y precauciones: antes de considerar cualquier tratamiento farmacológico es necesario realizar una historia clínica y un examen físico para diagnosticar la disfunción eréctil y determinar las potenciales causas subyacentes. Antes de comenzar cualquier

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



tratamiento para la disfunción eréctil, el médico debe considerar el estado cardiovascular de sus pacientes, debido a que existe un cierto grado de riesgo cardíaco asociado con la actividad sexual. Tadalafilo tiene propiedades vasodilatadoras, lo que produce una disminución ligera y transitoria de la presión sanguínea que potencia el efecto hipotensor de los nitratos antes de comenzar el tratamiento de la hiperplasia benigna de próstata con tadalafilo, los pacientes deben ser examinados para descartar la presencia de un carcinoma de próstata y evaluados cuidadosamente en cuanto a enfermedades cardiovasculares. La evaluación de la disfunción eréctil debe incluir la determinación de las potenciales causas subyacentes y la identificación del tratamiento apropiado tras una adecuada evaluación médica. Se desconoce si el tadalafilo es efectivo en pacientes sometidos a cirugía pélvica o prostatectomía radical sin preservación de fascículos neurovasculares cardiovascular tanto durante los ensayos clínicos como después de la comercialización, se notificaron acontecimientos cardiovasculares graves, que incluyeron infarto de miocardio, muerte cardiaca súbita, angina de pecho inestable, arritmia ventricular, accidente cerebrovascular, ataques isquémicos transitorios, dolor torácico, palpitaciones y taquicardia.

La mayoría de los pacientes en los que estos acontecimientos se notificaron tenían antecedentes de factores de riesgo cardiovascular. Sin embargo, no es posible determinar definitivamente si estos acontecimientos están relacionados directamente con estos factores de riesgo, con tadalafilo, con la actividad sexual o si se deben a una combinación de estos u otros factores.

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

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

#### Visión

Se han notificado alteraciones visuales y casos de naion en relación con la utilización de tadalafilo y otros inhibidores de la pde5. Se debe informar al paciente de que en caso de presentar una alteración visual súbita debe interrumpir el tratamiento con tadalafilo y consultar con un médico inmediatamente.

Insuficiencia hepática debido al aumento en la exposición a tadalafilo (auc), a la limitada experiencia clínica y a la imposibilidad para influir sobre el aclaramiento renal mediante diálisis, no se recomienda el régimen de administración diaria de tadalafilo en pacientes con insuficiencia renal grave existen datos clínicos limitados sobre la seguridad de administrar

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





dosis únicas de tadalafilo a pacientes con insuficiencia hepática grave (clasificación child-pugh grado c). En caso de prescribirse tadalafilo en este grupo de pacientes el médico debe realizar una evaluación cuidadosa de la relación beneficio/riesgo para el paciente.

#### Pérdida súbita de la audición

En caso de disminución o pérdida repentina de la audición, se debe aconsejar a los pacientes a dejar de tomar inhibidores de la pde5, incluido tadalafilo y buscar pronta atención médica.

Estos eventos, que pueden estar acompañados de tinnitus y mareos, se han reportado en asociación temporal con la ingesta de inhibidores de la pde5, incluido tadalafilo. No es posible determinar si estos eventos están relacionados directamente con el uso de inhibidores de la pde5 o con otros factores.

#### Priapismo y deformación anatómica del pene

Se debe advertir a los pacientes que si experimentan erecciones de cuatro horas de duración o más, deben acudir inmediatamente al médico. Si el priapismo no se trata inmediatamente, puede provocar daño en el tejido del pene y una pérdida permanente de la potencia.

Tadalafilo se debe utilizar con precaución en pacientes con deformaciones anatómicas del pené (tales como angulación, fibrosis cavernosa o enfermedad de peyronie) o en pacientes con enfermedades que les puedan predisponer al priapismo (tales como anemia falciforme, mieloma múltiple o leucemia).

#### Alcohol

Se debe advertir a los pacientes que tanto el alcohol, como tadalafilo, un inhibidor de la pde5, actúan como vasodilatadores leves. Cuando se toman los vasodilatadores leves en combinación, el efecto de reducción de la tensión arterial de cada compuesto individualmente puede verse aumentado. Por lo tanto, los médicos deben informar a los pacientes que el consumo considerable de alcohol (por ejemplo, 5 unidades o más) en combinación con tadalafilo puede aumentar el potencial para los signos y síntomas ortostáticos, incluyendo aumento de frecuencia cardiaca, disminución de la tensión arterial de pie, mareos y dolor de cabeza.

#### Uso con inhibidores del cyp3a4

Debe tenerse precaución cuando se prescriba tadalafilo a pacientes que estén utilizando inhibidores potentes del cyp3a4 (ritonavir, saquinavir, ketoconazol, itraconazol, y eritromicina) ya que se ha observado que su administración simultánea aumenta la exposición a tadalafilo (área bajo la curva - abc).

#### Tadalafilo y otros tratamientos para la disfunción eréctil

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se ha estudiado la seguridad y la eficacia de la asociación de tadalafilo con otros inhibidores de la pde5 u otros tratamientos para la disfunción eréctil. Los pacientes han de ser informados de que no deben tomar tadalafilo en dichas combinaciones.

#### Fertilidad, embarazo y lactancia

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

#### Lactancia

Los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en animales muestran que tadalafilo se excreta en la leche. No se puede excluir el riesgo en niños lactantes.

Tadalafilo no debe utilizarse durante la lactancia.

#### Fertilidad

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

#### Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

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

- Modificación de dosificación

**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 ya que se acoge al llamado a revisión de oficio:

#### Nueva dosificación

#### Posología

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



## Hombres adultos

En general, la dosis recomendada es de 10 mg tomados antes de la actividad sexual prevista, con o sin alimentos. En aquellos pacientes en los que Tadalafilo 10 mg no produzca el efecto adecuado, se puede probar con la dosis de 20 mg. Puede tomarse desde al menos 30 minutos antes de la actividad sexual. La frecuencia máxima de dosificación es de un comprimido una vez al día. Tadalafilo 10 y 20 mg se utilizarán antes de la actividad sexual prevista y no se recomienda su uso diario continuo. En pacientes que prevean un uso frecuente de Tadalafilo (es decir, por lo menos dos veces por semana) puede ser adecuado el uso diario de las dosis más bajas de Tadalafilo, teniendo en cuenta tanto la elección del paciente como el juicio clínico del médico. En estos pacientes la dosis recomendada es de 5 mg tomados una vez al día, aproximadamente a la misma hora. La dosis puede ser reducida a 2,5 mg una vez al día, dependiendo de la tolerabilidad del paciente. Debe reevaluarse periódicamente la idoneidad del uso continuado de este régimen de administración diaria

### 3.1.9.18. PEYONA® SOLUCION INYECTABLE

Expediente : 20051078  
Radicado : 20201200402  
Fecha : 29/10/2020  
Interesado : Amarey Nova Medical S.A.

Composición: Cada mL contiene 10 mg de Cafeina Base

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Tratamiento de la apnea del prematuro

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Precauciones y advertencias: la apnea del prematuro es un diagnóstico de exclusión. Hay que descartar otras causas de apnea, determinar la concentración plasmática basal de cafeína de los recién nacidos tratados previamente con teofilina y en los recién nacidos cuyas madres consumieron grandes cantidades de cafeína antes del parto. Extremar la precaución si se administra citrato de cafeína a recién nacidos con trastornos convulsivos. El citrato de cafeína deberá usarse con precaución en los recién nacidos con enfermedad cardiovascular conocida.

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la 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 allegado mediante radicado 20201200402
- Información para prescribir allegado mediante radicado 20201200402

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

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de precauciones o advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación de interacciones**
- **Inserto allegado mediante radicado 20201200402**
- **Información para prescribir allegado mediante radicado 20201200402**

#### Nueva dosificación

#### Posología y forma de administración

El tratamiento con citrato de cafeína debe instaurarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en cuidados intensivos neonatales. El tratamiento únicamente debe administrarse en una unidad de cuidados intensivos neonatales que disponga de instalaciones adecuadas para la observación y la monitorización de los pacientes.

#### Posología

La posología recomendada para los lactantes no tratados previamente es una dosis de carga de 20 mg de citrato de cafeína por kg de peso corporal, administrada mediante perfusión intravenosa lenta durante 30 minutos, empleando una bomba de perfusión con jeringa u otro dispositivo de perfusión volumétrico.

Transcurrido un intervalo de 24 horas, pueden administrarse dosis de mantenimiento de 5 mg por kg de peso corporal mediante perfusión intravenosa lenta durante 10 minutos cada 24 horas.

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Otra opción consiste en administrar dosis de mantenimiento de 5 mg por kg de peso corporal por vía oral, por ejemplo, a través de una sonda nasogástrica, cada 24 horas. La dosis de carga y las dosis de mantenimiento de citrato de cafeína recomendadas se muestran en la tabla siguiente, en la que se aclara la relación entre el volumen de inyección y la dosis administrada expresada como citrato de cafeína. La dosis expresada como cafeína base es la mitad de la dosis expresada como citrato de cafeína (20 mg de citrato de cafeína equivalen a 10 mg de cafeína base).

	Dosis de citrato de cafeína (volumen)	Dosis de citrato de cafeína (mg/kg de peso corporal)	Vía	Frecuencia
Dosis de carga	1,0 ml/kg de peso corporal	20 mg/kg de peso corporal	Perfusión intravenosa (durante 30 minutos)	Una vez
Dosis de mantenimiento *	0,25 ml/kg de peso corporal	5 mg/kg de peso corporal	Perfusión intravenosa (durante 10 minutos) o administración oral	Cada 24 horas*

\* Empezando 24 horas después de la dosis de carga

Podrá administrarse una segunda dosis de carga de 10-20 mg/kg después de 24 horas a los recién nacidos prematuros que tengan una respuesta clínica insuficiente a la dosis de carga recomendada.

Puede considerarse la conveniencia de administrar dosis de mantenimiento superiores, de 10 mg/kg de peso corporal, en caso de respuesta insuficiente, teniendo en cuenta el potencial de acumulación de cafeína a consecuencia de la prolongada semivida que este compuesto tiene en recién nacidos prematuros y la cada vez mayor capacidad de metabolización de la cafeína en relación con la edad

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



postmenstrual. Cuando esté clínicamente indicado, se vigilará la concentración plasmática de cafeína. Puede ser necesario reconsiderar el diagnóstico de apnea del prematuro si el paciente no responde adecuadamente a una segunda dosis de carga o a una dosis de mantenimiento de 10 mg/kg/día.

#### ***Ajustes y control de la dosis***

Podría ser necesario controlar periódicamente las concentraciones plasmáticas de cafeína a lo largo del tratamiento en caso de respuesta clínica incompleta o de signos de toxicidad.

Además, puede ser necesario ajustar la dosis, según el criterio médico, tras el control sistemático de las concentraciones plasmáticas de cafeína en situaciones de riesgo, tales como:

- lactantes muy prematuros (edad de gestación < 28 semanas o peso corporal < 1.000 g), en particular que reciban nutrición parenteral
- lactantes con insuficiencia hepática y renal
- lactantes con trastornos convulsivos
- lactantes con cardiopatía conocida y clínicamente significativa
- lactantes que reciban al mismo tiempo otros medicamentos que afectan al metabolismo de la cafeína
- lactantes cuyas madres consuman cafeína durante la lactancia materna.

Es recomendable medir la concentración basal de cafeína en estos casos:

- lactantes cuyas madres puedan haber ingerido grandes cantidades de cafeína antes del parto
- lactantes que hayan recibido previamente tratamiento con teofilina, que es metabolizada en cafeína.

La cafeína tiene una semivida prolongada en los recién nacidos prematuros y existe la posibilidad de acumulación, lo que podría requerir el control de los lactantes tratados durante periodos prolongados.

Deberán obtenerse muestras de sangre justo antes de la administración de la siguiente dosis, en caso de fracaso terapéutico y entre 2 y 4 horas después de la dosis anterior cuando se sospeche toxicidad.

Aunque no se ha determinado el intervalo de concentraciones plasmáticas terapéuticas en ninguna publicación, las concentraciones de cafeína observadas en los estudios que demostraron efectos clínicos beneficiosos variaron entre 8 y 30



mg/l, y por lo general no han surgido problemas de seguridad con valores plasmáticos inferiores a 50 mg/l.

#### **Duración del tratamiento**

No se ha establecido la duración óptima del tratamiento. En un gran estudio multicéntrico reciente realizado en recién nacidos prematuros, se comunicó una mediana de tratamiento de 37 días.

En la práctica clínica, el tratamiento suele continuarse hasta que el lactante alcanza una edad posmenstrual de 37 semanas, ya que para entonces la apnea del prematuro suele resolverse de forma espontánea. No obstante, este límite puede modificarse en casos concretos en función del criterio clínico y dependiendo de la respuesta al tratamiento, la persistencia de los episodios de apnea a pesar del tratamiento u otras consideraciones clínicas. Se recomienda suspender la administración de citrato de cafeína cuando el paciente lleve 5-7 días sin sufrir episodios de apnea importantes.

Si el paciente presenta apnea recurrente, podrá reanudarse la administración de citrato de cafeína con una dosis de mantenimiento o con una dosis de carga reducida a la mitad, dependiendo del intervalo transcurrido desde que dejó de administrarse el citrato de cafeína hasta la reaparición de la apnea.

Dada la lenta eliminación de la cafeína en esta población de pacientes, no es necesario reducir progresivamente la dosis al suspender el tratamiento.

Existe el riesgo de recurrencia de la apnea tras el cese del tratamiento con citrato de cafeína, por lo que debe continuarse con el control del paciente durante una semana aproximadamente.

#### **Insuficiencia hepática o renal**

La experiencia en pacientes con insuficiencia hepática o renal es limitada. En un estudio de seguridad post-autorización, la frecuencia de las reacciones adversas en un número reducido de recién nacidos muy prematuros con insuficiencia hepática/renal parecía ser mayor que en los recién nacidos prematuros que no presentaban insuficiencia orgánica.

La posibilidad de acumulación aumenta en presencia de insuficiencia renal. Es preciso reducir la dosis diaria de mantenimiento de citrato de cafeína y orientar la dosis en función de las determinaciones plasmáticas de cafeína.

En los lactantes muy prematuros, la depuración de la cafeína no depende de la función hepática. El metabolismo hepático de la cafeína se desarrolla progresivamente en las semanas siguientes al nacimiento y, en los lactantes

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



mayores, una hepatopatía podría indicar la necesidad de controlar la concentración plasmática de cafeína y requerir el ajuste de la dosis.

#### **Forma de administración**

El citrato de cafeína puede administrarse mediante perfusión intravenosa y por vía oral. El producto no debe administrarse mediante inyección intramuscular, subcutánea, intratecal ni intraperitoneal.

Cuando se administra por vía intravenosa, el citrato de cafeína debe administrarse mediante perfusión intravenosa controlada, empleando únicamente una bomba de perfusión con jeringa u otro dispositivo de perfusión volumétrico. El citrato de cafeína puede usarse sin diluir o diluido en soluciones para perfusión estériles, como glucosa 50 mg/ml (5 %) o cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %) o gluconato cálcico 100 mg/ml (10 %), inmediatamente después de extraerlo de la ampolla.

#### **Nuevas precauciones o advertencias**

##### **Advertencias y precauciones especiales de empleo**

##### **Apnea**

La apnea del prematuro es un diagnóstico de exclusión. Hay que descartar otras causas de apnea (p. ej., trastornos del sistema nervioso central, neumopatía primaria, anemia, sepsis, trastornos metabólicos, anomalías cardiovasculares o apnea obstructiva) o tratarlas debidamente antes de empezar el tratamiento con citrato de cafeína. La falta de respuesta al tratamiento con cafeína (que se confirmará en caso necesario determinando la concentración plasmática) podría indicar otra causa de la apnea.

##### **Consumo de cafeína**

En los recién nacidos cuyas madres consumieron grandes cantidades de cafeína antes del parto, deberán medirse las concentraciones plasmáticas basales de cafeína antes del comienzo del tratamiento con citrato de cafeína, ya que la cafeína atraviesa fácilmente la placenta y pasa a la circulación fetal.

Las madres lactantes de recién nacidos tratados con citrato de cafeína no deberán ingerir alimentos, bebidas ni medicamentos que contengan cafeína, pues la cafeína se excreta en la leche materna.

##### **Teofilina**

En los recién nacidos tratados previamente con teofilina, antes del comienzo del tratamiento con citrato de cafeína es necesario determinar la concentración

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





plasmática basal de cafeína, porque los lactantes prematuros metabolizan la teofilina en cafeína.

#### **Crisis convulsivas**

La cafeína es un estimulante del sistema nervioso central y se han comunicado crisis convulsivas en casos de sobredosis de cafeína. Deberá extremarse la precaución si se administra citrato de cafeína a recién nacidos con trastornos convulsivos.

#### **Reacciones cardiovasculares**

Se ha demostrado en estudios publicados que la cafeína incrementa la frecuencia cardíaca, el volumen de salida ventricular izquierdo y el volumen sistólico. Por consiguiente, el citrato de cafeína deberá usarse con precaución en los recién nacidos con enfermedad cardiovascular conocida. Existen datos de que la cafeína causa taquiarritmias en las personas propensas. En los recién nacidos, suele tratarse de una taquicardia sinusal simple. Si se han observado alteraciones extrañas del ritmo en una cardiotocografía (CTG) realizada antes del nacimiento del niño, el citrato de cafeína deberá administrarse con precaución.

#### **Alteración renal y hepática**

El citrato de cafeína deberá administrarse con precaución a los recién nacidos prematuros con disfunción renal o hepática. En un estudio de seguridad post-autorización, la frecuencia de las reacciones adversas en un número reducido de recién nacidos muy prematuros con insuficiencia hepática/renal parecía ser mayor que en los recién nacidos prematuros que no presentaban insuficiencia orgánica. Las dosis han de ajustarse mediante el control de las concentraciones plasmáticas de cafeína para evitar la toxicidad en esta población.

#### **Enterocolitis necrosante**

La enterocolitis necrosante es una causa frecuente de morbilidad y mortalidad en los recién nacidos prematuros. Se han notificado casos de una posible relación entre el uso de metilxantinas y la aparición de enterocolitis necrosante. Sin embargo, no se ha demostrado que exista una relación causal entre el uso de cafeína u otras metilxantinas y la enterocolitis necrosante. Al igual que sucede con todos los lactantes prematuros, es necesario controlar atentamente a los tratados con citrato de cafeína para detectar la aparición de enterocolitis necrosante.

El citrato de cafeína debe utilizarse con precaución en los lactantes con reflujo gastroesofágico, ya que el tratamiento puede empeorar este trastorno.

El citrato de cafeína incrementa el metabolismo de forma generalizada, lo que podría aumentar las necesidades de energía y nutrición durante el tratamiento.

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**La diuresis y la pérdida de electrolitos inducidas por el citrato de cafeína podrían requerir la reposición de líquidos y la corrección de las alteraciones electrolíticas.**

#### **Nuevas reacciones adversas**

#### **Resumen del perfil de seguridad**

**La farmacología y la toxicología conocidas de la cafeína y otras metilxantinas predicen las reacciones adversas probables al citrato de cafeína. Los efectos descritos incluyen la estimulación del sistema nervioso central (SNC) como convulsiones, irritabilidad, inquietud y nerviosismo, efectos cardiacos como taquicardia, arritmia, hipertensión arterial y aumento del volumen sistólico, y trastornos del metabolismo y la nutrición como hiperglucemia. Estos efectos están relacionados con la dosis y pueden obligar a medir la concentración plasmática del fármaco y a reducir la dosis.**

#### **Tabla de reacciones adversas**

**A continuación, se enumeran las reacciones adversas descritas en publicaciones de estudios a corto y a largo plazo así como las observadas en un estudio post-autorización que pueden aparecer con el citrato de cafeína, por clase de órgano y sistema y por término preferente (MedDRA).**

**La frecuencia se define como: muy frecuente ( $\geq 1/10$ ), frecuente ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuente ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), rara ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muy rara ( $< 1/10.000$ ) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).**

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Clasificación de órganos del sistema	Reacción adversa	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Sepsis	No conocida
Trastornos del sistema inmunológico	Reacción de hipersensibilidad	Rara
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hiper glucemia	Frecuente
	Hipoglucemia, retraso del crecimiento, intolerancia a la alimentación	No conocida
Trastornos del sistema nervioso	Convulsiones	Poco frecuente
	Irritabilidad, nerviosismo, inquietud, lesión cerebral	No conocida
Trastornos del oído y del laberinto	Sordera	No conocida
Trastornos cardiacos	Taquicardia	Frecuente
	Arritmia	Poco frecuente
	Aumento del volumen de salida ventricular izquierdo y del volumen sistólico	No conocida
Trastornos gastrointestinales	Regurgitación, aumento de la aspiración del contenido gástrico, enterocolitis necrosante	No conocida
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Flebitis en el lugar de la perfusión, inflamación en el lugar de la perfusión	Frecuente
Exploraciones complementarias	Aumento de la diuresis, elevación de la concentración urinaria de sodio y calcio, descenso de la hemoglobina, descenso de la tiroxina	No conocida

### Descripción de determinadas reacciones adversas

La enterocolitis necrosante es una causa frecuente de morbilidad y mortalidad en los recién nacidos prematuros. Se han notificado casos de una posible relación entre el uso de metilxantinas y la aparición de enterocolitis necrosante. Sin embargo, no se ha demostrado que exista una relación causal entre el uso de cafeína u otras metilxantinas y la enterocolitis necrosante.

En un estudio doble ciego y controlado con placebo del citrato de cafeína en 85 lactantes prematuros, se diagnosticó enterocolitis necrosante en la fase enmascarada del estudio a dos lactantes que recibían el tratamiento activo y a uno del grupo placebo, y a tres lactantes tratados con cafeína durante la fase abierta del estudio. Tres de los lactantes que presentaron enterocolitis necrosante durante el estudio fallecieron. En un gran estudio multicéntrico (n=2006) en el que se investigaba el resultado a largo plazo de lactantes prematuros tratados con citrato de cafeína, no se demostró que la frecuencia de la enterocolitis necrosante aumentara en el grupo tratado con cafeína en comparación con el grupo placebo. Igual que

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



ocurre con todos los lactantes prematuros, es necesario controlar atentamente a los tratados con citrato con cafeína para detectar la aparición de enterocolitis necrosante.

Se han observado lesión cerebral, convulsión y sordera, pero fueron más frecuentes en el grupo placebo.

La cafeína puede suprimir la síntesis de eritropoyetina y, por tanto, reducir la concentración de hemoglobina con el tratamiento prolongado.

Se han registrado descensos transitorios de la tiroxina (T4) en lactantes al comienzo del tratamiento, pero no continuaron con el tratamiento mantenido. Los datos disponibles no indican reacciones adversas a largo plazo del tratamiento con cafeína en los recién nacidos por lo que se refiere al desarrollo neurológico, retraso del crecimiento, aparatos cardiovascular y digestivo o sistema endocrino. Aparentemente, la cafeína no agrava la hipoxia cerebral ni empeora los posibles daños resultantes, aunque no puede descartarse esta posibilidad.

#### Otras poblaciones especiales

En un estudio de seguridad post-autorización en el que participaron 506 recién nacidos prematuros tratados con Peyona, se recopilaron datos de seguridad de 31 recién nacidos muy prematuros con insuficiencia hepática/renal. Las reacciones adversas parecieron manifestarse con mayor frecuencia en este subgrupo de recién nacidos que en los recién nacidos que no presentaban insuficiencia orgánica.

En la mayoría de los casos se observaron trastornos cardíacos (taquicardia, incluido un único caso de arritmia).

#### 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 correo electrónico [farmaco.vigilancia@grupoamarey.com](mailto:farmaco.vigilancia@grupoamarey.com) o llamando a la línea de atención al cliente 6461046 en Bogotá D.C.

#### Nuevas interacciones

#### Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

En los recién nacidos prematuros la cafeína se convierte en teofilina y viceversa. Estos principios activos no deben usarse de forma simultánea.

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La isoenzima 1A2 del citocromo P450 (CYP4501A2) es la enzima más importante que participa en el metabolismo de la cafeína en el ser humano. En consecuencia, la cafeína podría interaccionar con principios activos que son sustratos de la CYP1A2, inhiben la CYP1A2 o inducen la CYP1A2. Sin embargo, el metabolismo de la cafeína en los recién nacidos prematuros es reducido debido a que el sistema enzimático hepático todavía es inmaduro.

Aunque existen pocos datos sobre las interacciones de la cafeína con otros principios activos en los recién nacidos prematuros, podría ser necesario reducir la dosis de citrato de cafeína tras la administración conjunta de principios activos que disminuyan la eliminación de cafeína en los adultos (p. ej., cimetidina y ketoconazol) y administrar dosis más altas de citrato de cafeína tras la administración conjunta de principios activos que incrementen la eliminación de cafeína (p. ej., fenobarbital y fenitoína). Cuando existan dudas acerca de las posibles interacciones, deberá determinarse la concentración plasmática de cafeína.

Dado que la proliferación bacteriana en el intestino provoca la aparición de enterocolitis necrosante, la administración conjunta de citrato de cafeína con medicamentos que suprimen la secreción de ácido gástrico (antagonistas del receptor H2 de la histamina o inhibidores de la bomba de protones) podría, en teoría, elevar el riesgo de enterocolitis necrosante.

El uso concomitante de cafeína y doxapram podría potenciar sus efectos estimuladores sobre los sistemas cardiorrespiratorio y nervioso central. Cuando esté indicado el uso concomitante, deberán controlarse atentamente el ritmo cardiaco y la presión arterial.

**3.1.9.19. TRACTOCILE 37,5 MG/5 ML CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN POR INFUSIÓN**  
**TRACTOCILE 6.75 MG/0,9 ML SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN INTRAVENOSA**

Expediente : 19982404 / 19982405  
Radicado : 20201200538 / 20201200541  
Fecha : 29/10/2020  
Interesado : Laboratorios Biopas S.A.

Composición:

- Cada vial por 5 mL contiene 37.5 mg de Atosiban
- Cada ampolleta por 0.9 mL contiene 6.75 mg de Atosiban

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Demorar el nacimiento inminente de pretérmino en mujeres embarazadas que presentan las siguientes características: contracciones uterinas regulares de al menos 30 segundos de duración a una frecuencia mayor a 4 contracciones durante 30 minutos. Dilatación cervical de 1 a 3cm (0 a 3 para nulíparas) y borrado de cuello mayor del 50%. Edad gestacional a partir de las 24 semanas hasta las 33 semanas completas con frecuencia cardíaca fetal normal y edad mayor a 18 años.

Contraindicaciones:

No debe utilizarse en los siguientes casos: edad gestacional inferior a las 24 semanas o mayor a las 33 semanas completas. Ruptura prematura de membranas mayores de 30 semanas de gestación. Crecimiento intrauterino retardado y frecuencia cardíaca fetal anormal. Hemorragia uterina previa al parto que requiere provocar el nacimiento de inmediato. Preclampsia y eclampsia graves que requieren provocar el nacimiento de inmediato. Muerte fetal intrauterina. Sospecha de infección intrauterina. Placenta previa. Abruption placentae. Toda otra condición médica de la madre o del feto por la cual la continuidad del embarazo es peligrosa. Hipersensibilidad conocida al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

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 CCDS 2012/09 Versión 04
- Información para prescribir CCDS 2012/09 Versión 04

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

- **Modificación de dosificación**

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- **Modificación de contraindicaciones**
- **Modificación de precauciones o advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación de interacciones**
- **Inserto CCDS 2012/09 Versión 04**
- **Información para prescribir CCDS 2012/09 Versión 04**

### **Nueva dosificación**

### **Posología y forma de administración**

#### **Posología**

El tratamiento con Tractocile debe ser iniciado y mantenido por un médico especialista en el tratamiento de partos prematuros. Tractocile se administra por vía intravenosa en tres etapas sucesivas: una dosis inicial (6.75 mg) en bolo de Tractocile 6.75 mg/0.9 mL solución inyectable, seguida inmediatamente de una infusión continua de una dosis elevada (infusión de carga de 300 microgramos/min) durante tres horas de Tractocile 37.5 mg/5 mL concentrado para solución para infusión, seguida de una dosis menor de Tractocile 37.5 mg/5 mL concentrado para solución para infusión (infusión de mantenimiento 100 microgramos/ min) hasta 45 horas.

La duración del tratamiento no debe superar las 48 horas. La dosis total administrada durante un ciclo completo de tratamiento con Tractocile no debe superar, preferiblemente, los 330.75 mg de atosiban.

Tan pronto como se diagnostique un parto prematuro se debe iniciar el tratamiento intravenoso con la inyección inicial en bolo. A continuación, iniciar la infusión. En caso de que persistan las contracciones uterinas durante el tratamiento con Tractocile, debe considerarse un tratamiento alternativo.

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La tabla siguiente indica la posología completa de la inyección en embolada, seguida por la infusión:

<b>Etap</b>	<b>Régimen</b>	<b>Velocidad de infusión</b>	<b>Dosis de Atosiban</b>
1	0.9 mL inyección intravenosa en bolo administrada durante 1 minuto	No aplicable	6.75 mg
2	Infusión intravenosa de carga durante 3 horas	24 mL/hora (300 µg/min)	54 mg
3	Infusión intravenosa de mantenimiento hasta 45 horas	8 mL/hora (100 µg/min)	Hasta 270 mg

#### **Retratamiento**

En caso de que sea necesario un nuevo tratamiento con atosiban, se debe comenzar también con una inyección en bolo de Tractocile 6.75 mg/0.9 mL solución inyectable, seguida por la infusión de Tractocile 37.5 mg/5 mL concentrado para solución para infusión.

#### **Pacientes con insuficiencia renal o hepática**

No existe experiencia con el tratamiento de atosiban en pacientes con insuficiencia renal o hepática. Es probable que la insuficiencia renal no requiera un ajuste de dosis, ya que sólo se excreta una pequeña cantidad de atosiban en la orina. En pacientes con insuficiencia hepática, se debe usar atosiban con precaución.

#### **Población pediátrica**

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Tractocile en mujeres embarazadas con una edad inferior a 18 años. No se dispone de datos.

#### **Forma de administración**

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





Para consultar las instrucciones de preparación del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

#### Nuevas contraindicaciones

Tractocile no se debe emplear 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
- Frecuencia cardíaca fetal anormal
- Hemorragia uterina preparto que exija parto inmediato
- Eclampsia y preclamsia grave que exija el parto
- Muerte intrauterina del feto
- Sospecha de infección intrauterina
- Placenta previa
- Abruption placenta (desprendimiento prematuro de la placenta)
- Cualquier otra condición de la madre o del feto en la que la continuación del embarazo sea peligrosa
- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

#### Nuevas precauciones o advertencias

##### Advertencias y precauciones especiales de empleo

Cuando atosiban 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.

No existe experiencia con el tratamiento de atosiban en pacientes con insuficiencia renal o hepática. Es probable que la insuficiencia renal no requiera un ajuste de dosis, ya que sólo se excreta una pequeña cantidad de atosiban en la orina. En pacientes con insuficiencia hepática, se debe usar atosiban con precaución.

La experiencia clínica con el uso de atosiban en embarazos múltiples y en edades gestacionales entre 24 y 27 semanas es limitada debido al pequeño número de pacientes tratadas. Por tanto, el beneficio de atosiban en estos subgrupos es incierto.

El tratamiento con Tractocile se puede volver a repetir, pero la experiencia clínica disponible con varios retratamientos es limitada, hasta un máximo de 3.

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**En caso de retraso del crecimiento intrauterino, la decisión de continuar o reiniciar la administración de Tractocile dependerá de la evaluación de la madurez fetal.**

**Durante la administración de atosiban y en caso de persistencia de las contracciones uterinas se debe considerar la monitorización de las contracciones uterinas y de la frecuencia cardíaca fetal.**

**Atosiban, como antagonista de la oxitocina, puede facilitar teóricamente el relajamiento uterino y la hemorragia postparto, por lo que se debe controlar la pérdida de sangre después del parto. Sin embargo, durante los estudios clínicos no se observaron contracciones uterinas inadecuadas después del parto.**

**Se sabe que los embarazos múltiples y los medicamentos con actividad tocolítica como los bloqueantes del canal del calcio y betamiméticos se asocian con un incremento del riesgo de edema pulmonar. Por lo tanto, atosiban debe usarse con precaución en casos de embarazos múltiples y/o administración concomitante de otros medicamentos con actividad tocolítica.**

**Venta bajo receta médica.**

**Todo medicamento debe conservarse fuera del alcance de los niños.**

#### **Nuevas reacciones adversas**

**Durante los ensayos clínicos, se observaron posibles reacciones adversas en la madre con el uso de atosiban. Durante los ensayos clínicos, en total, el 48% de las pacientes tratadas con atosiban presentaron reacciones adversas. Estas reacciones adversas fueron, en general, de intensidad leve. La reacción adversa reportada más frecuente en la madre es náusea (14%).**

**Durante los ensayos clínicos no se observaron reacciones adversas específicas en el recién nacido por el uso de atosiban. Las reacciones adversas en los recién nacidos estuvieron dentro del rango de variación normal y su incidencia fue similar a la observada en los grupos tratados con placebo o con betamiméticos.**

**La frecuencia de las reacciones adversas se enumera a continuación utilizando la siguiente convención: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1\ 000$  a  $< 1/100$ ); raros ( $\geq 1/10\ 000$  a  $< 1/1\ 000$ ). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.**

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raros
Trastornos del sistema inmunológico				Reacción alérgica
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Hiper glucemia		
Trastornos psiquiátricos			Insomnio	
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea, Mareo		
Trastornos cardiacos		Taquicardia		
Trastornos vasculares		Hipotensión, Rubor		
Trastornos gastrointestinales	Nausea	Vómitos		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Prurito, Erupción	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama				Hemorragia uterina, Atonía uterina
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Reacción en el lugar de inyección	Pirexia	

### Experiencia post-comercialización

Se han reportado eventos respiratorios post comercialización como disnea y edema pulmonar, asociados particularmente con la administración concomitante de otros medicamentos con actividad tocolítica, como los antagonistas del calcio y betamiméticos y/o en mujeres con embarazos múltiples.

### Nuevas interacciones

#### Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Es improbable que atosiban esté implicado en la interacción medicamento-medicamento mediado por el citocromo P450, tal y como han mostrado las investigaciones in vitro, atosiban no es un sustrato para el sistema citocromo P450, y no inhibe el metabolismo de fármacos por parte de los enzimas P450.

Se han realizado estudios de interacción con labetalol y betametasona en mujeres voluntarias sanas. No se ha encontrado ninguna interacción clínicamente relevante entre atosiban y betametasona o labetalol.

### 3.1.9.20. APROVEL 150 MG APROVEL 300 MG

Expediente : 226034 / 226033

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Radicado : 20201202974 / 20201203045  
Fecha : 03/11/2020  
Interesado : Sanofi-Aventis de Colombia S.A.

Composición:

- Cada tableta contiene 150 mg de Irbesartan
- Cada tableta contiene 300 mg de Irbesartan

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones:

Medicamento alternativo en el tratamiento de la hipertensión arterial. Útil como coadyuvante en la protección renal en pacientes con diabetes tipo ii.

Contraindicaciones:

Aprovel® está contraindicado en pacientes que presentan hipersensibilidad a irbesartán o a cualquier otro de sus componentes.

No coadministrar aprovel® con medicamentos que contengan aliskireno en pacientes con diabetes o con insuficiencia renal moderada a severa (tasa de filtración glomerular (tfg) <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

No coadministrar aprovel® con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (iecas) en pacientes con nefropatía diabética.

Embarazo y lactancia.

Nuevas precauciones y advertencias

Hipotensión-depleción de volumen intravascular:

Aprovel® ha sido raramente asociado con hipotensión en pacientes hipertensos sin ninguna otra comorbilidad. En pacientes con depleción de sodio o de volumen como aquellos tratados vigorosamente con diuréticos y/o restricción de sal, o en hemodiálisis, puede producirse hipotensión sintomática similar a la presentada con los iecas. La depleción de volumen y/o de sodio debe corregirse antes de iniciar la terapia con irbesartán o debe considerarse el inicio de una dosis menor del mismo.

Morbilidad y mortalidad neonatal / fetal:

Aunque no existe experiencia de aprovel® en mujeres embarazadas, la exposición in útero a los iecas en pacientes en gestación durante el segundo y tercer trimestre se ha visto

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



relacionada con reportes de lesiones y muerte del feto en desarrollo. Por lo tanto, así como sucede para cualquier medicamento que actúe directamente en el sistema reninaangiotensina- aldosterona, aprovel® no debe ser utilizado durante el embarazo. Si durante el curso del tratamiento se detecta el embarazo, aprovel® debe suspenderse tan pronto como sea posible.

#### Generales:

Como consecuencia de la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona, los cambios en la función renal en individuos susceptibles pueden ser esperados. En los pacientes cuya función renal depende de la actividad del sistema renina-angiotensinaaldosterona (p.ej., pacientes hipertensos con estenosis de la arteria renal en uno o ambos riñones, o pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave), el tratamiento con fármacos que afecten a este sistema, se ha asociado con oliguria y/o azoemia progresiva y (raramente) con insuficiencia renal aguda y/o la muerte. No es posible descartar que ocurra un efecto similar con el uso de un antagonista del receptor de angiotensina ii, incluyendo irbesartán.

En pacientes hipertensos con diabetes tipo 2 con proteinuria (? 900 mg/día), una población que tiene un alto riesgo de presentar estenosis de la arterial renal, ningún paciente tratado con aprovel® en el idnt tuvo una elevación temprana aguda de la creatinina sérica atribuible a la estenosis de la arteria renal.

Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (sraa): el bloqueo dual del sraa por la combinación de aprovel® con un ieca o aliskireno no se recomienda ya que aumenta el riesgo de hipotensión, hipercalemia y cambios en la función renal comparado con la monoterapia.

El uso de aprovel® en combinación con aliskireno está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (tfg < 60 ml/ min/1.73 m2).

El uso de aprovel® en combinación con los iecas está contraindicado en pacientes con nefropatía diabética.

El uso de aprovel® en pacientes con psoriasis o antecedentes de psoriasis debe evaluarse cuidadosamente debido a que puede exacerbar la psoriasis.

- insuficiencia renal leve y trasplante renal: cuando aprovel® es usado en pacientes con insuficiencia renal, se recomienda control periódico de potasio y de los niveles séricos de creatinina. No hay experiencia en la administración de aprovel® en pacientes recién trasplantados.
- pacientes hipertensos con diabetes mellitus ii y nefropatía avanzada: los efectos de irbesartan en eventos renales y cardiovasculares no fueron uniformes en todos los

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



subgrupos, en un análisis llevado a cabo en el estudio con pacientes con enfermedad renal avanzada. En particular, parecían menos favorables en mujeres y sujetos de raza diferente a la caucásica.

- hiperkalemia: existe riesgo de aumento sérico del potasio en algunas circunstancias, por lo que se debe contar con seguimiento estricto del potasio.
- estenosis de la válvula aortica y mitral, cardiomiopatía hipertrófica obstructiva:
- Como con otros vasodilatadores, se indica precaución especial en pacientes que sufran de estenosis de la válvula aortica y mitral o cardiomiopatía hipertrófica obstructiva.
- hiperaldosteronismo primario: pacientes con hiperaldosteronismo primario usualmente no responden a los medicamentos antihipertensivos inhibidores del sistema reína-angiotensina. Por lo tanto, el uso de aprovel® no es recomendado.

### Embarazo

Cuando se detecta el embarazo, el uso de aprovel® debe ser suspendido tan pronto como sea posible.

### Lactancia

El irbesartán es secretado en la leche de ratas lactantes. No se sabe si irbesartán o sus metabolitos son secretados en la leche humana. Se debe tomar la decisión de suspender la lactancia o el medicamento, tomando en cuenta la importancia de aprovel® en el tratamiento de la madre y el potencial riesgo para el infante.

### Efectos sobre la capacidad para conducir y operar maquinaria

No se ha estudiado el efecto de irbesartán sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas, pero basándose en sus propiedades farmacodinámicas, es improbable que irbesartán altere esta capacidad. Al conducir o al utilizar maquinaria, debe tenerse en cuenta que durante el tratamiento de la hipertensión pueden aparecer ocasionalmente mareo o fatiga.

**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

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Inserto versión CO\_Aprovel\_150\_300mg\_TAB\_PI\_L. Revisión: Septiembre2020
- Información para prescribir versión CO\_Aprovel\_150\_300mg\_TAB\_PIL\_L. Revisión: Septiembre2020

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

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de contraindicaciones**
- **Modificación de precauciones o advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación de interacciones**

#### **Nueva dosificación**

##### **Dosis Recomendada**

La dosis inicial habitual de APROVEL® es de 150 mg administrados una vez al día. En pacientes que requieran una mayor reducción de la presión arterial, la dosis de APROVEL® puede incrementarse a 300 mg una vez al día.

Si la presión arterial no se controla adecuadamente con APROVEL® como monoterapia, es posible añadir un diurético (P.ej., hidroclorotiazida 12,5 mg diarios) u otro agente antihipertensivo (P.ej., betabloqueadores o bloqueadores de los canales de calcio de acción prolongada).

En pacientes con hipertensión y nefropatía por diabetes tipo 2, se prefiere APROVEL® 300 mg una vez al día como dosis de mantenimiento. APROVEL® puede ser administrado con o sin las comidas.

##### **Pacientes con depleción de volumen intravascular**

En pacientes con depleción severa de volumen o de sodio, como aquellos tratados vigorosamente con diuréticos o hemodiálisis, estas condiciones deben ser corregidas antes de administrar APROVEL®, o debe considerarse iniciar con una dosis más baja.

Si la presión arterial no es controlada adecuadamente, la dosis puede ser aumentada.

##### **Insuficiencia Renal**

En general, no es necesario reducir la dosis en pacientes con alteraciones de la función renal (independientemente de su grado).

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



### **Insuficiencia Hepática**

En general, no es necesario reducir la dosis en pacientes con alteraciones de la función hepática (grado leve a moderado).

### **Pacientes pediátricos**

La seguridad y la eficacia en niños no han sido establecidas.

### **Pacientes Ancianos**

En general, no es necesario reducir la dosis en pacientes ancianos.

Entre los pacientes que recibieron irbesartán en los estudios clínicos, no se encontraron diferencias en la eficacia o en la seguridad entre los de edad avanzada (65 años o más) y los más jóvenes.

### **Nuevas contraindicaciones**

**APROVEL®** está contraindicado en pacientes que presentan hipersensibilidad a Irbesartán o a cualquier otro de sus componentes.

No coadministrar IECA o ARA II (**APROVEL®** pertenece al grupo de los ARA II) con medicamentos que contengan aliskireno en pacientes con diabetes o con insuficiencia renal moderada a severa (tasa de filtración glomerular (TFG) <60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>). No coadministrar **APROVEL®** con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs) en pacientes con nefropatía diabética.

### **Embarazo**

Cuando se detecta el embarazo, el uso de **APROVEL®** debe ser suspendido tan pronto como sea posible.

### **Lactancia**

El Irbesartán es secretado en la leche de ratas lactantes. No se sabe si irbesartán o sus metabolitos son secretados en la leche humana. Se debe tomar la decisión de suspender la lactancia o el medicamento, tomando en cuenta la importancia de **APROVEL®** en el tratamiento de la madre y el potencial riesgo para el infante.

### **Nuevas precauciones o advertencias**

#### **Hipotensión-Depleción de volumen intravascular:**

**APROVEL®** ha sido raramente asociado con hipotensión en pacientes hipertensos sin ninguna otra comorbilidad. En pacientes con depleción de sodio o de volumen como aquellos tratados vigorosamente con diuréticos y/o restricción de sal, o en

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





hemodiálisis, puede producirse hipotensión sintomática similar a la presentada con los IECAs. La depleción de volumen y/o de sodio debe corregirse antes de iniciar la terapia con irbesartán o debe considerarse el inicio de una dosis menor del mismo.

#### **Morbilidad y mortalidad neonatal / fetal:**

Aunque no existe experiencia de APROVEL® en mujeres embarazadas, la exposición in útero a los IECAs en pacientes en gestación durante el segundo y tercer trimestre se ha visto relacionada con reportes de lesiones y muerte del feto en desarrollo. Por lo tanto, así como sucede para cualquier medicamento que actúe directamente en el sistema reninaangiotensina - aldosterona, APROVEL® no debe ser utilizado durante el embarazo. Si durante el curso del tratamiento se detecta el embarazo, APROVEL® debe suspenderse tan pronto como sea posible.

#### **Hipoglicemia:**

El irbesartan puede inducir hipoglicemia, particularmente en pacientes con diabetes. Por lo tanto, puede ser requerido ajustar la dosis en el tratamiento antidiabetes como la repaglinida o la insulina.

#### **Generales:**

Como consecuencia de la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona, los cambios en la función renal en individuos susceptibles pueden ser esperados. En los pacientes cuya función renal depende de la actividad del sistema renina-angiotensinaaldosterona (P.ej., pacientes hipertensos con estenosis de la arteria renal en uno o ambos riñones, o pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave), el tratamiento con fármacos que afecten a este sistema se ha asociado con oliguria y/o azoemia progresiva y (raramente) con insuficiencia renal aguda y/o la muerte. No es posible descartar que ocurra un efecto similar con el uso de un antagonista del receptor de angiotensina II, incluyendo irbesartán.

En pacientes hipertensos con diabetes tipo 2 con proteinuria (900 mg/día), una población que tiene un alto riesgo de presentar estenosis de la arterial renal, ningún paciente tratado con APROVEL® en el IDNT tuvo una elevación temprana aguda de la creatinina sérica atribuible a la estenosis de la arteria renal.

**Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina–aldosterona (SRAA):** El bloqueo dual del SRAA por la combinación de APROVEL® con un IECA o aliskireno no se recomienda ya que aumenta el riesgo de hipotensión, hipercalemia y cambios en la función renal comparado con la monoterapia.

**No utilizar terapia combinada con medicamentos que actúan sobre el SRA (IECA, ARA II o Aliskireno), excepto en aquellos casos que se considere imprescindible. En estos casos, el tratamiento debe llevarse a cabo bajo la supervisión de un médico**

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



con experiencia en el tratamiento de este tipo de pacientes, vigilando estrechamente la función renal, el balance hidroelectrolítico y la tensión arterial.

El uso de APROVEL® en combinación con aliskireno está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG < 60 mL/ min/1.73 m<sup>2</sup>).

El uso de APROVEL® en combinación con los IECAs está contraindicado en pacientes con nefropatía diabética.

El uso de APROVEL® en pacientes con psoriasis o antecedentes de psoriasis debe evaluarse cuidadosamente debido a que puede exacerbar la psoriasis.

- **Insuficiencia renal leve y trasplante renal:** Cuando APROVEL® es usado en pacientes con insuficiencia renal, se recomienda control periódico de potasio y de los niveles séricos de creatinina. No hay experiencia en la administración de APROVEL® en pacientes recién trasplantados.
- **Pacientes hipertensos con diabetes mellitus II y nefropatía avanzada:** Los efectos de irbesartan en eventos renales y cardiovasculares no fueron uniformes con todos los subgrupos, en un análisis llevado a cabo en el estudio con pacientes con enfermedad renal avanzada. En particular, parecían menos favorables en mujeres y sujetos de raza diferentes a la caucásica (ver sección farmacodinámica).
- **Hiperkalemia:** Existe riesgo de aumento sérico del potasio en algunas circunstancias, por lo que se debe contar con seguimiento estricto del potasio.
- **Estenosis de la válvula aortica y mitral, cardiomiopatía hipertrófica obstructiva:** como con otros vasodilatadores, se indica precaución especial en pacientes que sufran de estenosis de la válvula aortica y mitral o cardiomiopatía hipertrófica obstructiva.
- **Hiperaldosteronismo primario:** pacientes con hiperaldosteronismo primario usualmente no responden a los medicamentos antihipertensivos inhibidores del sistema reína-angiotensina. Por lo tanto, el uso de APROVEL® no es recomendado.

## Nuevas reacciones adversas

## Experiencia Clínica

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**La seguridad de APROVEL® ha sido evaluada en aproximadamente 5000 sujetos en estudios clínicos, incluyendo 1300 pacientes hipertensos tratados por más de 6 meses y más de 400 pacientes tratados por un año o más. Los eventos adversos de los pacientes que recibieron APROVEL® fueron generalmente leves y transitorios sin ninguna relación con la dosis. La incidencia de eventos adversos no se relacionó con la edad, género o raza.**

**En estudios comparativos con placebo, incluyendo 1965 pacientes tratados con irbesartán (duración usual 1 a 3 meses), la suspensión del tratamiento por algún evento adverso clínico o de laboratorio fue 3,3% para pacientes tratados con irbesartán y 4,5% para pacientes tratados con placebo (p=0,029).**

**Los eventos adversos clínicos probablemente o posiblemente relacionados, o con una relación incierta, con la terapia, que se presentaron en al menos 1% de los pacientes tratados con irbesartán o placebo, se muestran en la siguiente tabla.**

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**Experiencias\* clínicas adversas en estudios de hipertensión**

SISTEMA/EVENTO	Incidencia atribuida al porcentaje (%) de terapia de los pacientes*	
	Irbesartan n=1985	Placebo n=641
General		
Fatiga	4.3	3.7
Influenza	2.3	2.0
Dolor en el pecho	1.8	1.7
Cardiovascular		
Edema	1.5	2.3
Taquicardia	1.2	0.9
Gastrointestinal		
Diarrea	3.1	2.2
Nausea/Vómito	2.1	2.8
Dispepsia/ Acidez	1.7	1.1
Dolor abdominal	1.4	2.0
Sistema Nervioso		
Mareo	4.9	5.0
Dolos de cabeza	12.3	16.7
Ansiedad y nerviosismo	1.1	0.9
Dermatológico		
Erupción cutánea	1.3	2.0
Musculoesquelético/Conectivo		
Dolor Musc/Esque	6.6	6.6
Trauma Musc/Esque	1.9	0.5
Renal/Genitourinario		
UTI	1.1	1.4
Respiratorio		
Infección respiratoria superior	8.5	6.2
Anormalidad sinusal	3.4	5.0
Tos	2.8	2.7
Faringitis	2.2	2.5
Rinitis	1.9	2.8

Diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de tratamiento con Irbesartan y placebo

Las reacciones adversas que ocurrieron en 2 o más pacientes hipertensos en ensayos clínicos con 3396 pacientes se clasificaron utilizando la terminología estándar y en la siguiente lista se clasifican por sistema corporal y se enumeran por orden de frecuencia decreciente de acuerdo con las siguientes definiciones: reacciones adversas comunes son aquellas ocurriendo en una o más ocasiones en al menos 1/100 pero menos de 1/10 pacientes; reacciones adversas infrecuentes son

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



aquellas que ocurren en al menos 1/1000 pero menos de 1/100 pacientes; raras reacciones adversas son aquellas que ocurren en menos de 1/1000 pacientes.

**Cardiovasculares:**

**Poco frecuentes:** Alteración del ritmo subjetivo, rubor, anormalidad del ECG, soplo cardíaco, alteración del ritmo cardíaco, hipotensión ortostática, alteración del ritmo auricular, bradicardia, hipotensión;

**Raras:** síncope, trastorno de conducción, infarto de miocardio

**Dermatológico:**

**Poco común:** prurito, eritema facial;

**Raras:** dermatitis, acné, anormalidad en el cuero cabelludo.

**Desequilibrio endocrino / metabólico / electrolítico:**

**Poco común:** disfunción sexual, cambio de la libido;

**Raras:** desorden de senos, gota, bochornos.

**Gastrointestinal:**

**Poco frecuentes:** estreñimiento, flatulencia, boca seca, distensión del abdomen;

**Raras:** heces anormales, disminución del apetito, aumento del apetito, lesión oral, disfagia, esofagitis.

**General:**

**Poco frecuentes:** debilidad, hiperhidrosis, malestar general, aumento de peso;

**Raras:** sensación de frío, sensación de calor, dolor.

**Hematopoyético:**

**Raro:** anemia.

**Trastorno de Inmunología / Sensibilidad:**

**Poco común:** edema de la extremidad superior;

**Raras:** edema de cabeza / cuello.

**Tejido musculoesquelético / conectivo:**

**Poco común:** calambre muscular, extremidad inflamada;

**Raras:** artritis, dolor muscular, mialgia, debilidad en las extremidades, rigidez en las extremidades inferiores.

**Sistema nervioso:**

**Poco frecuentes:** mareos ortostáticos, entumecimiento, alteración del sueño, depresión, emoción lábil / alteración, somnolencia, vértigo, parestesia;

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**Raras:** trastorno relacionado con el estrés, temblor, alteración de la coordinación, sueños perturbadores.

**Renal / genitourinario:**

**Poco común:** anomalía de la micción.

**Respiratorio:**

**Poco común:** epistaxis, disnea.

**Sentidos especiales:**

**Poco frecuentes:** alteración de la visión, anormalidad auditiva;

**Raras:** molestias en los ojos -otras, anomalías en los párpados, anomalías en el campo visual, mal sabor de los medicamentos, alteración del gusto.

**Estudios clínicos en hipertensión y diabetes tipo 2 con nefropatía:**

En estudios clínicos en pacientes con hipertensión y diabetes tipo 2 con nefropatía, los eventos adversos del medicamento fueron similares a los de los ensayos clínicos en pacientes hipertensos con excepción de los síntomas ortostáticos (mareo, mareo ortostático, e hipotensión ortostática) observados en el IDNT (Irbesartán Diabetic Nephropathy Trial) (proteinuria 900mg/día, y creatinina sérica de 1,0-3,0 mg/dL).

En el IDNT los síntomas ortostáticos ocurrieron con más frecuencia en el grupo de APROVEL® (mareo 10,2%, mareo ortostático 5,4%, hipotensión ortostática 5,4%) que en el grupo de placebo (mareo 6,0%, mareo ortostático 2,7%, hipotensión ortostática 3.2%).

Las tasas (por ciento) de suspensiones debido a síntomas ortostáticos de APROVEL® vs placebo fueron: mareo 0,3 vs 0,5; mareo ortostático 0,2 vs 0,0; e hipotensión ortostática, 0,0 vs 0,0.

**Experiencia Post-mercadeo:**

**Hipertensión:** al igual que sucede con otros antagonistas de los receptores de angiotensina II, reacciones de hipersensibilidad (angioedema, urticaria, reacciones anafilácticas incluyendo shock anafiláctico) han sido reportados desde el inicio del mercadeo de la monoterapia con irbesartán. Los siguientes eventos han sido reportados durante la vigilancia post-mercadeo, vértigo, astenia, hipercalemia, mialgia, ictericia, pruebas de función hepática elevadas, hepatitis, tinnitus, anemia, trombocitopenia (incluyendo purpura trombocitopenica), psoriasis (y exacerbación de la psoriasis), fotosensibilidad y alteraciones de la función renal, inclusive casos aislados de insuficiencia renal en pacientes en riesgo e hipoglicemia.

**Resultados de las Pruebas de laboratorio:**

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No ocurrió ningún cambio clínicamente significativo en los parámetros de pruebas de laboratorio en estudios clínicos controlados de hipertensión. No es necesaria una vigilancia especial de parámetros de laboratorio en pacientes con hipertensión arterial esencial en terapia con APROVEL®.

En dos estudios clínicos de pacientes con hipertensión y diabetes tipo 2 con nefropatía (IDNT e IRMA 2, ver 13. Propiedades farmacológicas) se reportó lo siguiente:

**Hipercalemia:** En el IDNT el porcentaje de sujetos con hipercalemia (>6mEq/L) fue 18,6% en el grupo de APROVEL® comparado con 6,0% en el grupo de placebo. En IRMA 2 el porcentaje de sujetos con hipercalemia (>6mEq/L) fue 1,0% en el grupo de APROVEL® y ninguno en el grupo de placebo.

En el IDNT la tasa de suspensiones por hipercalemia en el grupo de APROVEL® fue 2,1% comparado con 0,36% en el grupo de placebo. En IRMA 2, la tasa de suspensiones del medicamento debido a hipercalemia en el grupo de APROVEL® fue 0,5% comparado a ninguno en el grupo de placebo.

#### Nuevas interacciones

Basado en datos in vitro, no se espera que ocurra ninguna interacción con medicamentos cuyo metabolismo depende de isoenzimas del citocromo P450, CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2D6, CYP2E1 o CYP3A4, Irbesartán es metabolizado principalmente por la CYP2C9, sin embargo, durante estudios de interacción clínica, no se observó ninguna interacción farmacodinámica significativa cuando irbesartán se administró junto con warfarina (un medicamento metabolizado por la CYP2C9). Irbesartán no afecta la farmacocinética de la digoxina o la simvastatina. Los parámetros farmacocinéticos de irbesartán no son afectados por la coadministración con nifedipino o hidroclorotiazida.

La combinación de APROVEL® con medicamentos que contienen aliskireno está contraindicada en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal moderada a severa (TFG<60mL/min/1,73m<sup>2</sup>) y no es recomendada en otros pacientes.

**Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs):** El uso de APROVEL® en combinación con los IECAs está contraindicado en pacientes con nefropatía diabética y no es recomendada en otros pacientes.

Basado en la experiencia del uso de otros medicamentos que afectan el sistema reninaangiotensina, el uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos de la sal que contienen potasio, u otros medicamentos que pueden incrementar la calemia con irbesartán, pueden producir

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



un aumento de los niveles séricos de potasio, algunas veces severo y requiere un control cuidadoso del potasio sérico.

En pacientes mayores, con depleción de volumen (incluyendo aquellos en tratamiento con medicamentos diuréticos), o con compromiso de la función renal, la coadministración de AINES, incluyendo los inhibidores selectivos de la COX-2, con antagonistas de los receptores de angiotensina II como irbesartán, puede resultar en el deterioro de la función renal y posible falla renal aguda. Estos efectos son generalmente reversibles. Se debe monitorizar la función renal de manera periódica en pacientes que reciben irbesartán y AINES. El efecto antihipertensivo de los antagonistas de los receptores de angiotensina II como irbesartán, puede verse atenuado por los AINES, incluyendo los inhibidores selectivos de la COX-2.

**Repaglinida:** Puede ser requerido ajustar la dosis en el tratamiento antidiabetes como la repaglinida.

**Litio:** se ha reportado incremento en las concentraciones séricas de litio y toxicidad por litio, con el uso concomitante de irbesartán. Se deben monitorear los niveles de litio en pacientes que reciben irbesartán y litio.

En cuanto al Inserto versión CO\_Aprovel\_150\_300mg\_TAB\_PI\_L. Revisión: Septiembre 2020, Información para prescribir versión CO\_Aprovel\_150\_300mg\_TAB\_PIL\_L. Revisión: septiembre 2020 deberá ajustar la indicación a la aprobada en el registro.

### 3.1.9.21. ALECENSA

Expediente : 20157000  
Radicado : 20201204100  
Fecha : 04/11/2020  
Interesado : Productos Roche S.A.

Composición: Cada cápsula contiene 150 mg de Alectinib

Forma farmacéutica: Cápsula dura

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

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





- Modificación de reacciones adversas
- Información para prescribir versión CDS 6.0 octubre de 2017

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

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de precauciones o advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Información para prescribir versión CDS 6.0 octubre de 2017**

**Nueva dosificación**

**Posología y forma de administración**

**Indicaciones generales**

Para seleccionar a los pacientes con CPNM ALKpositivo se requiere un ensayo de ALK validado. Antes de iniciar el tratamiento de primera línea con Alecensa se debe determinar si el CPNM es ALKpositivo.

Las cápsulas duras de Alecensa deben tomarse con la comida, ingerirse enteras y no deben abrirse ni disolverse. La dosis recomendada de Alecensa es de 600 mg (4 cápsulas de 150 mg), administrada por vía oral 2 veces al día (/12h) (dosis diaria total de 1200 mg).

Los pacientes con una insuficiencia hepática grave subyacente deben ser tratados con una dosis de 450 mg por vía oral 2 veces al día (dosis diaria total de 900 mg). Ref 43

**Duración del tratamiento**

Se recomienda que los pacientes sean tratados con Alecensa hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de toxicidad no controlable.

**Dosis diferidas u omitidas**

Si se omite una dosis prevista de Alecensa, el paciente puede tomarla salvo que falten menos de 6 horas para tomar la siguiente dosis programada. Si el paciente vomitara después de tomar una dosis de Alecensa, deberá esperar hasta el momento previsto para tomar la dosis siguiente.

**Modificación de la dosis**

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El manejo de los eventos adversos puede requerir la interrupción temporal de la administración, la reducción de la dosis o la retirada del tratamiento con Alecensa. La dosis de Alecensa debe reducirse a razón de 150 mg/12h según la tolerabilidad. El tratamiento con Alecensa debe retirarse permanentemente si el paciente no tolera la dosis de 300 mg/12h.

En la tabla 1 se presentan las recomendaciones generales para modificar la dosis de Alecensa.

Tabla 1. Pauta de reducción de la dosis

Pauta de reducción de la dosis	Nivel de dosis
Dosis	600 mg/12h
Primera reducción de la dosis	450 mg/12h
Segunda reducción de la dosis	300 mg/12h

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**Tabla 2. Recomendaciones sobre la modificación de la dosis debido a determinadas reacciones adversas (v. 2.4.1 Advertencias y precauciones especiales y 2.6 Reacciones adversas)[30]**

Grado	Tratamiento con Alecensa
Enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis (todos los grados)	Se interrumpirá de inmediato y se retirará permanentemente si no se han identificado otras posibles causas de enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis.
Elevación de la concentración de ALT o AST de grado $\geq 3$ ( $>5$ veces por encima del LSN) con una bilirrubina total $\leq 2$ veces por encima del LSN	Se debe suspender temporalmente hasta que se recuperen los valores iniciales o un grado $\leq 1$ ( $\leq 3$ veces por encima del LSN); luego se reanuda con una dosis reducida (v. tabla 1).
Elevación de la concentración de ALT o AST de grado $\geq 2$ ( $> 3$ veces por encima del LSN) con una elevación de la bilirrubina total $>2$ veces por encima del LSN en ausencia de colestasis o hemólisis	Se debe suspender definitivamente el tratamiento con Alecensa.
Bradicardia* de grado 2 o de grado 3 (sintomática, puede ser grave y médicamente significativa; indicada la intervención médica)	Se debe suspender temporalmente hasta alcanzar una bradicardia de grado $\leq 1$ (asintomática) o hasta que la frecuencia cardíaca sea $\geq 60$ lpm. Se evaluarán los medicamentos administrados concomitantemente conocidos por provocar bradicardia, así como los antihipertensores. Si se ha identificado algún medicamento administrado concomitantemente que pueda contribuir a la bradicardia y se ha retirado o se ha ajustado su dosis, se reanuda la administración de Alecensa con la dosis previa, una vez que se haya alcanzado una bradicardia de grado $\leq 1$ (asintomática) o una frecuencia cardíaca $\geq 60$ lpm. Si no se ha identificado ningún medicamento administrado concomitantemente que pueda contribuir a la bradicardia, o si se ha identificado pero no se ha retirado o no se ha modificado su dosis, se reanuda la administración de Alecensa con una dosis reducida (v. tabla

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	1) tras alcanzar una bradicardia de grado $\leq 1$ (asintomática) o una frecuencia cardíaca $\geq 60$ lpm.
Bradicardia* de grado 4 (consecuencias potencialmente mortales; está indicada una intervención urgente)	Se debe suspender permanentemente la administración de Alecensa si no se ha identificado ningún medicamento administrado concomitantemente que pueda contribuir a la bradicardia. Si se ha identificado algún medicamento concomitante que pueda contribuir a la bradicardia y se ha retirado, o si se ha ajustado su dosis, se reanudará el tratamiento con una dosis reducida (v. tabla 1) tras alcanzar una bradicardia de grado $\leq 1$ (asintomática) o una frecuencia cardíaca $\geq 60$ lpm, vigilando frecuentemente al paciente según esté indicado desde el punto de vista clínico. Se debe retirar permanentemente en caso de recidiva.
Aumento de la concentración de CPK $>5$ veces por encima del LSN	Se suspenderá temporalmente hasta que se recuperen los valores iniciales o valores $\leq 2,5$ veces por encima del LSN; luego se reanudará con la misma dosis [29].
Aumento de la concentración de CPK $>10$ veces por encima del LSN o segunda ocasión de un aumento de la CPK $>5$ veces por encima del LSN	Se suspenderá temporalmente hasta que se recuperen los valores iniciales o valores $\leq 2,5$ veces por encima del LSN; luego se reanudará con una dosis reducida, tal como se indica en la tabla 1 [29].

ALT = alanina-aminotransferasa; AST = aspartato-aminotransferasa; LSN = límite superior de la normalidad.

\* Frecuencia cardíaca  $<60$  latidos por minuto (lpm)

### Pautas posológicas especiales

#### Uso en pediatría

No se han estudiado la seguridad ni la eficacia de Alecensa en menores de 18 años.

#### Uso en geriatría

No es necesario ajustar la dosis de Alecensa en pacientes  $\geq 65$  años.

#### Insuficiencia renal

No es preciso ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. No se ha estudiado el uso de Alecensa en pacientes con insuficiencia renal grave; sin embargo, dado que la eliminación del alectinib por vía renal es insignificante, no es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal grave.

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



### **Insuficiencia hepática**

No es preciso ajustar la dosis en pacientes con una insuficiencia hepática leve o moderada subyacente. Los pacientes con una insuficiencia hepática grave subyacente deben ser tratados con una dosis de 450 mg por vía oral 2 veces al día (dosis diaria total de 900 mg)

### **Nuevas precauciones o advertencias**

#### **Advertencias y precauciones generales**

#### **Enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis**

Se han descrito casos de enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis en ensayos clínicos con Alecensa. Se debe vigilar a los pacientes para detectar síntomas pulmonares indicativos de una neumonitis. Se interrumpirá inmediatamente la administración de Alecensa en pacientes con diagnóstico de enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis, y se retirará permanentemente Alecensa si no se identifican otras posibles causas de enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis.

#### **Hepatotoxicidad**

Se han registrado elevaciones de la concentración de alanina-aminotransferasa (ALT) y aspartato-aminotransferasa (AST) >5 veces por encima del LSN, así como elevaciones de la concentración de la bilirrubina >3 veces por encima del LSN en pacientes participantes en ensayos clínicos fundamentales con Alecensa. La mayoría de estos eventos tuvieron lugar en los 3 primeros meses de tratamiento. En los ensayos clínicos fundamentales de Alecensa se notificó que 3 pacientes con elevaciones de la AST o la ALT de grado 3-4 presentaban una lesión hepática inducida por fármacos. En 1 paciente tratado en ensayos clínicos con Alecensa se observaron elevaciones concomitantes de la ALT o la AST  $\geq 3$  veces por encima del LSN y de la bilirrubina total  $\geq 2$  veces por encima del LSN, con concentraciones normales de fosfatasa alcalina.

Se debe evaluar la función hepática (determinación de la ALT, la AST y la bilirrubina total) antes de iniciar el tratamiento y posteriormente cada 2 semanas durante los 3 primeros meses de tratamiento; a partir de entonces, las evaluaciones se realizarán periódicamente, dado que pueden producirse eventos al cabo de más de 3 meses, y serán más frecuentes en aquellos pacientes que hayan presentado elevaciones de las aminotransferasas y la bilirrubina [29]. Considerando la gravedad de la reacción adversa, se suspenderá provisionalmente la administración de Alecensa y se reanudará con una dosis reducida, o bien se retirará definitivamente, tal como se describe en la tabla 2.

### **Mialgias y elevación de la concentración de creatina-cinasa (CPK) de carácter grave**

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se han notificado casos de mialgias o dolor osteomuscular en pacientes de ensayos fundamentales con Alecensa, incluidos eventos de grado 3. Se registraron elevaciones de la CPK en ensayos fundamentales con Alecensa, incluidos eventos de grado 3. La mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición de una elevación de grado 3 de la CPK fue de 14 días en los ensayos fundamentales de fase II (NP28761, NP28673). La mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición de una elevación de grado 3 de la CPK fue de 27,5 días en el ensayo clínico fundamental de fase III (BO28984).

Se debe advertir a los pacientes que notifiquen cualquier dolor muscular, dolor a la palpación o debilidad sin causa aparente. La concentración de CPK debe determinarse cada 2 semanas durante el primer mes de tratamiento y según esté indicado desde el punto de vista clínico en los pacientes que refieran síntomas. Según la gravedad de la elevación de la CPK, se suspenderá Alecensa, y posteriormente se reanudará el tratamiento o se reducirá la dosis.

#### **Bradicardia**

Puede producirse bradicardia sintomática al administrar Alecensa. Se deben vigilar la frecuencia cardíaca y la presión arterial según esté indicado desde el punto de vista clínico. No es necesario modificar la dosis en caso de bradicardia asintomática. Si el paciente sufre bradicardia sintomática o eventos potencialmente mortales, se deben evaluar los medicamentos conocidos por causar bradicardia que se estén administrando concomitantemente, así como los antihipertensores, y el tratamiento con Alecensa se ajustará tal como se describe en la tabla 2.

#### **Fotosensibilidad**

Se han notificado casos de fotosensibilidad a la luz solar al administrar Alecensa. Se debe advertir a los pacientes que eviten la exposición prolongada al sol mientras estén tomando Alecensa y durante al menos 7 días después de concluir el tratamiento. También se les debe indicar que utilicen un protector solar y protector labial de amplio espectro frente a los rayos ultravioleta A (UVA) y B (UVB), con un factor de protección solar  $\geq 50$ , para protegerse de una posible quemadura solar.

#### **Toxicidad embriofetal**

Alecensa puede causar daño fetal si se administra a una embarazada. El alectinib provocó toxicidad embriofetal cuando se administró a ratas y conejas preñadas. Las pacientes con posibilidad de quedar embarazadas o las mujeres con posibilidad de quedar embarazadas que sean parejas de varones que reciben Alecensa deben usar métodos anticonceptivos sumamente eficaces durante el tratamiento y durante al menos 3 meses después de administrar la última dosis de Alecensa.

#### **Intolerancia a la lactosa**

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa Lapp o malabsorción de glucosagalactosa no deben tomar este medicamento.**

**Abuso y dependencia del fármaco  
No procede.**

**Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas  
No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.**

**Nuevas reacciones adversas**

#### **Ensayos clínicos**

En el programa de desarrollo clínico de Alecensa en su conjunto, se calcula que han recibido Alecensa un total de 928 pacientes y que 203 pacientes han recibido Alecensa en condiciones de enmascaramiento. [41] La seguridad de Alecensa se ha evaluado en ensayos clínicos fundamentales de fase II (NP28761 y NP28673) en 253 pacientes con CPNM ALK-positivo tratados con la dosis recomendada de 600 mg/12h. La mediana de la duración de la exposición a Alecensa fue de 11 meses (intervalo: 0-35 meses). La seguridad de Alecensa también se evaluó en 152 pacientes con CPNM ALKpositivo tratados con una dosis de 600 mg dos veces al día en el ensayo clínico de fase III BO28984. La mediana de la duración de la exposición a Alecensa fue de 17,9 meses.

Las reacciones adversas a la medicación más frecuentes ( $\geq 20$  %) fueron el estreñimiento (36 %), el edema (34 % incluido el edema periférico, generalizado, palpebral y periorbitario), la mialgia (31 %, incluida la mialgia y el dolor musculoesquelético), las náuseas (22 %), la bilirrubina elevada (21 %, incluidas la bilirrubina elevada en sangre, la hiperbilirrubinemia y la bilirrubina conjugada elevada), la anemia (20 %, incluidas la anemia y la hemoglobina disminuida), y el exantema (20 %, incluidos el exantema, el exantema maculopapuloso, la dermatitis acneiforme, el eritema, el exantema generalizado, el exantema papuloso, el exantema prurítico y el exantema maculoso).

En la tabla 3 se enumeran las reacciones adversas a la medicación que se registraron en pacientes tratados con Alecensa en los ensayos clínicos NP28761 y NP28673 y en el ensayo clínico de fase III BO28984. Las reacciones adversas registradas en los ensayos clínicos se enumeran según la categoría de órgano, aparato o sistema del MedDRA. La correspondiente categoría de frecuencia de cada reacción adversa a la medicación se basa en la siguiente clasificación: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10\ 000$  a  $< 1/1000$ ), muy raras ( $< 1/10\ 000$ ).

Tabla 3. Reacciones adversas a la medicación que se registraron en pacientes tratados con Alecensa en ensayos clínicos fundamentales de fase II (NP28761 y NP28673) y en el ensayo clínico de fase III BO28984

Reacciones adversas (MedDRA)	Alecensa <i>N</i> = 253 (NP28761, NP28673)/ <i>N</i> = 152 (BO28984)		
	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)	Categoría de frecuencia (todos los grados)
<b>Trastornos gastrointestinales</b>			
Estreñimiento	36	0	Muy frecuente
Náuseas	22	0,7 <sup>#</sup>	Muy frecuente
Diarrea	18	1,2	Muy frecuente
Vómitos	13	0,4	Muy frecuente
Estomatitis <sup>#1</sup>	3,3 <sup>#</sup>	0 <sup>#</sup>	Frecuente
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>			
Edema <sup>2</sup>	34	0,8	Muy frecuente
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>			
Mialgias <sup>3</sup>	31	1,2	Muy frecuente
Creatina-cinasa en sangre elevada	13	3,6	Muy frecuente
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>			
Exantema <sup>4</sup>	20	0,7 <sup>#</sup>	Muy frecuente

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





Reacción de fotosensibilidad	12	0,7 <sup>#</sup>	Muy frecuente
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>			
Disgeusia <sup>45</sup>	3,3 <sup>#</sup>	0,7 <sup>#</sup>	Frecuente
<b>Trastornos hepatobiliares</b>			
Bilirrubina elevada <sup>6</sup>	21 <sup>#</sup>	3,3 <sup>#</sup>	Muy frecuente
AST elevada	16	5,3 <sup>#</sup>	Muy frecuente
ALT elevada	15 <sup>#</sup>	4,6 <sup>#</sup>	Muy frecuente
Lesión hepática inducida por fármacos <sup>7</sup>	0,8	0,8	Poco frecuente
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>			
Anemia <sup>8</sup>	20 <sup>#</sup>	4,6 <sup>#</sup>	Muy frecuente
<b>Trastornos oculares</b>			
Trastornos visuales <sup>9</sup>	12	0	Muy frecuente
<b>Trastornos cardíacos</b>			
Bradicardia <sup>10</sup>	11 <sup>#</sup>	0	Muy frecuente
<b>Exploraciones complementarias</b>			
Peso aumentado <sup>4</sup>	9,9 <sup>#</sup>	0,7 <sup>#</sup>	Frecuente
<b>Trastornos renales y urinarios</b>			
Creatinina en sangre elevada	7,9 <sup>#</sup>	1,3 <sup>#*</sup>	Frecuente
Lesión renal aguda <sup>4</sup>	2,6 <sup>#</sup>	2,6 <sup>#*</sup>	Frecuente
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>			
Enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis	1,3 <sup>#</sup>	0,4	Frecuente

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- \* Incluye un evento de grado 5.
- # Evento o tasa notificados en el ensayo BO28984; N= 152 pacientes tratados con Alecensa; resto de eventos o tasas notificados en los ensayos NP28761 y NP28673; N= 253 pacientes tratados con Alecensa.
- <sup>1</sup> Incluye casos de estomatitis y ulceración de la boca.
- <sup>2</sup> Incluye casos de edema periférico, edema, edema generalizado, edema palpebral y edema periorbitario.
- <sup>3</sup> Incluye casos de mialgias y dolor osteomuscular.
- <sup>4</sup> Incluye casos de exantema, exantema maculopapuloso, dermatitis acneiforme, eritema, exantema generalizado, exantema papuloso, exantema prurítico y exantema maculoso.
- <sup>5</sup> Incluye casos de disgeusia e hipogeusia.
- <sup>6</sup> Incluye casos de bilirrubina elevada en sangre, hiperbilirrubinemia y bilirrubina conjugada elevada.
- <sup>7</sup> Incluye a 1 paciente con el término del MedDRA notificado de lesión hepática inducida por fármacos así como 1 paciente con elevación de la AST y la ALT de grado 4 que tenía una lesión hepática inducida por fármacos confirmada mediante biopsia hepática.
- <sup>8</sup> Incluye casos de anemia y hemoglobina disminuida.
- <sup>9</sup> Incluye casos de visión borrosa, deficiencia visual, moscas volantes, agudeza visual reducida, astenopia y diplopía.
- <sup>10</sup> Incluye casos de bradicardia y de bradicardia sinusal.

**Información adicional sobre determinadas reacciones adversas a la medicación:**  
En general, el perfil de seguridad de Alecensa fue coherente entre el ensayo clínico de fase III (BO28984) y los ensayos fundamentales de fase II (NP28761, NP28673); sin embargo, a continuación, se describen diferencias importantes observadas entre los estudios.

#### **Enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis**

Se han dado casos graves de enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis en pacientes tratados con Alecensa. En los ensayos clínicos fundamentales de fase II (NP28761 y NP28673), 1 de 253 pacientes tratados con Alecensa (0,4 %) presentó un evento de enfermedad pulmonar intersticial, que fue de grado 3 e implicó la retirada del tratamiento con Alecensa. En ningún ensayo clínico se registraron casos mortales de enfermedad pulmonar intersticial.

#### **Hepatotoxicidad**

En los ensayos clínicos fundamentales de fase II (NP28761 y NP28673), dos pacientes con elevaciones de la AST o la ALT de grado 3-4 presentaban una lesión hepática inducida por fármacos confirmada mediante biopsia hepática. Las concentraciones elevadas de AST y ALT se registraron como reacciones adversas en el 16 % y 14 %, respectivamente, de los pacientes tratados con Alecensa en los ensayos clínicos fundamentales de fase II (NP28761 y NP28673). La intensidad de la mayoría de estos eventos fue de grado 1 y 2; los eventos de grado  $\geq 3$  se registraron en el 2,8 % y 3,2% de los pacientes, respectivamente. Los eventos ocurrieron generalmente en los 3 primeros meses de tratamiento, fueron habitualmente pasajeros y se resolvieron tras interrumpir temporalmente el tratamiento con Alecensa (se notificó en el 1,2 % y 3,2% de los pacientes, respectivamente) o reducir la dosis (1,6 % y 0,8 %, respectivamente). En el 1,2 % y 1,6% de los pacientes, las elevaciones de la AST y la ALT, respectivamente, dieron lugar a la retirada del tratamiento con Alecensa.

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La elevación de la bilirrubina se registró como reacción adversa en el 17 % de los pacientes tratados con Alecensa en ensayos clínicos fundamentales de fase II (NP28761 y NP28673). La intensidad de la mayoría de los eventos fue de grado 1 y 2; los eventos de grado 3 se registraron en el 3,2% de los pacientes. Por lo general, los eventos ocurrieron en los 3 primeros meses de tratamiento, fueron habitualmente pasajeros y se resolvieron tras interrumpir temporalmente el tratamiento con Alecensa (se notificó en el 4,7% de los pacientes) o reducir la dosis (2,8 %). En 4 pacientes (1,6 %), la elevación de la bilirrubina implicó la retirada del tratamiento con Alecensa.

Se ha notificado una elevación de la ALT o la AST  $\geq 3$  veces por encima del LSN y de la bilirrubina total  $\geq 2$  veces por encima del LSN, con fosfatasa alcalina normal, en 1 paciente tratado con Alecensa en ensayos clínicos.

#### **Bradicardia**

Se han referido casos de bradicardia (7,9 %) en pacientes tratados con Alecensa en ensayos clínicos fundamentales de fase II (NP28761 y NP28673); la intensidad de todos los casos fue de grado 1 o 2. En 44 de 221 pacientes (20 %) tratados con Alecensa la frecuencia cardíaca después de administrar la dosis fue inferior a 50 lpm.

**Mialgias y elevación de la concentración de creatina-cinasa (CPK) de carácter grave**  
Se han notificado casos de mialgia (31 %), que incluían eventos de mialgia (25 %) y de dolor osteomuscular (7,5 %), en pacientes tratados con Alecensa en ensayos clínicos fundamentales de fase II (NP28761 y NP28673). La mayoría de los eventos fueron de grado 1 o 2, y 3 pacientes (1,2 %) presentaron un evento de grado 3. Sólo en 2 pacientes (0,8 %) fue preciso modificar la dosis debido a estos eventos. Se registraron elevaciones de la CPK en el 46 % de los 219 pacientes de los ensayos clínicos fundamentales de fase II (NP28761 y NP28673) con Alecensa que contaban con datos analíticos de la CPK. La incidencia de elevaciones de grado 3 de la concentración de CPK fue del 5,0 %. La mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición de una elevación de grado 3 de la CPK fue de 14 días en los ensayos fundamentales de fase II (NP28761, NP28673). La mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición de una elevación de la CPK de grado 3 fue de 27,5 días en el ensayo fundamental de fase III (BO28984). Fue necesario modificar la dosis debido a la elevación de la CPK en el 4,0 % de los pacientes.

#### **Alteraciones analíticas**

La siguiente tabla muestra los cambios surgidos durante el tratamiento en las alteraciones analíticas en pacientes tratados con Alecensa en ensayos clínicos de fase II (NP28761 y NP28673) y en el ensayo de fase III BO28984.

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**Tabla 4. Cambios de las alteraciones analíticas fundamentales surgidos durante el tratamiento con Alecensa [29, 40, 42]**

Parámetro	Alectinib <i>N</i> = 250* / <i>N</i> = 152 <sup>#</sup>	
	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%) <sup>o</sup>
<b>Análisis bioquímico</b>		
Creatinina en sangre elevada**	38 <sup>#</sup>	3,4 <sup>#</sup>
AST elevada	53 <sup>*</sup>	6,2 <sup>#</sup>
ALT elevada	40 <sup>#</sup>	6,1 <sup>#</sup>
Creatina-cinasa en sangre elevada	46 <sup>*</sup>	5,0 <sup>*</sup>
Bilirrubina elevada en sangre	53 <sup>#</sup>	5,5 <sup>#</sup>
<b>Análisis hematológico</b>		
Hemoglobina reducida	62 <sup>#</sup>	6,8 <sup>#</sup>

AST = aspartato-aminotransferasa; ALT = alanina-aminotransferasa.

Nota: Las alteraciones analíticas se basaron en los intervalos normales de los criterios comunes de terminología para eventos adversos (del inglés, *Common Terminology Criteria for Adverse Events* [CTCAE]) del Instituto Nacional del Cáncer de los EE.UU. (del inglés, *National Cancer Institute* [NCI]).

\* Tasa notificada en los estudios NP28761 y NP28673, *N* = 219 en el caso de la creatina-cinasa.

\*\* Sólo pacientes con aumento de la creatinina según la definición del LSN (clasificación según los CTCAE).

<sup>#</sup> Tasa notificada en el ensayo BO28984. Se excluyó de los análisis a los pacientes que no contaban con evaluaciones analíticas al inicio del estudio o posteriores; *N* = 147 en el caso de la creatinina en sangre, la ALT y la hemoglobina; *N* = 145 en lo que respecta a la AST y *N* = 146 en el caso de la bilirrubina en sangre.

<sup>o</sup> No se notificó ninguna alteración analítica de grado 5.

### Experiencia poscomercialización

En el periodo de poscomercialización de Alecensa se notificó la elevación de la fosfatasa alcalina como reacción adversa a la medicación. Se han notificado casos de fosfatasa alcalina elevada en ensayos clínicos con Alecensa (7,5 % en pacientes tratados con Alecensa en ensayos clínicos fundamentales de fase II [NP28761, NP28673]).

#### 3.1.9.22. TIVICAY® 50 mg TABLETAS RECUBIERTAS CON PELÍCULA

Expediente : 20071938  
 Radicado : 20201204134  
 Fecha : 04/11/2020  
 Interesado : Glaxosmithkline Colombia S.A.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 50 mg de Dolutegravir

Acta No. 02 de 2021 SEM  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Forma farmacéutica: Tableta cubierta con película

Indicaciones:

Tratamiento de la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (hiv)-1 en combinación con otros agentes antirretrovirales en adultos y niños mayores de 12 años de edad.

Contraindicaciones:

Tivicay® está contraindicado en combinación con dofetilide o pilsicainida. Tivicay® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a dolutegravir o a cualquiera de los excipientes.

Nuevas advertencias y precauciones.

O reacciones de hipersensibilidad

Se han reportado reacciones de hipersensibilidad con inhibidores de integrasas, incluyendo tivicay, las cuales se caracterizaron por erupción, hallazgos constitucionales, y algunas veces, disfunción orgánica, incluyendo lesión hepática.

Suspenda tivicay y otros agentes sospechosos de inmediato si desarrolla signos o síntomas de reacciones de hipersensibilidad (incluyendo, sin limitarse a, erupción severa o erupción acompañada de fiebre, malestar general, fatiga, dolor muscular o articular, ampollas, lesiones orales, conjuntivitis, edema facial, hepatitis, eosinofilia, angioedema).

Debe monitorearse el estado clínico, incluyendo las aminotransferasas hepáticas, así como iniciar el tratamiento adecuado. El retraso para suspender el tratamiento con tivicay u otros agentes sospechosos después del inicio de la hipersensibilidad puede ocasionar una reacción que ponga en riesgo la vida.

O síndrome de reconstitución inmune

En pacientes infectados con hiv con deficiencia inmune severa al iniciar el tratamiento antirretroviral (art), puede surgir una reacción inflamatoria a infecciones asintomáticas u oportunistas residuales, y causar condiciones clínicas serias, o agravamiento de los síntomas. Típicamente, dichas reacciones se han observado en las primeras semanas o meses de iniciado el art. Los ejemplos relevantes son retinitis por citomegalovirus, infecciones por micobacterias generalizadas y/o focales y neumonía por pneumocystis jiroveci (p. Carinii). Cualquier síntoma inflamatorio debe ser evaluado sin demora, y debe iniciarse tratamiento cuando sea necesario. También se ha reportado que ocurren trastornos autoinmunes (como enfermedad de graves, polimiositis y síndrome de guillain-barre) en el escenario del síndrome de reconstitución inmune, sin embargo, el tiempo de

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



inicio es más variable, y puede ocurrir muchos meses después de iniciado el tratamiento, y algunas veces, puede tener una presentación atípica.

Se observaron aumentos de las pruebas de función hepática consistentes con el síndrome de reconstitución inmune en algunos pacientes co infectados con hepatitis b y/o c al momento de iniciar el tratamiento con tivicay. Se recomienda el monitoreo de las pruebas de función hepática en pacientes con co infección por hepatitis b y/o c.

Debe tenerse especial cuidado al iniciar o mantener un tratamiento eficaz contra la hepatitis b (relacionado con los lineamientos del tratamiento) al iniciar un tratamiento basado en dolutegravir en pacientes co infectados por hepatitis b (ver reacciones adversas).

#### O infecciones oportunistas

Los pacientes que reciben tivicay o cualquier otro tratamiento antirretroviral, aún pueden desarrollar infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección por hiv. Por lo tanto, los pacientes deben mantenerse bajo observación clínica estrecha a cargo de médicos con experiencia en el tratamiento de estas enfermedades asociadas con hiv.

#### O transmisión de la infección

Debe advertirse a los pacientes que no se ha comprobado que los tratamientos antirretrovirales actuales, incluyendo tivicay, eviten el riesgo de la transmisión del hiv a otros a través de contacto sexual o contaminación de la sangre. El paciente debe continuar manteniendo precauciones.

#### O interacción farmacológica

Debe tenerse precaución al co administrar medicamentos (tanto con o sin receta) que puedan modificar la exposición de tivicay, o medicamentos que puedan sufrir un cambio en su exposición por efecto de tivicay (ver contraindicaciones e interacciones).

La dosis recomendada de tivicay para adultos y adolescentes es de 50 mg dos veces al día cuando se co administra con etravirina (sin inhibidores de proteasa potenciados), efavirenz, nevirapine, tipranavir/ritonavir, o rifampicina, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital y hierba de san juan (ver interacciones).

Tivicay no debe co administrarse con antiácidos que contienen cationes polivalentes. Se recomienda que se administre tivicay 2 horas antes o 6 horas después de estos agentes (ver interacciones).

Se recomienda administrar tivicay 2 horas antes ó 6 horas después de tomar suplementos de calcio o hierro, o alternativamente, administrados con alimentos (ver interacciones). Tivicay incrementó las concentraciones de metformina. Se debe considerar un ajuste de la

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



dosis de metformina al iniciar y detener la coadministración de dolutegravir con metformina para mantener el control glucémico (ver interacciones).

Hepatotoxicidad hepática/biliar/pancrática:

Se han reportado casos de toxicidad hepática, que incluyen bioquímicas hepáticas séricas elevadas, hepatitis e insuficiencia hepática aguda en pacientes que reciben un régimen que contiene dolutegravir que no tenían enfermedad hepática preexistente u otros factores de riesgo identificables. Se han reportado con triumeq (dolutegravir/abacavir/lamivudina) lesiones hepáticas inducidas por fármacos que conducen a un trasplante de hígado. Se recomienda monitorizar heptotoxicidad.

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 interacciones
- Inserto versión GDS18/IPI12 de 21 de julio de 2020
- Información para prescribir versión GDS18/IPI12 de 21 de julio de 2020

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

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de contraindicaciones**
- **Modificación de precauciones o advertencias**
- **Modificación de interacciones**
- **Inserto versión GDS18/IPI12 de 21 de julio de 2020**
- **Información para prescribir versión GDS18/IPI12 de 21 de julio de 2020**

**Nueva dosificación**

**Dosis y Administración**

**Forma farmacéutica: Tabletas recubiertas.**

**Posología**

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El tratamiento con TIVICAY debe ser iniciado por un médico con experiencia en el manejo de la infección por HIV. TIVICAY puede tomarse con o sin alimentos.

#### Método de administración

##### Adultos

**Pacientes infectados con HIV-1 sin resistencia a la clase integrasa**

La dosis recomendada de TIVICAY es de 50 mg una vez al día.

**Pacientes infectados con HIV-1 con resistencia a la clase integrasa (documentada o sospechada clínicamente)**

La dosis recomendada de TIVICAY es de 50 mg dos veces al día. La decisión para usar TIVICAY en tales pacientes debe basarse en el patrón de resistencia a la integrasa (véase Estudios clínicos).

##### Adolescentes

En pacientes que no han sido tratados previamente con un inhibidor de integrasas, (12 a menos de 18 años de edad y con peso mayor o igual a 40 kg), la dosis recomendada de TIVICAY es de 50 mg una vez al día.

No existen suficientes datos para recomendar una dosis de TIVICAY en niños y adolescentes resistentes a inhibidores de integrasas menores de 18 años de edad.

##### Niños

No existen suficientes datos para recomendar dosificación de TIVICAY en niños menores de 12 años de edad o que pesen menos de 40kg.

##### Ancianos

Existen datos disponibles limitados sobre el uso de TIVICAY en pacientes de 65 años y mayores. Sin embargo, no existe evidencia de que los pacientes ancianos requieran una dosis distinta en comparación con los pacientes adultos más jóvenes

##### Insuficiencia renal

No se requiere ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o severa (depuración de creatinina (CrCl) <30 mL/min, que no estén en diálisis). Existen limitados datos disponibles sobre sujetos sometidos a hemodiálisis, aunque no se esperan diferencias en la farmacocinética en esta población.

##### Insuficiencia hepática

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





No se requiere ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (Child-Pugh grado A o B). No existen datos disponibles en pacientes con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh grado C).

#### Nuevas contraindicaciones

TIVICAY no debe ser administrado al mismo tiempo con medicinas de ventanas terapéuticas estrechas, que son sustratos de transportadores de cationes orgánicos 2 (OCT2), incluyendo, pero sin limitarse a dofetilide, pilsicainida o fampridina (también conocida como dalfampridina). TIVICAY está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a dolutegravir o a cualquiera de los excipientes.

#### Nuevas precauciones o advertencias

##### Reacciones de hipersensibilidad

Se han reportado reacciones de hipersensibilidad con inhibidores de integrasas, incluyendo TIVICAY, las cuales se caracterizaron por erupción, hallazgos constitucionales, y algunas veces, disfunción orgánica, incluyendo lesión hepática. Suspenda TIVICAY y otros agentes sospechosos de inmediato si desarrolla signos o síntomas de reacciones de hipersensibilidad (incluyendo, sin limitarse a, erupción severa o erupción acompañada de fiebre, malestar general, fatiga, dolor muscular o articular, ampollas, lesiones orales, conjuntivitis, edema facial, hepatitis, eosinofilia, angioedema). Debe monitorearse el estado clínico, incluyendo las aminotransferasas hepáticas, así como iniciar el tratamiento adecuado. El retraso para suspender el tratamiento con TIVICAY u otros agentes sospechosos después del inicio de la hipersensibilidad puede ocasionar una reacción que ponga en riesgo la vida.

##### Síndrome de reconstitución inmune

En pacientes infectados con HIV con deficiencia inmune severa al iniciar el tratamiento antirretroviral (ART), puede surgir una reacción inflamatoria a infecciones asintomáticas u oportunistas residuales, y causar condiciones clínicas serias, o agravamiento de los síntomas. Típicamente, dichas reacciones se han observado en las primeras semanas o meses de iniciado el ART. Los ejemplos relevantes son retinitis por citomegalovirus, infecciones por micobacterias generalizadas y/o focales y neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (*P. carinii*). Cualquier síntoma inflamatorio debe ser evaluado sin demora, y debe iniciarse tratamiento cuando sea necesario. También se ha reportado que ocurren trastornos autoinmunes (como enfermedad de Graves, polimiositis y síndrome de Guillain-Barre) en el escenario del síndrome de reconstitución inmune, sin embargo, el tiempo de inicio es más variable, y puede ocurrir muchos meses después de iniciado el tratamiento, y algunas veces, puede tener una presentación atípica.

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se observaron aumentos de las pruebas de función hepática consistentes con el síndrome de reconstitución inmune en algunos pacientes co infectados con hepatitis B y/o C al momento de iniciar el tratamiento con TIVICAY. Se recomienda el monitoreo de las pruebas de función hepática en pacientes con co infección por hepatitis B y/o C. Debe tenerse especial cuidado al iniciar o mantener un tratamiento eficaz contra la hepatitis B (relacionado con los lineamientos del tratamiento) al iniciar un tratamiento basado en dolutegravir en pacientes co infectados por hepatitis B.

#### **Infecciones oportunistas**

Los pacientes que reciben TIVICAY o cualquier otro tratamiento antirretroviral, aún pueden desarrollar infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección por HIV. Por lo tanto, los pacientes deben mantenerse bajo observación clínica estrecha a cargo de médicos con experiencia en el tratamiento de estas enfermedades asociadas con HIV.

#### **Transmisión de la infección**

Mientras se ha comprobado que la supresión viral efectiva con tratamientos antirretrovirales reduce sustancialmente el riesgo de la transmisión, no puede excluirse un riesgo residual. Se deben tomar precauciones para evitar la transmisión de acuerdo con las guías nacionales.

#### **Interacción farmacológica**

Debe tenerse precaución al co administrar medicamentos (tanto con o sin receta) que puedan modificar la exposición de TIVICAY, o medicamentos que puedan sufrir un cambio en su exposición por efecto de TIVICAY.

La dosis recomendada de TIVICAY para adultos es de 50 mg dos veces al día cuando se co administra con etravirina (sin inhibidores de proteasa potenciados), efavirenz, nevirapine, tipranavir/ritonavir, o rifampicina, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital y hierba de San

Juan. TIVICAY no debe co administrarse con antiácidos que contienen cationes polivalentes. Se recomienda que se administre TIVICAY 2 horas antes o 6 horas después de estos agentes.

Se recomienda administrar TIVICAY 2 horas antes ó 6 horas después de tomar suplementos de calcio o hierro, o alternativamente, administrados con alimentos. TIVICAY incrementó las concentraciones de metformina. Se debe considerar un ajuste de la dosis de metformina al iniciar y detener la coadministración de dolutegravir con metformina para mantener el control glucémico.

#### **Hepatoxicidad hepática / biliar / pancreática:**

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se han reportado casos de toxicidad hepática, que incluyen bioquímicas hepáticas séricas elevadas, hepatitis e insuficiencia hepática aguda en pacientes que reciben un régimen que contiene dolutegravir que no tenían enfermedad hepática preexistente u otros factores de riesgo identificables. Se han reportado con TRIUMEQ (dolutegravir / abacavir / lamivudina) lesiones hepáticas inducidas por fármacos que conducen a un trasplante de hígado. Se recomienda monitorizar la hepatotoxicidad.

### Nuevas interacciones

#### Efecto de dolutegravir sobre la farmacocinética de otros agentes

In vitro, dolutegravir no demostró un efecto directo, ni inhibición leve ( $IC_{50} > 50 \mu M$ ) de las enzimas del citocromo P450 (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 CYP3A, uridina bifosfato glucuronosil transferasa (UGT)1A1 o UGT2B7, o de los transportadores Pgp, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MRP2 o MRP4. In vitro, dolutegravir no indujo a CYP1A2, CYP2B6 o CYP3A4.

In vivo, dolutegravir no tiene un efecto sobre midazolam, un sustrato del CYP3A4. En base a estos datos, no se espera que TIVICAY afecte la farmacocinética de los fármacos que son sustratos de estas enzimas o transportadores (ej., transcriptasa reversa e inhibidores de proteasas, abacavir, zidovudina, maraviroc, analgésicos opioides, antidepresivos, estatinas, antifúngicos azólicos, inhibidores de la bomba de protones, agentes contra la disfunción eréctil, aciclovir, valaciclovir, sitagliptina, adefovir).

En estudios de interacción farmacológica, dolutegravir no tuvo un efecto relevante sobre la farmacocinética de los siguientes: tenofovir, ritonavir, metadona, efavirenz, lopinavir, atazanavir, darunavir, etravirina, fosamprenavir, rilpivirina, boceprevir, telaprevir, daclatasvir y anticonceptivos orales que contienen norelgestimato y etinil estradiol. In vitro, dolutegravir inhibió al transportador renal 2 de cationes orgánicos (OCT2) ( $IC_{50} = 1.93 \mu M$ ), bombas de exclusión multidroga y toxinas (MATE por sus siglas en inglés) 1 ( $IC_{50} = 6.34 \mu M$ ) y MATE2-K ( $IC_{50} = 24.8 \mu M$ ). La exposición a dolutegravir administrado in vivo, tiene un bajo potencial de afectar el transporte de los sustratos del MATE2-K in vivo. In vivo, dolutegravir puede aumentar las concentraciones plasmáticas de los fármacos en los que la excreción es dependiente de OCT2 o MATE1 (por ejemplo, dofetilide, pilsicainida, fampridina [también conocida como dalfampridina] o metformina).

In vitro, dolutegravir inhibió los transportadores basolaterales renales: el anión transportador orgánico (OAT) 1 ( $IC_{50} = 2.12 \mu M$ ) y el OAT3 ( $IC_{50} = 1.97 \mu M$ ). Sin embargo, in vivo, dolutegravir no tuvo un efecto notable en la farmaco-cinética de los

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



substratos OAT tenofovir y para-aminohipurato, y por lo tanto tuvo baja propensión a causar interacciones medicamentosas vía inhibición de los transportadores OAT.

#### **Efecto de otros agentes sobre la farmacocinética de dolutegravir**

Dolutegravir se elimina principalmente mediante el metabolismo del UGT1A1. Dolutegravir también es un sustrato de UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, Pgp, y BCRP; por lo tanto, los fármacos que inducen dichas enzimas o transportadores pueden, en teoría, disminuir la concentración plasmática de dolutegravir y disminuir el efecto terapéutico de TIVICAY.

La co administración de TIVICAY y otros fármacos que inhiben a UGT1A1, UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, y/o Pgp, puede aumentar la concentración plasmática de dolutegravir (ver Tabla 1).

In vitro, dolutegravir no es un sustrato de los polipéptidos transportadores de aniones orgánicos humanos (OATP)1B1, OATP1B3 u OCT1; por lo tanto, no se espera que los fármacos que modulan únicamente estos transportadores afecten la concentración plasmática de dolutegravir.

Efavirenz, etravirina, nevirapine, rifampicina, carbamazepina y tipranavir combinados con ritonavir, disminuyeron, cada uno, las concentraciones plasmáticas de dolutegravir de forma significativa, y se requiere ajustar la dosis de TIVICAY a 50 mg dos veces al día. El efecto de etravirina fue mitigado por la co administración de los inhibidores del CYP3A4 lopinavir/ritonavir, darunavir/ritonavir y se espera que sea mitigado por atazanavir/ritonavir. Por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis de dolutegravir cuando se co administra con etravirina y con lopinavir/ritonavir, darunavir/ritonavir, o atazanavir/ritonavir. Otro inductor, fosamprenavir combinado con ritonavir, disminuyó las concentraciones plasmáticas de dolutegravir, pero no requiere un ajuste de la dosis de TIVICAY (ver Tabla 1). Un estudio de interacción farmacológica con el inhibidor del UGT1A1, atazanavir, no resultó en un aumento clínicamente significativo en las concentraciones plasmáticas de dolutegravir. Tenofovir, lopinavir/ritonavir, darunavir/ritonavir, rilpivirina, boceprevir, telaprevir, prednisona, rifabutin, daclatasvir y omeprazol, no tuvieron un efecto, o presentaron un efecto mínimo sobre la farmacocinética de dolutegravir, por lo que no se requiere ajustar la dosis de TIVICAY cuando se co administra con estos fármacos.

Las interacciones farmacológicas seleccionadas se muestran en la Tabla 1. Las recomendaciones están basadas en los estudios de interacción farmacológica o en interacciones predichas debido a la magnitud esperada de la interacción, y al potencial de eventos adversos serios o de pérdida de eficacia.

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 1 Interacciones farmacológicas

Clase del Fármaco Concomitante: Nombre del Fármaco	Efecto sobre la concentración de dolutegravir o del fármaco concomitante	Comentario clínico
<b>Agentes Antivirales Anti HIV-1</b>		
Inhibidor de la transcriptasa reversa no nucleósido: Etravirina ( <i>ETR</i> ) sin inhibidores de proteasa potenciados	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 71% C <sub>max</sub> ↓ 52% C <sub>t</sub> ↓ 88%  <i>ETR</i> ↔	Etravirina sin inhibidores de proteasa potenciados disminuyó la concentración plasmática de dolutegravir. La dosis recomendada de <i>TIVICAY</i> para adultos y adolescentes es 50 mg dos veces al día cuando se coadministre con etravirina sin inhibidores de proteasa potenciados. <i>TIVICAY</i> no debe utilizarse con etravirina sin la co administración de darunavir/ritonavir o lopinavir/ritonavir en pacientes resistentes a DNI.
Inhibidor de proteasa: Lopinavir/ritonavir + Etravirina	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11% C <sub>max</sub> ↑ 7% C <sub>t</sub> ↑ 28%  LPV ↔ RTV ↔	Lopinavir/ritonavir y etravirina no cambiaron la concentración plasmática de dolutegravir en un grado clínicamente relevante. No es necesario ningún ajuste a la dosis.
Inhibidor de proteasa: Darunavir/ritonavir + etravirina	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 25% C <sub>max</sub> ↓ 12% C <sub>t</sub> ↓ 36%  DRV ↔ RTV ↔	Darunavir/ritonavir y etravirina no cambiaron la concentración plasmática de dolutegravir en un grado clínicamente relevante. No es necesario ningún ajuste a la dosis.
Inhibidor de la transcriptasa reversa no nucleósido: Efavirenz ( <i>EFV</i> )	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 57% C <sub>max</sub> ↓ 39% C <sub>t</sub> ↓ 75%  <i>EFV</i> ↔	Efavirenz disminuyó las concentraciones plasmáticas de dolutegravir. La dosis recomendada de <i>TIVICAY</i> para adultos y adolescentes es de 50 mg dos veces al día cuando se co administra con efavirenz. Cuando sea posible deben usarse combinaciones alternativas que no incluyan efavirenz en pacientes resistentes a DNI.
Inhibidor de la transcriptasa reversa no nucleósido: Nevirapine	Dolutegravir ↓	La co administración con nevirapine tiene el potencial de disminuir la concentración plasmática de dolutegravir debido a inducción enzimática, lo cual no ha sido estudiado. Probablemente el efecto de nevirapine sobre la exposición a

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



		dolutegravir es similar o menor al de efavirenz. La dosis recomendada de <i>DTG/CAY</i> para adultos y adolescentes es de 50 mg dos veces al día cuando se co administra con nevirapine. Cuando sea posible deben usarse combinaciones alternativas que no incluyan nevirapine en pacientes resistentes a INI.
Inhibidor de proteasas (PI): Atazanavir ( <i>ATV</i> )	Dolutegravir↑ AUC ↑ 91% C <sub>max</sub> ↑ 50% C <sub>t</sub> ↑ 180% <i>ATV</i> ↔	Atazanavir aumento las concentraciones plasmáticas de dolutegravir. No es necesario ajustar la dosis.
Inhibidor de proteasas: Atazanavir/ritonavir ( <i>ATV/RITV</i> )	Dolutegravir↑ AUC ↑ 62% C <sub>max</sub> ↑ 34% C <sub>t</sub> ↑ 121% <i>ATV</i> ↔ <i>RITV</i> ↔	Atazanavir/ritonavir aumento las concentraciones plasmáticas de dolutegravir. No es necesario ajustar la dosis.
Inhibidor de proteasas: Tipranavir/ritonavir ( <i>TPV/RITV</i> )	Dolutegravir↓ AUC ↓ 59% C <sub>max</sub> ↓ 47% C <sub>t</sub> ↓ 76% <i>TPV</i> ↔ <i>RITV</i> ↔	Tipranavir/ritonavir disminuyen las concentraciones de dolutegravir. La dosis recomendada de <i>DTG/CAY</i> para adultos y adolescentes es de 50 mg dos veces al día cuando se co administra con tipranavir/ritonavir. Cuando sea posible deben usarse combinaciones alternativas que no incluyan tipranavir/ritonavir en pacientes resistentes a INI.
Inhibidor de proteasas: Fosamprenavir/ritonavir ( <i>FPV±/RITV</i> )	Dolutegravir↓ AUC ↓ 35% C <sub>max</sub> ↓ 24% C <sub>t</sub> ↓ 49% <i>FPV</i> ↔ <i>RITV</i> ↔	Fosamprenavir/ritonavir disminuyen las concentraciones de dolutegravir, pero en base a datos limitados, no ocasionó disminución de la eficacia en los estudios de Fase III. No es necesario ajustar la dosis en pacientes que no han sido tratados previamente con INI. Cuando sea posible deben usarse combinaciones alternativas que no incluyan fosamprenavir/ ritonavir en pacientes resistentes a INI.
Inhibidor de proteasas: Nelfinavir	Dolutegravir↔	Esta interacción no ha sido estudiada. Aunque es un inhibidor del CYP3A4, en base a los datos de otros inhibidores, no se espera un aumento. No es necesario ajustar la dosis.

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Inhibidor de proteasas: Lopinavir/tritonavir (LPV+RTV)	DTG ↔ AUC ↓ 4% C <sub>max</sub> ↔ C <sub>t</sub> ↓ 6%  LPV ↔ RTV ↔	Lopinavir/tritonavir no cambia la concentración plasmática de dolutegravir en una forma clínicamente relevante. No es necesario ajustar dosis.
Inhibidor de proteasas: Darunavir/tritonavir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 22% C <sub>max</sub> ↓ 11% C <sub>t</sub> ↓ 38%	Darunavir/tritonavir no cambiaron la concentración plasmática de dolutegravir a un grado clínicamente relevante. No es necesario ajustar la dosis.
Inhibidor de la transcriptasa reversa nucleosido: Tenofovir	Dolutegravir ↔	Tenofovir no cambió la concentración plasmática de dolutegravir a un grado clínicamente relevante. No es necesario ajustar la dosis.
<b>Otros agentes:</b>		
Dofetilide  Pilsicainida	Dofetilide ↑  Pilsicainida ↑	La co administración de dolutegravir tiene el potencial de aumentar la concentración plasmática de dofetilide o pilsicainida mediante la inhibición del transportador OCT2; la co administración no ha sido estudiada. La co administración de dofetilide o pilsicainida con dolutegravir está contraindicada debido al potencial de toxicidad que ponga en riesgo la vida causada por una concentración elevada de dofetilide o pilsicainida.
Fampridina (también conocida como dalfampridina)	Fampridina ↑	La coadministración de dolutegravir tiene el potencial de causar convulsiones debido al aumento de la concentración plasmática de fampridina mediante la inhibición del transportador de OCT2; la coadministración no ha sido estudiada. La coadministración de fampridina con dolutegravir está contraindicada.
Carbamazepina	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 49% C <sub>max</sub> ↓ 33% C <sub>t</sub> ↓ 73%	La carbamazepina redujo la concentración plasmática de dolutegravir. La dosis recomendada de <i>TYVICALY</i> para adultos y adolescentes es 50 mg dos veces al día cuando se coadministra con carbamazepina. Se deben utilizar alternativas para la carbamazepina en donde sea posible para los pacientes resistentes a DNI.

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Fenitoína Fenobarbital Hierba de san juan	Dolutegravir ↓	La coadministración con estos inductores metabólicos tiene el potencial de reducir la concentración plasmática de dolutegravir debido a la inducción enzimática y no se ha estudiado. El efecto de estos inductores metabólicos sobre la exposición al dolutegravir probablemente es similar a la carbamazepina. La dosis recomendada de <i>TIVICAY</i> para adultos y adolescentes es 50 mg dos veces al día cuando se coadministra con estos inductores metabólicos. Se deben utilizar combinaciones alternativas que no incluyen estos inductores metabólicos donde sea posible en pacientes resistentes a INI.
Oxcarbazepina	Dolutegravir ↓	No se ha estudiado esta interacción. Aunque es un inductor de CYP3A4, con base en los datos de otros inductores, no se espera una reducción clínicamente significativa en el dolutegravir. No es necesario ningún ajuste a la dosis.
Antiácidos que contienen cationes polivalentes (ej., Mg, Al)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 74% C <sub>max</sub> ↓ 72% C24 ↓ 74%	La coadministración de antiácidos que contienen cationes polivalentes disminuyó la concentración plasmática de dolutegravir. Se recomienda que se administre <i>TIVICAY</i> 2 horas antes o 6 horas después de tomar productos antiácidos que contengan cationes polivalentes.
Suplementos con calcio	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 39% C <sub>max</sub> ↓ 37% C24 ↓ 39%	Se recomienda que <i>TIVICAY</i> se administre 2 horas antes o 6 horas después de tomar productos conteniendo calcio. Si se administra con alimentos, <i>TIVICAY</i> puede ser administrado al mismo tiempo que los suplementos con calcio.
Suplementos con hierro	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54% C <sub>max</sub> ↓ 57% C24 ↓ 56%	Se recomienda que <i>TIVICAY</i> se administre 2 horas antes o 6 horas después de tomar productos conteniendo hierro. Si se administra con alimentos, <i>TIVICAY</i> puede ser administrado al mismo tiempo que los suplementos con hierro.
Metformina	Metformina ↑  Cuando se coadministra con 50 mg QD de dolutegravir.	La coadministración de <i>TIVICAY</i> aumentó la concentración plasmática de metformina. Se debe considerar un ajuste de la dosis de metformina cuando se inicie o suspenda la coadministración de

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





	<p>Metformina AUC ↑ 79% C<sub>max</sub> ↑ 66%</p> <p>Cuando se coadministra con 50 mg BID de dolutegravir:</p> <p>Metformina AUC ↑ 145 % C<sub>max</sub> ↑ 111%</p>	<p>dolutegravir con metformina, para mantener el control glucémico.</p>
Rifampicina	<p>Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54% C<sub>max</sub> ↓ 43% C<sub>t</sub> ↓ 72%</p>	<p>Rifampicina disminuyó la concentración plasmática de dolutegravir. La dosis recomendada de <i>TYVICAL</i> para adultos y adolescentes es de 50 mg dos veces al día cuando se co administra con rifampicina. Cuando sea posible deben usarse alternativas a la rifampicina a pacientes resistentes a DNI.</p>
Anticonceptivos orales (Ethinilestradiol (EE) y Norgestromina (NGMN))	<p>Efecto de dolutegravir: EE ↔ AUC ↑ 3% C<sub>max</sub> ↓ 1% C<sub>t</sub> ↑ 2%</p> <p>Efecto de dolutegravir: NGMN ↔ AUC ↓ 2% C<sub>max</sub> ↓ 11% C<sub>t</sub> ↓ 7%</p>	<p>Dolutegravir no cambió las concentraciones plasmáticas de etinil estradiol y norgestromina en un grado clínicamente relevante. No es necesario ajustar la dosis de anticonceptivos orales cuando se co administran con <i>TYVICAL</i>.</p>
Metadona	<p>Efecto de dolutegravir: Metadona ↔ AUC ↓ 2% C<sub>max</sub> ↔ 0% C<sub>t</sub> ↓ 1%</p>	<p>Dolutegravir no cambió las concentraciones plasmáticas de metadona en un grado clínicamente relevante. No es necesario ajustar la dosis de metadona cuando se co administra con <i>TYVICAL</i>.</p>
Daclatasvir	<p>Dolutegravir ↔ AUC ↑ 33% C<sub>max</sub> ↑ 29% C<sub>t</sub> ↑ 45%</p> <p>Daclatasvir ↔</p>	<p>Daclatasvir no cambió la concentración plasmática de dolutegravir en un grado clínicamente relevante. Dolutegravir no cambió la concentración plasmática de daclatasvir. No es necesario ningún ajuste de la dosis.</p>

Abreviaturas: ↑ = aumento; ↓ = disminución; ↔ = sin cambio significativo; AUC = área por debajo de la curva de concentración versus tiempo; C<sub>max</sub> = concentración máxima observada, C<sub>t</sub> = concentración al final del intervalo de dosificación

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



### 3.1.9.23. ACIDO ACETIL SALICILICO 100 mg

Expediente : 19936296  
Radicado : 20201204991  
Fecha : 04/11/2020  
Interesado : Sanofi Aventis de Colombia S.A.

Composición: Cada tableta contiene 100 mg de Acido Acetil Salicílico

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones:  
Antiagregante plaquetario.

Contraindicaciones:

No se debe administrar ácido acetilsalicílico en los siguientes casos:

- hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes de este medicamento, a antiinflamatorios no esteroideos (reacción cruzada) o a tartrazina (reacción cruzada.)
- pacientes con úlcera gastroduodenal activa, crónica o recurrente; molestias gástricas de repetición.
- pacientes con antecedentes de hemorragia o perforación gástrica tras el tratamiento con ácido acetilsalicílico u otros antiinflamatorios no esteroideos.
- pacientes con asma.
- pacientes con antecedentes de mastocitosis para los que el uso de ácido acetilsalicílico puede inducir reacciones graves de hipersensibilidad (incluyendo shock circulatorio con rubor, hipotensión, taquicardia y vómitos).
- pacientes con enfermedad hemorrágica constitucional o adquirida, o riesgo de sangrado.
- pacientes con insuficiencia hepática grave.
- pacientes con insuficiencia renal grave (clcr <30ml/min).
- pacientes con insuficiencia cardíaca no controlada grave.
- pacientes con pólipos nasales asociados a asma que sean inducidos o exacerbados por ácido acetilsalicílico
- tercer trimestre del embarazo a dosis superiores a 100 mg/día.

Advertencias y precauciones especiales de empleo:

Dado el efecto antiagregante plaquetario del ácido acetilsalicílico (aas), que aparece a dosis muy bajas y persiste durante varios días, el paciente debe ser advertido del riesgo de

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



hemorragia que podría ocurrir incluso en el caso de una cirugía menor (p. Ej. Extracción dental). Debe evaluarse la interrupción del tratamiento antes de la cirugía en cada caso individual.

Se ha observado síndrome de reye, una enfermedad muy poco frecuente, pero mortal, en niños y adolescentes con signos de infecciones virales (especialmente la varicela y los episodios de tipo gripal) y que están recibiendo ácido acetilsalicílico. En consecuencia, el ácido acetilsalicílico se debe administrar en estos niños y adolescentes solo después de obtener asesoramiento médico, cuando otras acciones han fracasado. En caso de vómitos persistentes, la insuficiencia del conocimiento o comportamiento anómalo, el tratamiento con ácido acetilsalicílico se debe interrumpir.

El alcohol puede incrementar el riesgo de daño gastrointestinal cuando se toma junto con ácido acetilsalicílico. Por lo tanto en pacientes que toman ácido acetilsalicílico, el alcohol debe utilizarse con precaución. La utilización de ácido acetilsalicílico en pacientes que consumen habitualmente alcohol (tres o más bebidas alcohólicas al día) puede provocar hemorragia gástrica. El alcohol incrementa los efectos adversos gastrointestinales del ácido acetilsalicílico, y es un factor desencadenante en la irritación crónica producida por ácido acetilsalicílico.

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

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

Este medicamento contiene ácido acetilsalicílico. Otros medicamentos también lo contienen. No los combine, para no superar la dosis diaria recomendada. En caso de

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



combinación con otros medicamentos, para evitar un riesgo de sobredosis, verifique la ausencia de ácido acetilsalicílico en la composición de otros medicamentos.

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

- hipersensibilidad a otros antiinflamatorios/antirreumáticos,
- deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa debido al riesgo de hemólisis
- antecedentes de úlcera gastroduodenal, hemorragia gastrointestinal o gastritis.
- pacientes con asma: la ocurrencia de ataques de asma en estos individuos puede estar relacionada con una alergia a los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos o ácido acetilsalicílico. En este caso, este medicamento está contraindicado.
- metrorragia o menorragia (riesgo de aumento de la cantidad y duración de menstruación).
- insuficiencia renal (en insuficiencia renal grave está contraindicado
- pacientes con insuficiencia hepática leve y moderada (la insuficiencia hepática grave es contraindicación.
- urticaria,
- rinitis,
- hipertensión arterial.

El uso regular de analgésicos, especialmente cuando se combinan entre ellos, puede ocasionar daño renal persistente con riesgo de insuficiencia renal. Se recomienda precaución en ancianos, sobre todo con insuficiencia renal, o que presenten niveles plasmáticos de albúmina reducidos, debido al riesgo de una toxicidad elevada.

Debe evitarse el tratamiento concomitante con levotiroxina y salicilatos

No debe de administrarse ácido acetilsalicílico sistemáticamente como preventivo de las posibles molestias originadas por vacunaciones.

La administración de ácido acetilsalicílico está desaconsejada en caso de gota.

Para el ácido acetyl salicílico 500 mg/día: hay alguna evidencia de que medicamentos que inhiben la síntesis de ciclo-oxigenasa /prostaglandina puedan causar alteración de la fertilidad por un efecto en la ovulación. Esto es reversible con la retirada del tratamiento.

En pacientes que toman aines, incluidos el ácido acetilsalicílico y el acetilsalicilato de lisina, y nicorandil de forma concomitante, existe un mayor riesgo de complicaciones graves tales como ulceración gastrointestinal, perforación y hemorragia

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El uso de este producto no se recomienda cuando está en periodo de lactancia  
El ácido acetilsalicílico modifica el ácido úrico sérico (en las dosis de los analgésicos, el ácido acetilsalicílico aumenta el ácido úrico sérico por la inhibición de la excreción de ácido úrico: en las dosis usadas en reumatología, el ácido acetilsalicílico tiene un estudio uricosúrico).

#### Advertencia sobre excipientes

Este medicamento puede producir reacciones alérgicas porque contiene color amarillo fd&c no. 6 (amarillo anaranjado s). Puede provocar asma, especialmente en pacientes alérgicos al ácido acetilsalicílico.

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

- Modificación de dosificación
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto versión PI: CO\_ACETYL SALICILIC ACID\_TAB\_100MG\_PI\_L\_Fecha de revisión: Octubre 2020

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

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de contraindicaciones**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Inserto versión PI: CO\_ACETYL SALICILIC ACID\_TAB\_100MG\_PI\_L\_Fecha de revisión: Octubre 2020.**

#### Nueva dosificación

#### Posología

- **Como inhibidor de la agregación plaquetaria: En la prevención de accidentes tromboembólicos (infarto, angina de pecho, prótesis valvulares biológicas, by pass arteriales, tromboflebitis, flebotrombosis y riesgo de trombosis arterial) la dosis media recomendada es de 100 mg a 300 mg/día. Dosis superiores no han mostrado mayor eficacia y aumentan el número de complicaciones.**

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- **Pacientes con insuficiencia renal, hepática o cardíaca: Deberá reducirse la dosis**
- **La dosis efectiva más baja debe utilizarse durante el menor tiempo necesario para aliviar los síntomas**

### **Nuevas contraindicaciones**

**Dado el efecto antiagregante plaquetario del ácido acetilsalicílico (AAS), que aparece a dosis muy bajas y persiste durante varios días, el paciente debe ser advertido del riesgo de hemorragia que podría ocurrir incluso en el caso de una cirugía menor (p. ej. extracción dental). Debe evaluarse la interrupción del tratamiento antes de la cirugía en cada caso individual.**

**Se ha observado síndrome de Reye, una enfermedad muy poco frecuente, pero mortal, en niños y adolescentes con signos de infecciones virales (especialmente la varicela y los episodios de tipo gripal) y que están recibiendo ácido acetilsalicílico. En consecuencia, el ácido acetilsalicílico se debe administrar en estos niños y adolescentes solo después de obtener asesoramiento médico, cuando otras acciones han fracasado. En caso de vómitos persistentes, la insuficiencia del conocimiento o comportamiento anómalo, el tratamiento con ácido acetilsalicílico se debe interrumpir.**

**El alcohol puede incrementar el riesgo de daño gastrointestinal cuando se toma junto con ácido acetilsalicílico. Por lo tanto en pacientes que toman ácido acetilsalicílico, el alcohol debe utilizarse con precaución. La utilización de ácido acetilsalicílico en pacientes que consumen habitualmente alcohol (tres o más bebidas alcohólicas al día) puede provocar hemorragia gástrica. El alcohol incrementa los efectos adversos gastrointestinales del ácido acetilsalicílico, y es un factor desencadenante en la irritación crónica producida por ácido acetilsalicílico.**

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

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Este medicamento contiene ácido acetilsalicílico. Otros medicamentos también lo contienen. No los combine, para no superar la dosis diaria recomendada. En caso de combinación con otros medicamentos, para evitar un riesgo de sobredosis, verifique la ausencia de ácido acetilsalicílico en la composición de otros medicamentos.

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

- Hipersensibilidad a otros antiinflamatorios fantirreumáticos,
- Deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa debido al riesgo de hemólisis
- Antecedentes de úlcera gastroduodenal, hemorragia gastrointestinal o gastritis. Estos individuos pueden estar relacionada con una alergia a los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos o ácido acetilsalicílico. En este caso, este medicamento está contraindicado.
- Metrorragia o menorragia (riesgo de aumento de la cantidad y duración de menstruación).
- Insuficiencia renal (en insuficiencia renal grave está contraindicado).
- Pacientes con insuficiencia hepática leve y moderada (la insuficiencia hepática grave es contraindicación).
- Urticaria,
- Rinitis,
- Hipertensión arterial.

El uso regular de analgésicos, especialmente cuando se combinan entre ellos, puede ocasionar daño renal persistente con riesgo de insuficiencia renal. Se recomienda precaución en ancianos, sobre todo con insuficiencia renal, o que presenten niveles plasmáticos de albúmina reducidos, debido al riesgo de una toxicidad elevada.

Debe evitarse el tratamiento concomitante con levotiroxina y salicilatos.

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No debe administrarse ácido acetilsalicílico sistemáticamente como preventivo de las posibles molestias originadas por vacunaciones.

La administración de ácido acetilsalicílico está desaconsejada en caso de gota.

Para el ácido acetyl salicílico S 500 mg/día: hay alguna evidencia de que medicamentos que inhiben la síntesis de ciclo-oxigenasa *f* prostaglandina puedan causar alteración de la fertilidad por un efecto en la ovulación. Esto es reversible con la retirada del tratamiento.

En pacientes que toman AINEs, incluidos el ácido acetilsalicílico y el acetilsalicilato de lisina, y nicorandil de forma concomitante, existe un mayor riesgo de complicaciones graves tales como ulceración gastrointestinal, perforación y hemorragia.

El uso de este producto no se recomienda cuando está en periodo de lactancia

El ácido acetilsalicílico modifica el ácido úrico sérico (en las dosis de los analgésicos, el ácido acetilsalicílico aumenta el ácido úrico sérico por la inhibición de la excreción de ácido úrico: en las dosis usadas en reumatología, el ácido acetilsalicílico tiene un estudio uricosúrico).

#### Enmascaramiento de los síntomas de las infecciones subyacentes

El ácido acetilsalicílico puede enmascarar los síntomas de la infección, lo que puede conducir a un retraso en el inicio del tratamiento adecuado y, por lo tanto, empeorar el resultado de la infección. Esto se ha observado en la neumonía adquirida por la comunidad bacteriana y en las complicaciones bacterianas de la varicela. Cuando se administra ácido acetilsalicílico para la fiebre o el alivio del dolor en relación con la infección, se aconseja la supervisión de la infección. En entornos no hospitalarios, el paciente debe consultar a un médico si los síntomas persisten o empeoran (véase la sección 4.8)

#### Advertencia sobre excipientes

Este medicamento puede producir reacciones alérgicas porque contiene color amarillo FD&C No. 6 (amarillo anaranjado S). Puede provocar asma, especialmente en pacientes alérgicos al ácido acetilsalicílico.

#### Nuevas reacciones adversas

Los efectos adversos del ácido acetilsalicílico, en la mayor parte de los casos, son una consecuencia del mecanismo de su acción farmacológica y afectan

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





principalmente al aparato digestivo. El 5–7% de los pacientes experimenta algún tipo de efecto adverso.

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Los intervalos de frecuencia utilizados son: Muy frecuentes ( $S1f10$ ), frecuentes ( $S1f100$  a  $<1f10$ ), poco frecuentes ( $S1f1.000$  a  $<1f100$ ), raras ( $S1f10.000$  a  $<1f1.000$ ), muy raras ( $<1f10.000$ ), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación por sistemas orgánicos	Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	No conocida	Ácido acetilsalicílico puede enmascarar los síntomas de la infección, lo que puede conducir a un retraso en la iniciación del tratamiento adecuado y, por tanto, a un empeoramiento del resultado de la infección (incluida la neumonía adquirida en la comunidad y las complicaciones bacterianas de la varicela) (véase la Sección 4.4).
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuente	Hipoprotrombinemia (a dosis elevadas).
	Poco frecuente	Anemia. También se han descrito efectos hematológicos, tales como síndromes hemorrágicos (hematomas, hemorragia urogenital, epistaxis, gingivorragias, púrpura, etc.) con aumento del tiempo de sangría. Esta acción persiste de 4 a 8 días después de cesar el tratamiento con ácido acetilsalicílico.

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	<b>No conocida</b>	<b>Trombocitopenia. Anemia hemolítica en pacientes con déficit de glucosa-6 fosfato deshidrogenasa (ver sección 4.4), pancitopenia, bicitopenia, anemia aplásica, insuficiencia de la médula ósea, agranulocitosis, neutropenia y leucopenia.</b>
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	<b>No conocida</b>	<b>Con dosis elevadas prolongadas pueden aparecer sudoración, cefalea, confusión, mareos. Hemorragia intracraneal que puede ser mortal en pacientes de edad avanzada. Sensación de disminución de la audición, que habitualmente son los primeros signos de una sobredosis.</b>
<b>Trastornos del oído y del laberinto</b>	<b>No conocida</b>	<b>Con dosis elevadas prolongadas pueden aparecer mareos, tinnitus, sordera. El tratamiento debe suspenderse inmediatamente en el caso de que el paciente experimente algún episodio de sordera, tinnitus o mareos.</b>

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



<b>Trastornos cardiacos</b>	<b>No conocida</b>	<b>Síndrome de Kounis (angina alérgica vasoespástica, infarto de miocardio alérgico) en el contexto de una reacción de hipersensibilidad debida a ácido acetil salicílico.</b>
<b>Trastornos vasculares</b>	<b>No conocida</b>	<b>Hemorragia que puede ser mortal, vasculitis incluyendo purpura de Henoch Schönlein</b>
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	<b>Frecuente</b>	<b>Rinitis, espasmo bronquial paroxístico, disnea grave.</b>
	<b>No conocida</b>	<b>Edema pulmonar no cardiogénico con el uso crónico y en el contexto de una reacción de hipersensibilidad debida al ácido acetil salicílico. Broncoespasmo, asma.</b>
	<b>Frecuente</b>	<b>Hemorragia gastrointestinal (melenas, hematemesis), dolor abdominal, náuseas, dispepsia, vómitos, úlcera gástrica, úlcera duodenal.</b>

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



<p><b>Trastornos gastrointestinales</b></p>	<p><b>No conocida</b></p>	<p><b>Trastornos gastrointestinales superiores: esofagitis, duodenitis erosiva, gastritis erosiva, ulcera esofágica y perforación. Trastornos gastrointestinales inferiores: úlceras del intestino delgado (yeyuno e íleon) y del intestino grueso (colon y recto), colitis y perforación intestinal. Estas reacciones pueden o no estar asociadas a hemorragia y pueden aparecer a cualquier dosis de ácido acetil salicílico y en pacientes con y sin síntomas de aviso o antecedentes de acontecimientos gastrointestinales graves.</b></p> <p><b>Pancreatitis aguda en el contexto de una reacción de hipersensibilidad debida a ácido acetil salicílico.</b></p> <p><b>Sangrado gastrointestinal evidente un oculto (hematemesis, melena, etc.), responsable de anemia por deficiencia de hierro. Estas hemorragias son más frecuentes cuando la dosis es mayor. Estas reacciones pueden ocurrir en pacientes con o sin signos de advertencia o antecedentes gastrointestinales graves</b></p>
<p><b>Trastornos hepatobiliares</b></p>	<p><b>Poco frecuente</b></p>	<p><b>Hepatotoxicidad, particularmente en pacientes con artritis juvenil.</b></p>
		<p><b>Incremento de enzimas hepáticas, daño hepático, principalmente a nivel hepatocelular. Hepatitis crónica. Síndrome de Reye (en</b></p>

Acta No. 02 de 2021 SEM  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	No conocida	niños con procesos febriles, gripe, o varicela)
Trastornos del sistema inmunológico	No conocida	Reacciones de hipersensibilidad, reacciones anafilácticas
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuente	Urticaria, erupciones exantemáticas, angioedema.
	No conocida	Erupción fija, reacciones cutáneas.
Trastornos renales y urinarios	No conocida	Con dosis elevadas prolongadas puede producirse insuficiencia renal y nefritis intersticial aguda.
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	No conocida	Hematospermia.
		Síndrome de Reye (en menores de 16 años con procesos febriles fiebre o varicela). En pacientes con historia de hipersensibilidad a ácido acetilsalicílico y/o a otros antiinflamatorios no esteroideos pueden producirse reacciones anafilácticas o anafilactoides. Esto también podría suceder en pacientes que no han

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	<b>Poco frecuente</b>	<b>mostrado previamente hipersensibilidad a estos fármacos.</b>
	<b>No conocida</b>	<b>Se han notificado casos de edema con dosis elevadas (antiinflamatorias) de ácido acetilsalicílico.</b>

**3.1.9.24. BRIVIACT® 10 MG  
BRIVIACT® 25 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS  
BRIVIACT® 50 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS  
BRIVIACT® 100 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Expediente : 20113129 / 20149182 / 20149183 / 20149185  
Radicado : 20201205891 / 20201205892 / 20201205896 / 20201205902  
Fecha : 05/11/2020  
Interesado : Laboratorios Biopas S.A.

Composición:

- Cada comprimido recubierto contiene 10 mg de Brivaracetam
- Cada comprimido recubierto contiene 25 mg de Brivaracetam
- Cada comprimido recubierto contiene 50 mg de Brivaracetam
- Cada comprimido recubierto contiene 100 mg de Brivaracetam

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Briviact está indicado como terapia concomitante en el tratamiento de las crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en adultos y adolescentes a partir de 16 años de edad con epilepsia.

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



#### Contraindicaciones:

Contraindicaciones: hipersensibilidad al principio activo, a otros derivados de la pirrolidona o a alguno de los excipientes

#### Precauciones y advertencias:

Pensamientos y comportamientos suicidas se han reportado casos de pensamientos y comportamientos suicidas en pacientes tratados con fármacos antiepilépticos, incluyendo brivaracetam, en diversas indicaciones. Un meta-análisis de estudios aleatorizados controlados con placebo, con fármacos antiepilépticos también ha demostrado un pequeño incremento en el riesgo de pensamientos y comportamientos suicidas. 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 brivaracetam.

Los pacientes deben ser monitoreados para detectar signos de pensamientos y comportamientos suicidas y se debe considerar el tratamiento adecuado. Los pacientes (y sus cuidadores) deberán ser advertidos para buscar ayuda médica en caso de que se presenten signos de pensamientos o comportamientos suicidas.

#### Insuficiencia hepática

Los datos clínicos sobre el uso de brivaracetam en pacientes con insuficiencia hepática preexistente son escasos. Se recomienda el ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

#### Comprimidos recubiertos - intolerancia a la lactosa

Los comprimidos recubiertos de brivaracetam contienen lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento

#### Solución oral - contenido en sodio

Brivaracetam solución oral contiene sodio, lo que debe ser tenido en cuenta en pacientes con dietas pobres en sodio.

#### Solución oral - intolerancia a la fructosa

La solución oral contiene sorbitol (e420). Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben tomar este medicamento.

#### Solución oral -excipientes que pueden causar intolerancia

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La solución oral contiene parahidroxibenzoato de metilo (e218), lo que puede provocar reacciones alérgicas (posiblemente retardadas).

Solución inyectable - contenido en sodio

La solución inyectable y para perfusión contiene 0,83 mmol (ó 19,14 mg) de sodio por vial, lo que debe ser tenido en cuenta en pacientes con dietas pobres en sodio.

Intolerancia a la lactosa

Los comprimidos recubiertos de brivaracetam contienen lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lapp lactasa o malabsorción de glucosa-galactosa no deberían 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
- Inserto versión “Extensión de dosis”
- Información para prescribir versión “Extensión de dosis”

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

- **Modificación de dosificación**
- **Inserto versión “Extensión de dosis”**
- **Información para prescribir versión “Extensión de dosis”**

**Nueva dosificación**

**Posología y método de administración**

**Posología:**

La dosis de inicio recomendada es **50 mg/día o 100 mg/día**, según la evaluación del médico sobre la reducción de la crisis requerida frente a los posibles eventos adversos.

La dosis se debe administrar en **dos dosis iguales, una por la mañana y otra por la noche**. La dosis se puede ajustar en función de la respuesta individual y de la tolerabilidad del paciente en un rango de dosis de **50 mg/día a 200 mg/día**.

**Dosis olvidadas**

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





Si el paciente se olvida de tomar una o más dosis, se recomienda que tome una única dosis tan pronto como se acuerde y que tome la siguiente dosis a su hora normal por la mañana o por la noche. Esto puede evitar que la concentración plasmática de brivaracetam caiga por debajo del nivel de eficacia y que ocurran crisis repentinas.

#### **Suspensión del tratamiento**

Si se tiene que suspender el tratamiento con brivaracetam se recomienda hacerlo de forma gradual con reducciones de 50 mg/día semanalmente. Después de 1 semana de tratamiento con 50 mg/día, se recomienda una última semana de tratamiento con una dosis de 20 mg/día.

#### **Método de Administración**

Los comprimidos recubiertos de brivaracetam deben administrarse por vía oral, enteros, con algo de líquido y pueden tomarse con o sin alimentos.

#### **Poblaciones Especiales**

##### **Pacientes en edad avanzada (a partir de 65 años)**

No se requiere ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada. La experiencia clínica en pacientes  $\geq$  65 años es escasa.

##### **Insuficiencia renal**

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal. No se recomienda Brivaracetam en pacientes con enfermedad renal en fase terminal que son tratados con diálisis debido a la falta de datos.

##### **Insuficiencia hepática**

La exposición a brivaracetam se incrementó en pacientes con enfermedad hepática crónica. Se debe considerar una dosis de inicio de 50 mg/día. Para todas las etapas de insuficiencia hepática, se recomienda una dosis máxima diaria de 150 mg dividida en 2 dosis.

##### **Población pediátrica**

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de brivaracetam en menores de 16 años de edad.

### **3.1.9.25. BRIVIACT® 10 MG/ML SOLUCIÓN ORAL**

Expediente : 20149186  
Radicado : 20201205972  
Fecha : 05/11/2020

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Interesado : Laboratorios Biopas S.A.

Composición: Cada 100 mL de solución contiene 1000 mg de Brivaracetam  
Forma farmacéutica: Solución oral

Indicaciones:

Briviact está indicado como terapia concomitante en el tratamiento de las crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en adultos y adolescentes a partir de 16 años de edad con epilepsia.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo, a otros derivados de la pirrolidona o a alguno de los excipientes.

Precauciones y advertencias

Pensamientos y comportamientos suicidas:

Se han reportado casos de pensamientos y comportamientos suicidas en pacientes tratados con fármacos antiepilépticos, incluyendo brivaracetam, en diversas indicaciones. Un meta-análisis de estudios aleatorizados controlados con placebo, con fármacos antiepilépticos también ha demostrado un pequeño incremento en el riesgo de pensamientos y comportamientos suicidas. 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 brivaracetam.

Los pacientes deben ser monitoreados para detectar signos de pensamientos y comportamientos suicidas y se debe considerar el tratamiento adecuado. Los pacientes (y sus cuidadores) deberán ser advertidos para buscar ayuda médica en caso de que se presenten signos de pensamientos o comportamientos suicidas.

Insuficiencia hepática:

Los datos clínicos sobre el uso de brivaracetam en pacientes con insuficiencia hepática preexistente son escasos. Se recomienda el ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

Excipientes

Contenido en sodio:

Brivaracetam solución oral contiene sodio, lo que debe ser tenido en cuenta en pacientes con dietas pobres en sodio.

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



#### Intolerancia a la fructosa

La solución oral contiene sorbitol (e420). Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben tomar este medicamento.

Excipientes que pueden causar intolerancia

La solución oral contiene parahidroxibenzoato de metilo (e218), lo que puede provocar reacciones alérgicas (posiblemente retardadas).

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
- Inserto versión “Extensión de dosis”
- Información para prescribir versión “Extensión de dosis”

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

- **Modificación de dosificación**
- **Inserto versión “Extensión de dosis”**
- **Información para prescribir versión “Extensión de dosis”**

#### Nueva dosificación

#### Posología y método de administración

#### Posología:

La dosis de inicio recomendada es 50 mg/día o 100 mg/día, según la evaluación del médico sobre la reducción de la crisis requerida frente a los posibles eventos adversos.

La dosis se debe administrar en dos dosis iguales, una por la mañana y otra por la noche. La dosis se puede ajustar en función de la respuesta individual y de la tolerabilidad del paciente en un rango de dosis de 50 mg/día a 200 mg/día.

#### Dosis olvidadas

Si el paciente se olvida de tomar una o más dosis, se recomienda que tome una única dosis tan pronto como se acuerde y que tome la siguiente dosis a su hora normal por la mañana o por la noche. Esto puede evitar que la concentración plasmática de brivaracetam caiga por debajo del nivel de eficacia y que ocurran crisis repentinas.

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



### **Suspensión del tratamiento**

Si se tiene que suspender el tratamiento con brivaracetam se recomienda hacerlo de forma gradual con reducciones de 50 mg/día semanalmente. Después de 1 semana de tratamiento con 50 mg/día, se recomienda una última semana de tratamiento con una dosis de 20 mg/día.

### **Método de Administración**

La solución oral de brivaracetam puede diluirse en agua poco antes de su administración y se puede tomar con o sin alimentos. Cuando se administre brivaracetam solución oral puede utilizarse una sonda nasogátrica o una sonda de gastrostomía.

### **Poblaciones Especiales**

#### **Pacientes en edad avanzada (a partir de 65 años)**

No se requiere ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada. La experiencia clínica en pacientes  $\geq$  65 años es escasa.

#### **Insuficiencia renal**

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal. No se recomienda Brivaracetam en pacientes con enfermedad renal en fase terminal que son tratados con diálisis debido a la falta de datos.

#### **Insuficiencia hepática**

La exposición a brivaracetam se incrementó en pacientes con enfermedad hepática crónica. Se debe considerar una dosis de inicio de 50 mg/día. Para todas las etapas de insuficiencia hepática, se recomienda una dosis máxima diaria de 150 mg dividida en 2 dosis.

#### **Población pediátrica**

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de brivaracetam en niños de 16 años de edad.

### **3.1.9.26. OCTOSTIM® SOLUCIÓN INYECTABLE**

Expediente : 19917457  
Radicado : 20201208357  
Fecha : 09/11/2020  
Interesado : Laboratorios Biopas S.A.

Composición:

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cada mL contiene 13,4 mcg de Desmopresina Base 13.4 mcg equivalente a 15 mcg de Desmopresina Acetato

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Indicaciones terapéuticas

Octostim solución inyectable está indicado en caso de:

- acortamiento o normalización de los tiempos prolongados de sangrado con anterioridad a una terapéutica invasiva o una operación diagnóstica, o para el control terapéutico del sangrado en pacientes con tiempo prolongado de sangrado como consecuencia de una disfunción trombocitaria congénita o inducida por drogas, uremia, cirrosis hepática, o en pacientes con tiempo prolongado de sangrado de etiología desconocida.
- para el control terapéutico del sangrado y la profilaxis del sangrado en conexión con procedimientos quirúrgicos menores en pacientes con hemofilia a leve y enfermedad de von willebrand que respondan positivamente a la dosis de prueba. Incluso formas moderadas de la enfermedad pueden ser tratadas.

Contraindicaciones:

Contraindicaciones, precauciones y advertencias:

- hipersensibilidad a las sustancias activas o a cualquiera de los excipientes mencionados en la sección lista de excipientes.
- polidipsia habitual o psicogénica (resultante en una producción de orina que exceda los 40 ml/kg/24 horas)
- historia de angina inestable y/o insuficiencia cardíaca conocida o que se sospeche, así como cualquier otra condición que requiera del tratamiento con diuréticos
- hiponatremia conocida
- síndrome de secreción inadecuada de had(siadh)
- enfermedad de von willebrand tipo iib

Advertencias y precauciones especiales para su uso

Advertencias especiales

Cuando se prescribe octostim inyectable, se recomienda mantener el equilibrio electrolítico y de los fluidos. El tratamiento sin disminución concomitante de la ingesta de fluidos puede

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



provocar retención de fluidos o hiponatremia, acompañada o no por signos y síntomas de advertencia, ver la sección efectos indeseables

Además de las pruebas de la capacidad de concentración renal:

Cuando se la utiliza para fines diagnósticos, la ingesta de fluidos debe limitarse a un máximo de 0,5 l para saciar la sed desde 1 hora antes hasta 8 horas después de la administración. Las pruebas de la capacidad de concentración renal en niños menores de 1 año deben realizarse exclusivamente en un hospital y bajo estricta supervisión

Además del uso hemostático:

Los beneficios de la desmopresina frente a otras terapias hemostáticas deben evaluarse cuidadosamente en los casos en que se requiere hemostasis prolongada, incluido el sangrado posoperatorio activo y el sangrado de várices en los pacientes con cirrosis. Deben tomarse medidas para prevenir el exceso de fluidos en los pacientes que requieren tratamiento con agentes diuréticos.

Se debe prestar especial atención al riesgo de retención de fluidos/hiponatremia (ver la sección efectos indeseables). La ingesta de fluidos debería ser restringida al mínimo posible y el peso corporal debería ser controlado regularmente. Debe disminuirse drásticamente la ingesta de fluidos y suspenderse la administración de octostim si hubiera un incremento gradual de peso corporal, disminución del sodio sérico a menos de 130 mmol/l o de la osmolalidad del plasma por debajo de los 270 mosm/kg de peso corporal.

Octostim inyectable no reduce el tiempo de sangrado prolongado en caso de trombocitopenia.

#### Precauciones

Considerar la presencia de insuficiencia vesical grave y la obstrucción de la salida antes de iniciar el tratamiento para diabetes insípida central.

Deben tomarse precauciones en los pacientes con riesgo de presión intracraneal alta.

Los lactantes, las personas de edad avanzada/ancianos y los pacientes con concentraciones de sodio sobre el límite inferior normal pueden tener mayor riesgo de hiponatremia. El tratamiento con octostim inyectable debe interrumpirse o debe ser ajustado cuidadosamente durante las enfermedades intercurrentes agudas caracterizadas por el desequilibrio electrolítico o de fluidos (como infecciones sistémicas, fiebre, gastroenteritis) así como ante un sangrado excesivo, y monitorear estrechamente el equilibrio electrolítico y de fluidos.

Debe prestarse especial atención cuando se coadministra desmopresina con otros medicamentos que afectan la homeostasis del agua o del sodio. En los pacientes que

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



reciben terapia crónica con medicamentos que afectan la homeostasis del agua o del sodio, administrar octostim inyectable luego de confirmar concentraciones normales iniciales de sodio.

Deben tomarse precauciones en los pacientes con insuficiencia renal moderada y grave (depuración de creatinina inferior a 50 ml/min).

No debe utilizarse octostim inyectable en los pacientes con hipersensibilidad a la desmopresina o a cualquiera de los excipientes del producto.

Debido a los informes postcomercialización de octostim inyectable sobre trombosis venosa profunda, accidente y trastorno cerebrovascular (acv), trombosis cerebral, infarto de miocardio, angina de pecho y dolor de pecho, deben tomarse consideraciones antes de utilizar octostim inyectable en los pacientes de edad avanzada y en los pacientes con factores de riesgos y antecedentes de trombosis, trombofilia y enfermedad cardiovascular conocida.

**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 24-Ene-2019
- Información para prescribir versión 24-Ene-2019

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

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de contraindicaciones**
- **Modificación de precauciones o advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación de interacciones**
- **Inserto versión 24-Ene-2019**
- **Información para prescribir versión 24-Ene-2019**

### Nueva dosificación

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



## Posología y forma de administración

### Posología

Acción terapéutica en hemorragia o profiláctica inmediatamente antes de una cirugía invasiva en pacientes con tiempo de sangrado prolongado:

0,3 µg/kg diluidos en solución fisiológica hasta 10 ml como inyección intravenosa dentro de los 10 minutos o 0,3 µg/kg como inyección subcutánea.

Como guía para cálculo de dosis, se puede utilizar la siguiente tabla:

### Dosis 0,3 µg/kg del peso corporal

Peso (kg)	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60
Dosis (ml)	0,3	0,4	0,5	0,6	0,7	0,8	0,9	1,0	1,1	1,2
Peso (kg)	65	70	75	80	85	90	95	100		
Dosis (ml)	1,3	1,4	1,5	1,6	1,7	1,8	1,9	2,0		

Si se obtiene un efecto positivo, puede repetirse la dosis inicial de Octostim 1-2 veces con un intervalo de 6-12 horas. La repetición adicional de la dosis puede resultar en un efecto reducido. En el tratamiento de pacientes con hemofilia A, se espera un aumento estimado del VIII:C según las mismas pautas que para el tratamiento con factor VIII concentrado.

Si la infusión de Octostim no produce el aumento deseado de los niveles plasmáticos del VIII:C, el tratamiento puede completarse con suministro de concentrado de factor VIII. El tratamiento de pacientes con hemofilia debe realizarse en consulta con el área de coagulación del paciente respectivo.

Determinación de factores de coagulación y tiempo de sangrado para Octostim: los niveles plasmáticos del VIII:C y factor von Willebrand (vWF) aumenta sustancialmente después de la administración de desmopresina, pero no se ha establecido una correlación entre las concentraciones plasmáticas de estos factores y el tiempo de hemorragia, antes o después de la desmopresina. Por lo tanto, el efecto de la desmopresina en el tiempo de hemorragia debe ser evaluado, si es posible, para cada paciente individual.

### Control del tratamiento

Debe observarse la proporción del VIII:C en plasma, ya que se ha observado una reducción del efecto con dosis repetidas, en algunos casos. En relación con la administración de Octostim, debe controlarse cuidadosamente la presión arterial del paciente.

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





## **Poblaciones de pacientes especiales**

### **Insuficiencia renal**

**Se debe tener precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada a grave (aclaramiento de creatinina por debajo de 50 ml/min). Ver las secciones 4.4 y 5.2.**

### **Insuficiencia hepática**

**No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática.**

### **Población pediátrica**

**La dosis se basa en el peso del niño (ver la tabla anterior). Se recomienda administrar con precaución a niños que pesan menos de 15 kg. Los datos procedentes de ensayos clínicos son limitados.**

### **Forma de administración**

**La inyección se administra por vía subcutánea o intravenosa.**

**Para consultar las instrucciones de uso y manipulación del medicamento, ver la sección 6.6.**

### **Nuevas contraindicaciones**

- **Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes enumerados en la sección 6.1.**
- **Polidipsia condicionada habitual o psicogénica (producción de orina que excede los 40 ml/kg/24 horas).**
- **Historial de angina de pecho inestable, descompensación cardíaca conocida o sospechada y otras condiciones que requieran tratamiento con diuréticos.**
- **Hiponatremia conocida.**
- **Síndrome de secreción inadecuada de ADH (SIADH).**
- **Enfermedad de von Willebrand tipo IIB.**

### **Nuevas precauciones o advertencias**

#### **Advertencias y precauciones**

#### **Advertencias especiales**

**El tratamiento sin una reducción concomitante de ingesta de líquidos puede ocasionar retención de líquido/hiponatremia con o sin signos y síntomas que acompañen esta situación.**

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Debe prestarse especial atención al riesgo de retención de líquido. La ingesta de líquidos debe limitarse a la menor cantidad posible y el peso del cuerpo debe controlarse de manera continua. En caso de un aumento gradual en el peso corporal, sodio sérico por debajo de 130 mmol/l u osmolalidad plasmática por debajo de 270 mOsm/kg, la ingesta de líquidos debe reducirse drásticamente y la administración de Octostim debe suspenderse.

En situaciones en las que se requiere una hemostasia prolongada (sangrado posoperatorio activo, sangrado por varices esofágicas y similares), se deben utilizar principalmente otras terapias hemostáticas en lugar del tratamiento con desmopresina debido al riesgo de disminución de la respuesta farmacológica con las sucesivas administraciones (taquifilaxia).

En caso de trombocitopenia pronunciada, Octostim no reduce el tiempo de hemorragia prolongado.

#### Precauciones

En pacientes con mayor riesgo de aumento de la presión intracraneal deben adoptarse medidas especiales para evitar intoxicación hídrica, como limitar la ingesta de fluidos (bebiendo solo lo suficiente para saciar la sed) y realizar controles frecuentes de sodio sérico. El aumento de la presión intracraneal puede deberse a complicaciones derivadas de una cirugía cerebral, una infección, una hemorragia subaracnoidea o la presencia de un tumor cerebral.

En pacientes con insuficiencia renal moderada a grave (aclaramiento de creatinina por debajo de 50 ml/min), el efecto antidiurético de Octostim puede prolongarse.

Los niños, los adultos mayores y los pacientes con niveles de sodio en un rango inferior al normal pueden tener un mayor riesgo de hiponatremia. El tratamiento con Octostim deberá interrumpirse o ajustarse durante enfermedades agudas intercurrentes caracterizadas por un desequilibrio electrolítico o de fluidos (tales como infecciones sistémicas, fiebre, gastroenteritis), así como en situaciones con sangrado excesivo, y se deberá monitorear estrechamente el equilibrio electrolítico y de fluidos.

Se debe tener especial cuidado cuando la desmopresina se administra concomitantemente con otros medicamentos que afectan la homeostasis de líquidos o sodio (ver la sección 4.5). En pacientes en tratamiento prolongado con medicamentos que afectan la homeostasis de líquidos o sodio, Octostim solo debe administrarse después de que se haya comprobado que el nivel de sodio es normal.

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**Durante la experiencia poscomercialización de Octostim inyectable se han notificado eventos tromboembólicos venosos y arteriales, como trombosis venosa profunda, trombosis cerebral e infarto de miocardio. Esto debe tenerse en cuenta antes de administrar Octostim inyectable a pacientes de edad avanzada y pacientes con factores de riesgo de enfermedad tromboembólica.**

#### **Nuevas reacciones adversas**

#### **Efectos secundarios**

#### **Resumen del perfil de seguridad**

**El efecto secundario más grave con la desmopresina es la hiponatremia.**

#### **Lista de efectos secundarios**

**La siguiente tabla se basa en la frecuencia de efectos secundarios notificados en estudios clínicos con Minirin inyectable realizados en adultos para el tratamiento de diabetes insípida central e indicaciones hematológicas (n=53) y Octostim inyectable (n=76), en combinación con informes de la experiencia de poscomercialización de inyecciones de desmopresina. Las reacciones notificadas solo después de la experiencia de poscomercialización o en relación con el uso de otras formulaciones de desmopresina se han agregado en la columna «Frecuencia no conocida».**

**Los efectos secundarios se clasifican según la frecuencia y la clase de sistema de órganos. La frecuencia se define de la siguiente manera: frecuentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), menos frecuentes ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ), muy poco frecuentes ( $< 1/10\ 000$ ) y frecuencia no conocida (no puede estimarse la frecuencia a partir de los datos disponibles).**

Acta No. 02 de 2021 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	Muy poco frecuentes	Frecuencia no conocida
Sistema inmunológico				Reacciones alérgicas, incluidas reacciones anafilácticas
Metabolismo y nutrición			Hiponatremia, incluidos casos de encefalopatía hiponatémica	
Sistema nervioso central y periférico	Dolor de cabeza <sup>2</sup>	Mareo <sup>2</sup>		
Corazón				Infarto de miocardio <sup>3</sup> Angina de pecho <sup>3</sup>
Sistema vascular	Reducción transitoria de la presión arterial con taquicardia refleja y enrojecimiento del rostro en el momento de la administración			Trombosis venosa profunda <sup>3</sup> Trombosis cerebral <sup>3</sup> Embolismo pulmonar <sup>3</sup> Hipertensión <sup>3</sup>
Tracto gastrointestinal	Dolor de estómago <sup>1</sup> , náuseas <sup>2</sup>			
Piel y tejido subcutáneo				Urticaria Prurito Erupción
Síntomas generales y/o trastornos en el lugar de administración	Cansancio			

<sup>1</sup>Informado en relación con hiponatremia

<sup>2</sup>Informado con o sin hiponatremia

<sup>3</sup>Informado principalmente en las indicaciones hematológicas (dosis alta)

## Descripción de efectos secundarios seleccionados

### Hiponatremia

La hiponatremia puede provocar dolor de cabeza, náuseas, vómitos, aumento de peso, dolor abdominal, calambres musculares, mareo, estado confusional, disminución de la consciencia, edemas generalizados o locales (periféricos, en el rostro) y, en casos graves, edema cerebral, encefalopatía hiponatémica, convulsiones y coma. La hiponatremia es un resultado del aumento de la reabsorción renal de agua y de la dilución osmótica del plasma. Deben prestarse especial atención a las precauciones indicadas en la sección 4.4.

La hiponatremia es reversible. El tratamiento debe ser individual y debe evitarse la sobrecorrección rápida para reducir el riesgo de otras complicaciones.

### Reacciones de hipersensibilidad

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se han informado reacciones de hipersensibilidad, incluidas reacciones alérgicas locales como disnea, eritema, edemas locales (periféricos o en el rostro) o generalizados, prurito, erupción y urticaria, asociadas a la inyección de desmopresina. Se han informado además reacciones de hipersensibilidad más serias, incluidos choque y reacción anafilactoides. Las reacciones alérgicas habitualmente se presentan poco después de la administración del medicamento y pueden presentarse durante el primer uso o después de la exposición reiterada a la inyección de desmopresina.

#### **Población pediátrica**

Los datos de reacciones adversas de los estudios clínicos en niños son muy limitados.

#### **Otras poblaciones especiales**

Las personas de edad avanzada y los pacientes con concentraciones séricas de sodio en el límite inferior normal pueden tener mayor riesgo de desarrollar hiponatremia.

#### **Informe sobre efectos secundarios sospechados**

Es importante informar las sospechas de efectos secundarios después de que se haya aprobado el medicamento. Esto permite monitorear continuamente la relación beneficio/riesgo del medicamento.

#### **Nuevas interacciones**

##### **Interacciones con otros medicamentos y otras interacciones**

Se debe tener especial cuidado cuando la desmopresina se administra concomitantemente con otros medicamentos que afectan la homeostasis de líquidos o sodio, como opioides, ISRS, antidepresivos tricíclicos, antiinflamatorios no esteroideos, clorpromazina, carbamazepina y ciertos antidiabéticos de la clase de las sulfonilureas, ya que su uso concomitante puede ocasionar un mayor riesgo de retención de líquidos/hiponatremia.

#### **3.1.9.27. BETNOVATE LOCION CAPILAR BETNOVATE® CREMA**

Expediente : 20055745 / 27705  
Radicado : 20201213323 / 20201213319  
Fecha : 13/11/2020  
Interesado : Glaxosmithkline Colombia S.A.

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



#### Composición:

- Cada 100 mL de solución contiene 0.1 g de Betametasona Base
- Cada 100 g de crema contiene 0.1 g de Betametasona Base

#### Forma farmacéutica:

- Loción
- Crema tópica

#### Indicaciones:

Betnovate® es un corticoesteroide tópico potente indicado para adultos, ancianos y niños mayores de 1 año de edad, para el alivio de las manifestaciones inflamatorias y pruríticas de las dermatosis respondedoras a esteroides. Éstas incluyen las siguientes: dermatitis atópica (incluyendo dermatitis atópica infantil). Dermatitis numular (eccema discoide). Prurigo nodular. Psoriasis (excluyendo psoriasis en placas diseminada). Liquen crónico simple (neurodermatitis) y liquen plano. Dermatitis seborreica. Dermatitis por contacto irritativa o alérgica. Lupus eritematoso discoide. Adjunto al tratamiento con esteroides sistémicos para eritrodermia generalizada. Reacciones por picaduras de insectos. Miliaria (salpullido por calor)

#### Contraindicaciones:

Las siguientes condiciones no deben ser tratadas con betnovate®: infecciones cutáneas no tratadas. Rosácea. Acné vulgar. Prurito sin inflamación. Prurito perianal y genital. Dermatitis perioral. Betnovate® está contraindicado en dermatosis en niños menores de un año de edad, incluyendo dermatitis.

#### Precauciones y advertencias

Betnovate debe utilizarse con precaución en pacientes con historia de hipersensibilidad local a los corticoesteroides o a cualquiera de los excipientes de la preparación. Las reacciones de hipersensibilidad local pueden imitar los síntomas de la condición que está en tratamiento.

En algunos individuos, pueden ocurrir manifestaciones de hipercortisolismo (síndrome de cushing) y supresión reversible del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (hha), que causen insuficiencia de glucocorticoesteroides, como resultado de la absorción sistémica aumentada de esteroides tópicos. Si se observa alguno de los mencionados anteriormente, disminuya el fármaco gradualmente reduciendo la frecuencia de la aplicación, o sustituyéndolo por un corticoesteroide menos potente. La suspensión abrupta del tratamiento puede causar insuficiencia de glucocorticoesteroides.

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los factores de riesgo para el aumento de los efectos sistémicos son:

- potencia y fórmula del esteroide tópico
- duración de la exposición
- aplicación en un área de superficie extensa
- uso en áreas de piel ocluidas (ej., áreas intertriginosas o bajo apósitos oclusivos (en lactantes el pañal puede actuar como un apósito oclusivo))
- aumento de la hidratación del estrato córneo
- uso en áreas de piel delgada como la cara
- uso en piel abierta o en otras condiciones en las que la barrera de la piel puede estar alterada
- en comparación con los adultos, los niños y los lactantes pueden absorber cantidades proporcionalmente mayores de corticoesteroides tópicos, y por lo tanto pueden ser más susceptibles a los efectos adversos sistémicos. Esto se debe a que los niños tienen una barrera de piel inmadura y un cociente más alto de área de superficie/ peso corporal en comparación con los adultos.

El uso sistémico y tópico de corticoesteroides puede producir alteraciones visuales. Si un paciente presenta síntomas como 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).

#### Niños

En lactantes y niños menores de 12 años de edad, debe evitarse hasta donde sea posible el tratamiento continuo a largo plazo con corticoesteroides tópicos, ya que es más probable que ocurra supresión adrenal.

#### Riesgo de infección con oclusión

La infección bacteriana se promueve bajo condiciones calientes, húmedas, dentro de los pliegues de la piel o causadas por apósitos oclusivos. Al utilizar apósitos oclusivos, la piel debe limpiarse antes de aplicar un apósito limpio.

#### Uso en psoriasis

Los corticoesteroides tópicos deben utilizarse con precaución en psoriasis, ya que se han reportado en algunos casos las recidivas de rebote, el desarrollo de tolerancia, el riesgo de psoriasis pustular generalizada, y el desarrollo de toxicidad local o sistémica causados por la alteración en la función de barrera de la piel. Si se utiliza en psoriasis, es importante supervisar cuidadosamente al paciente.

#### Aplicación en la cara

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La aplicación prolongada en la cara no es recomendable, ya que ésta área es más susceptible de sufrir cambios atróficos.

#### Aplicación en párpados

Si se aplica en los párpados, debe tenerse precaución para asegurar que la preparación no entra al ojo, ya que la exposición repetida puede causar catarata y glaucoma.

#### Infección concomitante

Debe utilizarse tratamiento antimicrobiano apropiado siempre que se traten lesiones inflamatorias que se han infectado. Cualquier diseminación de la infección requiere la suspensión del tratamiento tópico con corticoesteroides, y la administración del tratamiento antimicrobiano apropiado.

#### Úlceras crónicas de pierna

Algunas veces se utilizan corticoesteroides tópicos para tratar la dermatitis que rodea a las úlceras crónicas. Sin embargo, este uso puede asociarse con una mayor ocurrencia de reacciones locales de hipersensibilidad, y con mayor riesgo de infección local.

Existen datos limitados acerca del uso de betnovate en mujeres embarazadas.

La administración tópica de corticoesteroides en animales preñados puede causar anomalías del desarrollo fetal.

No se ha establecido la relevancia de este hallazgo en relación con los humanos; sin embargo, solo debe considerarse la administración de betnovate durante el embarazo si el beneficio esperado para la madre sobrepasa el riesgo para el feto. Debe utilizarse la cantidad mínima durante el tiempo mínimo.

No se ha establecido la seguridad de los corticoesteroides tópicos durante la lactancia.

Se desconoce si la administración tópica de corticoesteroides podría resultar en una absorción sistémica suficiente como para producir cantidades detectables en la leche materna. La administración de betnovate durante la lactancia solo debe considerarse si el beneficio esperado para la madre sobrepasa el riesgo para el lactante.

Si se utiliza durante la lactancia, betnovate no debe aplicarse en las mamas para evitar que el lactante lo ingiera accidentalmente.

No existen datos en humanos que evalúen el efecto de los corticoesteroides tópicos sobre la fertilidad.

#### Efectos en la capacidad de conducir y operar maquinaria

No se han realizado estudios para investigar el efecto de betnovate sobre el desempeño al manejar ni sobre la capacidad para operar maquinaria. No se anticipa un efecto negativo sobre dichas actividades en base al perfil de reacciones adversas de betnovate tópico.

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





**Solicitud:** El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la 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
- Inserto versión GDS10/ IPI05 de 11 de junio de 2020
- Información para precribir versión GDS10/ IPI05 de 11 de junio de 2020

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

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de contraindicaciones**
- **Modificación de precauciones o advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Inserto versión GDS10/ IPI05 de 11 de junio de 2020**
- **Información para precribir versión GDS10/ IPI05 de 11 de junio de 2020**

**Nueva dosificación**

**Dosis y Administración**

**Forma farmacéutica:**  
**Crema, Loción**

**Adultos, Ancianos y Niños mayores de 1 año**

**Las cremas son especialmente apropiadas para las superficies húmedas o exudativas.**

**Las lociones son especialmente apropiadas para el tratamiento de áreas vellosas o cuando se requiere una aplicación mínima en un área extensa. Aplique una capa delgada y frote suavemente utilizando solo una cantidad suficiente para cubrir toda el área afectada una o dos veces al día hasta por 4 semanas, hasta presentar mejoría, luego reduzca la frecuencia de la aplicación o cambie el tratamiento a una preparación menos potente.**

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Permita un tiempo de absorción adecuado después de cada aplicación, antes de aplicar un emoliente.

En las lesiones más resistentes, como en las placas engrosadas del psoriasis de codos y rodillas, es posible potenciar el efecto de BETNOVATE, si es necesario, ocluyendo el área de tratamiento con una capa de politeno. La oclusión nocturna usualmente solo es adecuada para lograr una respuesta satisfactoria en dichas lesiones; después, la mejoría suele mantenerse mediante la aplicación regular sin oclusión.

Si la condición empeora o no mejora en 2 – 4 semanas, se debe reevaluar el tratamiento y el diagnóstico.

Debido a la naturaleza inflamable de la Loción BETNOVATE, los pacientes deben evitar fumar o estar cerca de una llama abierta durante la aplicación e inmediatamente después de su uso.

#### **Dermatitis atópica (eccema)**

El tratamiento con BETNOVATE debe reducirse gradualmente una vez que se logre el control, y debe continuarse con un emoliente como tratamiento de mantenimiento.

Puede presentarse rebote de dermatosis preexistentes al suspender BETNOVATE abruptamente.

#### **Dermatosis recalcitrantes**

Pacientes que recidivan con frecuencia Una vez que se ha tratado eficazmente un episodio agudo con un ciclo continuo de corticoesteroides tópicos, puede considerarse la dosificación intermitente (una vez al día, dos veces a la semana, sin oclusión). Esto ha demostrado ser útil para reducir la frecuencia de las recidivas.

La aplicación debe continuarse sobre todos los sitios afectados o sobre los sitios que se sabe que tienen potencial de recidiva. Este régimen debe combinarse con el uso periódico diario de emolientes. Deben reevaluarse de manera regular tanto la condición como los beneficios y riesgos del tratamiento continuo.

#### **Niños**

BETNOVATE está contraindicado en niños menores de un año de edad.

Los niños son más propensos a desarrollar efectos secundarios locales y sistémicos de corticoesteroides tópicos y, en general, requieren ciclos más cortos y agentes menos potentes que los adultos.

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Debe tenerse cuidado al utilizar **BETNOVATE**, asegurándose que la cantidad aplicada sea la mínima que proporciona un beneficio terapéutico.

#### **Ancianos**

Los estudios clínicos no han identificado diferencias en las respuestas entre ancianos y pacientes más jóvenes. La mayor frecuencia de función hepática o renal disminuida en ancianos puede retrasar la eliminación si ocurre absorción sistémica. Por lo tanto, debe utilizarse la cantidad mínima con la duración más corta que logre el beneficio clínico deseado.

#### **Insuficiencia Renal / Hepática**

En el caso de absorción sistémica (cuando la aplicación se realiza sobre un área de superficie extensa durante un periodo prolongado), el metabolismo y la eliminación pueden retardarse, aumentando así el riesgo de toxicidad sistémica. Por lo tanto, debe utilizarse la cantidad mínima con la duración más corta que logre el beneficio clínico deseado.

#### **Nuevas contraindicaciones**

Las siguientes condiciones no deben ser tratadas con **BETNOVATE**:

- Infecciones cutáneas no tratadas
- Rosácea
- Acné vulgar
- Prurito sin inflamación
- Prurito perianal y genital
- Dermatitis perioral **BETNOVATE** está contraindicado en dermatosis en niños menores de un año de edad, incluyendo dermatitis.

#### **Nuevas precauciones o advertencias**

##### **Advertencias y precauciones**

**BETNOVATE** debe utilizarse con precaución en pacientes con historia de hipersensibilidad local a los corticoesteroides o a cualquiera de los excipientes de la preparación. Las reacciones de hipersensibilidad local (véase Reacciones Adversas) pueden imitar los síntomas de la condición que está en tratamiento. En algunos individuos, pueden ocurrir manifestaciones de hipercortisolismo (síndrome de Cushing) y supresión reversible del eje hipotálamohipófisis- adrenal (HHA), que causen insuficiencia de glucocorticoesteroides, como resultado de la absorción sistémica aumentada de esteroides tópicos. Si se observa alguno de los mencionados anteriormente, disminuya el fármaco gradualmente reduciendo la frecuencia de la aplicación, o sustituyéndolo por un corticoesteroide menos potente.

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La suspensión abrupta del tratamiento puede causar insuficiencia de glucocorticoesteroides (véase Reacciones Adversas).

Los factores de riesgo para el aumento de los efectos sistémicos son:

- Potencia y fórmula del esteroide tópico
- Duración de la exposición
- Aplicación en un área de superficie extensa
- Uso en áreas de piel ocluidas (ej., áreas intertriginosas o bajo apósitos oclusivos (en lactantes el pañal puede actuar como un apósito oclusivo)
- Aumento de la hidratación del estrato córneo
- Uso en áreas de piel delgada como la cara
- Uso en piel abierta o en otras condiciones en las que la barrera de la piel puede estar alterada
- En comparación con los adultos, los niños y los lactantes pueden absorber cantidades proporcionalmente mayores de corticoesteroides tópicos, y por lo tanto pueden ser más susceptibles a los efectos adversos sistémicos. Esto se debe a que los niños tienen una barrera de piel inmadura y un cociente más alto de área de superficie/ peso corporal en comparación con los adultos.

El uso sistémico y tópico de corticoesteroides puede producir alteraciones visuales. Si un paciente presenta síntomas como 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).

#### Niños

En lactantes y niños menores de 12 años de edad, debe evitarse hasta donde sea posible el tratamiento continuo a largo plazo con corticoesteroides tópicos, ya que es más probable que ocurra supresión adrenal.

#### Riesgo de infección con oclusión

La infección bacteriana se promueve bajo condiciones calientes, húmedas, dentro de los pliegues de la piel o causadas por apósitos oclusivos. Al utilizar apósitos oclusivos, la piel debe limpiarse antes de aplicar un apósito limpio.

#### Uso en psoriasis

Los corticoesteroides tópicos deben utilizarse con precaución en psoriasis, ya que se han reportado en algunos casos las recidivas de rebote, el desarrollo de tolerancia, el riesgo de psoriasis pustular generalizada, y el desarrollo de toxicidad local o barrera de la piel. Si se utiliza en psoriasis, es importante supervisar cuidadosamente al paciente.

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



#### **Aplicación en la cara**

La aplicación prolongada en la cara no es recomendable, ya que ésta área es más susceptible de sufrir cambios atróficos.

#### **Aplicación en párpados**

Si se aplica en los párpados, debe tenerse precaución para asegurar que la preparación no entra al ojo, ya que la exposición repetida puede causar catarata y glaucoma.

#### **Infección concomitante**

Debe utilizarse tratamiento antimicrobiano apropiado siempre que se traten lesiones inflamatorias que se han infectado. Cualquier diseminación de la infección requiere la suspensión del tratamiento tópico con corticoesteroides, y la administración del tratamiento antimicrobiano apropiado.

#### **Úlceras crónicas de pierna**

Algunas veces se utilizan corticoesteroides tópicos para tratar la dermatitis que rodea a las úlceras crónicas. Sin embargo, este uso puede asociarse con una mayor ocurrencia de reacciones locales de hipersensibilidad, y con mayor riesgo de infección local.

#### **Riesgo de inflamabilidad**

El producto contiene parafina. Indique a los pacientes que no fumen ni se acerquen a las llamas expuestas debido al riesgo de quemaduras graves. Telas (ropa, ropa de cama, vendajes, etc.) que han estado en contacto con este producto se queman más fácilmente y representan un grave peligro de incendio. Lavar la ropa y la ropa de cama puede reducir la acumulación del producto, pero no eliminarlo totalmente.

#### **Nuevas reacciones adversas**

Se enlistan las reacciones adversas al fármaco (ADRs) mediante clase de sistema orgánico MedDRA y frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy común ( $\geq 1/10$ ), común ( $\geq 1/100$  y  $< 1/10$ ), poco común ( $\geq 1/1,000$  y  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10,000$  y  $< 1/1,000$ ) y muy raras ( $< 1/10,000$ ), incluyendo reportes aislados.

#### **Datos Postcomercialización**

##### **Infecciones e Infestaciones**

Muy raros infección oportunista

##### **Trastornos del Sistema Inmune**

Muy raros Hipersensibilidad local

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



### **Trastornos endocrinos**

#### **Muy raros Supresión del eje hipotálamo-hipófisis- adrenal (HHA)**

**Características cushinoides (ej., cara de luna, obesidad central), retraso en la ganancia ponderal/retraso del crecimiento en niños, osteoporosis, glaucoma, hiperglucemia/glucoosuria, catarata, hipertensión, aumento de peso/obesidad, disminución de los niveles de cortisol endógeno, alopecia, tricorrexis**

### **Trastornos de Piel y Tejido Subcutáneo**

#### **Comunes Prurito, ardor local de piel/dolor de piel**

**Muy raros Dermatitis alérgica porcontacto /dermatitis, eritema, erupción, urticaria, psoriasis pustular, adelgazamiento de piel\* / atrofia de piel\*, arrugas en la piel \*, resequedad de piel\*, estrías\*, telangiectasias\*, cambios pigmentarios\*, hipertriosis, exacerbación de los síntomas de base**

### **Trastornos Generales y Condiciones del Sitio de Administración**

#### **Muy raros Irritación/dolor en el sitio de aplicación**

**\*Características de la piel secundarias a los efectos locales y/o sistémicos de la supresión del eje hipotálamo-hipófisis- adrenal (HHA).**

### **3.1.9.28. FEMSTAT® OVULOS**

Expediente : 19931699  
Radicado : 20201214745  
Fecha : 17/11/2020  
Interesado : Grünenthal Colombiana S.A.

Composición: Cada óvulo contiene 0.1 g de Butoconazol Nitrato

Forma farmacéutica: Óvulo

Indicaciones:

Femstat® óvulos se indica para el tratamiento local de infecciones vulvo vaginales por hongos causadas por especies de cándida. Este puede utilizarse en combinación con terapia de antibióticos y anticonceptivos orales y es efectivo tanto en mujeres embarazadas como no embarazadas, pero debería utilizarse únicamente durante el segundo y tercer trimestre en mujeres embarazadas. La candidiasis debería confirmarse por medio de un cultivo de secreción vaginal.

Contraindicaciones:

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Precauciones y advertencias: se debería advertir a la paciente acerca de suspender el medicamento durante la menstruación o en respuesta al alivio de los síntomas. Si los síntomas clínicos persisten, deberían repetirse los ensayos microbiológicos con el fin de descartar otros patógenos y confirmar el diagnóstico. Si se reporta sensibilización o irritación durante su uso, debería discontinuarse el tratamiento. No debería confiarse en condones o diafragmas para prevenir las enfermedades transmitidas sexualmente o el embarazo cuando se utiliza el producto, ya que puede debilitar el látex de los condones o diafragma. Carcinogénesis: estudios de largo plazo en animales no se han llevado a cabo para valorar las propiedades carcinogénicas de este medicamento. Mutagénesis: nitrato de butoconazol no fue mutagénico en microbios o en ensayos letales dominantes llevados a cabo en micro núcleo de ratón o ratas.

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 1.0 del 09-Oct-2020
- Información para prescribir versión 1.0 del 09-Oct-2020

**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.

### 3.1.9.29 NAPROXENO 250 MG COMPRIMIDOS

Expediente : 17145  
Radicado : 20201215489  
Fecha : 18/11/2020  
Interesado : Sanofi-Aventis de Colombia S.A.

Composición: Cada tableta contiene 250 mg de Naproxeno Base

Forma farmacéutica: Tableta

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Indicaciones:

Analgesico antipirético

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a sus excipientes. Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico. Reacciones alérgicas a ácido acetil salicílico o aines. Úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedente de enfermedad ácido péptica. Disfunción hepática severa. Enfermedad cardiovascular, insuficiencia cardiaca congestiva, enfermedad coronaria, cirugía de derivación arterial coronaria (bypass), no administrar a mujeres en embarazo, en especial durante el tercer trimestre, en trabajo de parto, lactancia y niños menores de 12 años.

Advertencias y precauciones: insuficiencia renal grave. (Depuración de creatinina <30 ml/min). Insuficiencia hepática moderada. Se recomienda que debe iniciar tratamiento con las dosis más bajas. El uso concomitante con el ácido acetil salicílico (asa) incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones. No tomar este medicamento si se han ingerido bebidas alcohólicas. Adminístrese con precaución a pacientes que reciben anticoagulantes cumarínicos e hipertensos con diuréticos, los cuales requieran estricto control 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 precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto versión GCDS V2.0 – LRC Decision GCDS V2 dated 30-jul-2020-LRR7161. Revisión Octubre 2020. CO\_NAPROXENO\_TAB\_250MG\_PI\_L. Revisión: Octubre 2020

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

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

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





- **Inserto versión GCDS V2.0 – LRC Decision GCDS V2 dated 30-jul-2020-LRR7161. Revisión Octubre 2020. CO\_NAPROXENO\_TAB\_250MG\_PI\_L. Revisión: Octubre 2020**

### **Nueva dosificación**

#### **Adultos:**

**1 o 2 tabletas inicialmente, seguidas una cada 12 horas.**

**No exceder la dosis máxima recomendada de 4 tabletas.**

**No tomar por más de 3 días para la fiebre y por más de 7 días para el dolor excepto por prescripción médica.**

**La dosis efectiva más baja debe utilizarse durante el menor tiempo necesario para aliviar los síntomas. Si tiene una infección, consulte a un médico lo más pronto posible si los síntomas (como fiebre o dolor) persisten o empeoran.**

### **Nuevas precauciones o advertencias**

- **Insuficiencia renal grave (Depuración de creatinina <30 mL/min).**
- **Insuficiencia hepática moderada.**
- **Se recomienda que debe iniciar tratamiento con las dosis más bajas.**
- **El uso concomitante con el ácido acetil salicílico (ASA) incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones.**
- **No tomar este medicamento si se han ingerido bebidas alcohólicas.**
- **Adminístrese con precaución a pacientes que reciben anticoagulantes cumarínicos e hipertensos con diuréticos, los cuales requieran estricto control médico.**
- **Enmascaramiento de los síntomas de las infecciones, Naproxeno 250 mg puede enmascarar los síntomas de la infección, lo que puede retrasar el inicio del tratamiento adecuado y, por lo tanto, empeorar el resultado de la infección. Esto se ha observado en la neumonía bacteriana adquirida en la comunidad y en complicaciones bacterianas de la varicela. Cuando se administra Naproxeno 250 mg para aliviar la fiebre o el dolor relacionado con la infección, se recomienda vigilar la infección. En entornos no hospitalarios, el paciente debe consultar a un médico si los síntomas persisten o empeoran.**

### **Nuevas reacciones adversas**

#### **Efectos secundarios**

**Las reacciones adversas que se observan con mayor frecuencia son de naturaleza gastrointestinal.**

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Pueden producirse úlceras pépticas, perforación o hemorragia gastrointestinal, en algunos casos mortales, especialmente en los ancianos. También se han notificado náuseas, vómitos, diarrea, flatulencia, estreñimiento, constipación, dispepsia, dolor abdominal, melena, hematemesis, estomatitis ulcerosa, exacerbación de colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn. Se ha observado menos frecuentemente la aparición de gastritis.

**Trastornos de la sangre y del sistema linfático:**

Poco frecuentes ( $>1/1000$ ,  $<1/100$ ): anemia aplásica y hemolítica, granulocitopenia incluyendo agranulocitosis, trombocitopenia.

**Trastornos del sistema inmunológico:**

Poco frecuentes ( $>1/1000$ ,  $<1/100$ ): reacciones anafilácticas, angioedema. Las reacciones anafilácticas o anafilactoides ocurren normalmente en pacientes con historia de hipersensibilidad al ácido acetilsalicílico y a otros antiinflamatorios no esteroideos. Esto también podría suceder en pacientes que no han mostrado previamente hipersensibilidad a estos fármacos.

**Trastornos del metabolismo y de la nutrición:**

Poco frecuentes ( $>1/1000$ ,  $<1/100$ ): hiperpotasemia.

**Trastornos psiquiátricos:**

Poco frecuentes ( $>1/1000$ ,  $<1/100$ ): dificultades para la concentración, disfunción cognitiva.

**Trastornos del sistema nervioso:**

Frecuente ( $>1/100$ ,  $<1/10$ ): cefalea, vértigo, somnolencia.

Poco frecuentes ( $>1/1000$ ,  $<1/100$ ): meningitis aséptica, convulsiones, insomnio.

**Trastornos oculares:**

Poco frecuentes ( $>1/1000$ ,  $<1/100$ ): alteraciones de la visión.

**Trastornos del oído y del laberinto:**

Frecuente ( $>1/100$ ,  $<1/10$ ): zumbido de oído.

Poco frecuentes ( $>1/1000$ ,  $<1/100$ ): disminución de la capacidad auditiva.

**Trastornos cardíacos:**

Se han notificado edema, hipertensión arterial e insuficiencia cardíaca en asociación con el tratamiento con AINE. Los datos disponibles sugieren que el empleo de algunos AINE (especialmente en dosis altas y en tratamientos de larga duración) puede asociarse con un moderado aumento del riesgo de acontecimientos aterotrombóticos (por ejemplo, infarto de miocardio o ictus).

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**Frecuente (>1/100, <1/10): aumento de la tensión arterial.**

**Trastornos vasculares:**

**Poco frecuentes (>1/1000, <1/100): vasculitis.**

**Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:**

**Poco frecuentes (>1/1000, <1/100): pneumonitis eosinofílica.**

**Trastornos gastrointestinales:**

**Frecuente (>1/100, <1/10): molestias abdominales, náuseas, dolor epigástrico.**

**Poco frecuentes (>1/1000, <1/100): colitis, lesiones gastrointestinales con o sin perforación, úlcera gastrointestinal, estomatitis ulcerativa, vómitos.**

**Trastornos hepatobiliares:**

**Lesión hepática (rara).**

**Poco frecuentes (>1/1000, <1/100): hepatitis, ictericia.**

**Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:**

**Reacciones ampollosas incluyendo el Síndrome de Stevens-Johnson y la Necrolisis Epidérmica Tóxica (muy raros).**

**Poco frecuentes (>1/1000, <1/100): alopecia, necrólisis epidérmica, reacciones de fotosensibilidad incluyendo casos raros en que la piel toma un aspecto de porfiria cutánea tarda (pseudoporfiria) o de epidermolisis ampollosa, erupciones cutáneas, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme.**

**Trastornos renales y urinarios:**

**Poco frecuentes (>1/1000, <1/100): hematuria, problemas renales incluyendo glomerulonefritis, nefritis intersticial, necrosis papilar renal, síndrome nefrítico, insuficiencia renal.**

**Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:**

**Frecuente (>1/100, <1/10): edema periférico (moderado).**

**Infecciones e infestaciones**

**Naproxeno 250 mg puede enmascarar los síntomas de la infección, lo que puede retrasar el inicio del tratamiento adecuado y, por lo tanto, empeorar el resultado de la infección (incluyendo la neumonía bacteriana adquirida en la comunidad y complicaciones bacterianas de la varicela).**

### **3.1.9.30. NAPROXENO 500 MG TABLETAS**

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Expediente : 31190  
Radicado : 20201215501  
Fecha : 18/11/2020  
Interesado : Sanofi-Aventis de Colombia S.A.

Composición: Cada tableta contiene 500 mg de Naproxeno

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones:

Analgesico antiinflamatorio no esteroide.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a sus excipientes. Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurotico. Reacciones alérgicas a ácido acetil salicílico o aines. Úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedente de enfermedad ácido péptica. Disfunción hepática severa. El naproxeno prolonga el tiempo de protrombina en pacientes que reciben anticoagulantes cumarícos. Advertencias: tercer trimestre de embarazo y lactancia. Insuficiencia renal grave. (depuración de creatinina <30 ml/min). Insuficiencia hepática moderada. Se recomienda que debe iniciar tratamiento con las dosis más bajas. El uso concomitante con el ácido acetil salicílico (asa) incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones. Contiene tartrazina que puede producir reacciones alérgicas, tipo angioedema, asma, urticaria y shock anafiláctico.

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

- Modificación de dosificación
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto versión GCDS V2 dated 30-jul-2020 –LRR7161. Revisión Octubre 2020. PI: CO\_NAPROXENO\_TAB\_500MG\_PI\_L revisado: octubre 2020.

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

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de contraindicaciones**

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- **Modificación de reacciones adversas**
- **Inserto versión GCDS V2 dated 30-jul-2020 –LRR7161. Revisión Octubre 2020. PI: CO\_NAPROXENO\_TAB\_500MG\_PI\_L revisado: octubre 2020.**

#### **Nueva dosificación**

**500 a 1.000 mg diarios repartidos en 2 tomas con intervalo de 12 horas se puede incrementar hasta 1.500 mg/día para el manejo de las exacerbaciones y por periodos no mayores de 2 semanas.**

**Mantenimiento: 375 a 1.000 mg/día cada 12 horas.**

**La dosis efectiva más baja debe utilizarse durante el menor tiempo necesario para aliviar los síntomas. Si tiene una infección, consulte a un médico lo más pronto posible si los síntomas (como fiebre o dolor) persisten o empeoran.**

#### **Nuevas contraindicaciones**

**Contraindicaciones: hipersensibilidad al principio activo o a sus excipientes. Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurotico. Reacciones alérgicas a ácido acetil salicílico o ames, úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedente de enfermedad ácido-péptica, disfunción hepática severa.**

**Advertencias: tercer trimestre de embarazo y lactancia. Insuficiencia renal grave (depuración de creatinina <30 ml/mm). Insuficiencia hepática moderada. Se recomienda que debe iniciar tratamiento con las dosis más bajas. El uso concomitante con el ácido acetil salicílico (asa) incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones. En el caso del ácido acetil salicílico (asa) debe evitarse su uso en niños con enfermedades virales agudas. Enmascaramiento de los síntomas de las infecciones, Naproxeno 500 mg puede enmascarar los síntomas de la infección, lo que puede retrasar el inicio del tratamiento adecuado y, por lo tanto, empeorar el resultado de la infección. Esto se ha observado en la neumonía bacteriana en la comunidad y en complicaciones bacterianas de la varicela. Cuando se administra Naproxeno 500 mg para mejorar la fiebre o el dolor relacionado con la infección, se recomienda vigilar la infección. En entornos no hospitalarios, el paciente debe consultar a un médico si los síntomas persisten o empeoran.**

#### **Nuevas reacciones adversas**

**Cefalea, dolor epigástrico, náusea, edema periférico, malestar abdominal, tinnitus y vértigo, anafilaxia, anemia aplásica, anemia hemolítica, angioedema, falla renal, convulsiones, granulocitopenia, hematuria, nefritis glomerular, nefritis intersticial,**

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**necrosis papilar renal, hipercaliemía, rash cutáneo, síndrome de Stevens Johnson, úlcera intestinal.**

**Naproxeno 500 mg puede enmascarar los síntomas de la infección, lo que puede retrasar el inicio del tratamiento adecuado y, por lo tanto, empeorar el resultado de la infección (incluyendo la neumonía bacteriana adquirida en la comunidad y complicaciones bacterianas de la varicela).**

### **3.1.9.31. HIDROCORTISONA 1%**

Expediente : 19979968  
Radicado : 20181262740 / 20201214895  
Fecha : 18/11/2020  
Interesado : Memphis Products S.A.

Composición: Cada 100 g de crema tópica contiene 1 g de Hidrocortisona

Forma farmacéutica: Crema tópica

Indicaciones:

Terapia corticosteroide de la piel

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al medicamento, lesiones tuberculosas, micóticas o virales de la piel.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020006345 con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de dosificación
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Información farmacológica allegada mediante radicado No. 20201214895

**CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los**

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



siguientes puntos para el producto de la referencia, así mismo aclara que el ítem de posología debe ser así y no como se indica en el Acta 23 de 2015 numeral 3.16.12.:

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de contraindicaciones**
- **Modificación de precauciones o advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación de interacciones**
- **Información farmacológica allegada mediante radicado No. 20201214895**

#### **Nueva dosificación**

**Adultos: aplicar en zona afectada 1 o 2 veces al día (hasta 4 veces al día).  
Niños: hasta 2 veces al día.**

**La aplicación del producto debe hacerse bajo supervisión médica. Si no hay mejoría después de dos semanas, re-evaluar diagnóstico y tratamiento.**

#### **Nuevas contraindicaciones**

**Hipersensibilidad al medicamento o cualquiera de sus componentes, lesiones tuberculosas, fungosas, bacterianas o virales de la piel. No aplicar en mucosas**

#### **Nuevas precauciones o advertencias**

**No es de uso prolongado. Evitar el contacto con mucosas. La aplicación en ojos puede aumentar la presión intraocular, sobre todo en glaucoma de ángulo abierto. No se debe cubrir la zona tratada, salvo indicaciones médicas. En caso de irritación suspender el tratamiento. El uso en zonas extensas puede aumentar la absorción sistémica y con ello las reacciones adversas, principalmente en niños por riesgo de supresión suprarrenal, síndrome de Cushing, retraso del crecimiento e hipertensión intracraneal benigna, se debe administrar bajo supervisión médica.**

**Precaución en pacientes con Diabetes mellitus, tuberculosis, infecciones en tratamiento, enfermedades cutáneas con adelgazamiento de la piel, hematomas, insuficiencia hepática. Evaluar riesgo beneficio en embarazo y lactancia. No aplicar directo en las mamas durante la lactancia.**

**El uso sistémico y tópico de corticoesteroides, puede producir alteraciones visuales. Si un paciente presenta síntomas como visión borrosa u otras alteraciones visuales,**

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



debe consultar con un oftalmólogo para evaluar la presencia de cataratas, glaucoma o enfermedades raras como coriorretinopatía serosa central (CRSC).

#### Nuevas reacciones adversas

Raras: reacción alérgica, eritema, erupciones, reacción local, atrofia y fragilidad de piel, foliculitis, acné, telangiectacias, estrías rojizas, hipertrichosis, hiperpigmentación. Muy raros: síndrome de Cushing, hiperglucemia, glucosuria, trastornos del hipotálamo hipofisarios, taquifalxia, fenómeno de rebote.

Niños: casos aislados de hipertensión intracraneal benigna y supresión suprarrenal (retraso del crecimiento yaumentode peso).

#### Nuevas interacciones

No se debe aplicar en la misma zona con otros medicamentos.

### 3.1.11 Modificación de condición de venta

#### 3.1.11.1. ACIDO ACETIL SALICILICO 100 mg

Expediente : 19967410  
Radicado : 20201191765  
Fecha : 19/10/2020  
Interesado : Memphis Products S.A.

Composición: Cada tableta contiene 100 mg de Ácido Acetil Salicilico

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Antiagregante plaquetario.

Contraindicaciones:

Contraindicaciones: hipersensibilidad al principio activo o a sus excipientes. Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico. Reacciones alérgicas al ácido acetilsalicílico o aines. Úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedentes de enfermedad ácido péptica. Disfunción hepática severa. Discrasias sanguíneas.

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





Advertencias: embarazo. Lactancia. Niños menores de 12 años no deben usar este producto bajo ninguna circunstancia. Insuficiencia renal grave, (depuración de la creatinina < 30 ml/min). Se recomienda que se debe iniciar los tratamientos con las dosis mas bajas. Insuficiencia hepatica moderada. Debe evitarse el uso en niños con enfermedades virales agudas. En caso de fiebres eruptivas puede presentar síndrome de reye. Alteraciones del metabolismo acido- base, diéreses hemorragica. Evítese tomar este producto simultáneamente con el consumo excesivo de alcohol.

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 condición de venta
- Caja plegadiza versión CO-CD-00168 V.5.

**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 condición de venta**  
**Venta con fórmula médica**

### 3.1.12 Inclusión / Exclusión de medicamentos vitales no disponibles

#### 3.1.12.1. FLUCITOSINA cápsula x 500 mg/1U Drs. : OLARTE, MARTINEZ

Radicado : 20201090019 / 20201193788  
Fecha : 20/05/2020 // 21/10/2020  
Interesado : Global Service Pharmaceutical S.A.S

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la exclusión del medicamento Flucitosina cápsulas x 500 mg del listado de medicamentos vitales no disponibles al disponer de registro sanitario vigente.

**CONCEPTO:** La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora ha revisado la solicitud del interesado, teniendo en cuenta:

#### 1. La Normatividad relacionada con la conformación del listado de medicamentos vitales no disponibles.

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- 1.1 El Decreto 481/2004 en su artículo 2 define el Medicamento vital no disponible: Es un medicamento indispensable e irremplazable para salvaguardar la vida o aliviar el sufrimiento de un paciente o un grupo de pacientes y que por condiciones de baja rentabilidad en su comercialización, no se encuentra disponible en el país o las cantidades no son suficientes
- 1.2 En el artículo 3 establece la competencia para la determinación de medicamento vital no disponible: “La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora del Invima, con base en los criterios definidos en el presente decreto y en la información disponible en el Invima, establecerá y actualizará en forma permanente el listado de los medicamentos vitales no disponibles. En todo caso los medicamentos vitales no disponibles que hagan parte del listado deberán estar incluidos en normas farmacológicas”.
- 1.3 El Artículo 4º establece los Criterios para determinar que un medicamento es vital no disponible. Para determinar la condición de un medicamento vital no disponible, este deberá ajustarse a la definición de que trata el artículo 2º del presente decreto y cumplir con los siguientes criterios: a) Que no se encuentre en fase de investigación clínica; b) Que no se encuentre comercializado en el país o habiéndose comercializado las cantidades no sean suficientes para atender las necesidades; c) Que no cuente con sustitutos en el mercado
2. La exclusión de acuerdo con el Decreto 481 de 2004 establece que “El Invima podrá excluir un medicamento del listado de que trata el artículo 30 del presente decreto, cuando desaparezcan las condiciones que generaron su inclusión, o cuando el titular del registro presente solicitud debidamente sustentada sobre su capacidad para atender la demanda del mercado”.
3. La información allegada y la disponible, no muestra que se haya reportado ventas de al menos un trimestre en SISMED del medicamento flucitosina en el país por el titular/importador del registro sanitario.

#### Conclusión:

La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora no aprueba la exclusión del medicamento Flucitosina cápsulas del Listado de Medicamentos Vitales No disponibles.

#### 3.1.12.2. FLUOROURACILO x 25 mg INYECTABLE

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Radicado : 20201196130 / 20201198756 / 20201206470 / 20201206465  
Fecha : 23/10/2020 // 27/10/2020 // 05/11/2020 // 02/12/2020  
Interesado : Al Pharma S.A.S.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la exclusión del medicamento Fluorouracilo x 25 mg inyectable del listado de medicamentos vitales no disponibles, manifestado disponibilidad de medicamento.

**CONCEPTO:** La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora ha revisado la información allegada y la disponible en el Invima sobre el medicamento fluorouracilo x 25 mg solución inyectable, teniendo en cuenta para el análisis:

1. El Acuerdo 003 de 2017 por el cual se establece la composición y funciones de la Comisión Revisora del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA en el artículo 17 dentro de las funciones de la Sala Especializada de Medicamentos, estipula en su numeral 17.4, la competencia de la Sala de emitir el concepto técnico para la inclusión de un medicamento al listado de medicamentos vitales no disponibles, de acuerdo con las disposiciones sanitarias
2. El Decreto 481/2004 en su artículo 3 estipula que “La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora del Invima, con base en los criterios definidos en el presente decreto y en la información disponible en el Invima, establecerá y actualizará en forma permanente el listado de los medicamentos vitales no disponibles. En todo caso los medicamentos vitales no disponibles que hagan parte del listado deberán estar incluidos en normas farmacológicas”
3. El Decreto 2498 de 2018 determinó la permanencia del reglamento técnico en materia de medicamentos vitales no disponibles en el país, especificando entre sus consideraciones que “en cumplimiento de la precitada norma, se efectuó la revisión del reglamento técnico contenido en el Decreto 481 de 2004, que dicta normas tendientes a incentivar la oferta de medicamentos vitales no disponibles en el país, y regula los procesos, requisitos e incentivos para la investigación, desarrollo, producción, importación y comercialización de bienes esenciales, como son los medicamentos vitales no disponibles” y “Que tales requisitos sanitarios son exigibles a los fabricantes, importadores y comercializadores para que garanticen la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos vitales no disponibles en el país”

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**El interesado no adjunta soportes que demuestren que se encuentra comercializando el medicamento en el país (al menos el último trimestre reportado en SISMED) y que pueden satisfacer las necesidades del país.**

**Por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora del Invima, considera que no se cumplen con los criterios del Decreto 481/2004 por lo tanto no recomienda excluir el medicamento al listado de medicamentos vitales no disponibles.**

### **3.1.12.3. VASOPRESINA SOLUCION INYECTABLE**

Radicado : 20201192705  
Fecha : 20/10/2020  
Interesado : Comercial Medica S.A.S

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la exclusión del medicamento Vasopresina 20 UI/mL Solución inyectable del listado de medicamentos vitales no disponibles (LMVND), frente a que cuentan con registro sanitario y comercializan unidades necesarias para cubrir la demanda del país.

**CONCEPTO:** Una vez revisada la información allegada por el interesado y la disponible en el Invima, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, precisa:

**El Invima en trabajo conjunto con la Dirección de Medicamentos y Tecnologías en Salud del Ministerio de Salud y Protección Social realizó la revisión del listado de medicamentos esenciales para el manejo de pacientes que ingresan a unidades de cuidados intensivos con sospecha o diagnóstico confirmado de COVID-19, establecido por la Organización Mundial de la Salud, que se ha ajustado con las recomendaciones de las Sociedades Científicas, incluyendo la Vasopresina solución inyectable, como figura en la publicación del Listado de Medicamentos de primera y segunda línea. <sup>1</sup>**

**La inclusión de la vasopresina inyectable, se debe a la necesidad de prevenir y mitigar el riesgo de desabastecimiento de medicamentos durante la pandemia COVID-19. Cómo figura en el artículo 3 del Decreto 1148/2020, por el cual se establecen los requisitos sanitarios que faciliten la fabricación e importación de productos y servicios para atender la pandemia por el COVID 19 y se dictan otras**

---

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



disposiciones, el INVIMA, durante la vigencia de la emergencia sanitaria declarada por el Ministerio de Salud y Protección Social mediante la Resolución 385 de 2020, prorrogada por la Resolución 844 de 2020 o las normas que la modifiquen o sustituyan, podrá incorporar como vitales no disponibles aquellos productos necesarios o relacionados con la prevención, diagnóstico y tratamiento del COVID-19, o aquellos que se vean afectados por la cancelación o suspensión de la cadena de producción y comercialización a nivel mundial derivada de la pandemia COVID-19, sin necesidad de la verificación de su. Desabastecimiento<sup>2</sup>

Por lo anterior, la Sala Especializada de Medicamentos, considera se mantiene el medicamento vasopresina inyectable en el medicamento del Listado de Medicamentos Vitales No Disponibles.

Se recuerda que de acuerdo con el Decreto 843 de 2016 la obligatoriedad de los titulares de reportar en forma inmediata al INVIMA: “(...) Cuando los titulares e importadores de medicamentos, autorizados mediante registros sanitarios, dejen de comercializar temporal o definitivamente los productos en el país, deberán informar de manera inmediata al INVIMA”.

<https://www.invima.gov.co/en/web/guest/medicamentos-priorizados-para-pacientes-con-sintomas-y-complicaciones-asociadas-al-covid-19>

<sup>2</sup> ..[https://www.minsalud.gov.co/Normatividad\\_Nuevo/Forms/DispForm.aspx?ID=6215](https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/Forms/DispForm.aspx?ID=6215)

#### 3.1.12.4. ETOSUXIMIDA JARABE 50 mg / 1ml (5%)

Radicado : No aplica

Fecha : 17/11/2020

Interesado : Grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos, la inclusión temporal del medicamento Etosuximida Jarabe 250 mg / 5 ml (5%) en el Listado de Medicamento Vitales No Disponibles frente al desabastecimiento de este medicamento.

**CONCEPTO:** La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, SEM, ha revisado la información allegada y la disponible en el Invima sobre el medicamento Etosuximida Jarabe 50mg/1ml (5%) teniendo en cuenta para el análisis:

---

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



1. El Acuerdo 003 de 2017 por el cual se establece la composición y funciones de la Comisión Revisora del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA en el artículo 17 dentro de las funciones de la Sala Especializada de Medicamentos, estipula en su numeral 17.4, emitir el concepto técnico para la inclusión de un medicamento al listado de medicamentos vitales no disponibles, de acuerdo con las disposiciones sanitarias
2. El Decreto 481/2004 en su artículo 3 estipula que “La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora del Invima, con base en los criterios definidos en el presente decreto y en la información disponible en el Invima, establecerá y actualizará en forma permanente el listado de los medicamentos vitales no disponibles. En todo caso los medicamentos vitales no disponibles que hagan parte del listado deberán estar incluidos en normas farmacológicas”
3. El Decreto 2498 de 2018 determinó la permanencia del reglamento técnico en materia de medicamentos vitales no disponibles en el país, especificando 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 principio activo: Etosuximida Jarabe 250 mg / 5 ml (5%) se encuentra incluido en las Normas farmacológicas, 19.9.0.0.N10 aprobado para epilepsia de tipo pequeño mal.

Se ha verificado que actualmente el único titular de registro sanitario para la forma farmacéutica jarabe se encuentra vencido y el medicamento se encuentra en desabastecimiento.

Analizados los hallazgos, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora del Invima, considera que se cumplen con los criterios del Decreto 481/2004 por lo tanto recomienda ingresar el medicamento al listado de medicamentos vitales no disponibles para el uso en las indicaciones aprobadas.

Cabe recordar que debe darse cumplimiento a lo estipulado en la circular DG-100-00022-13 sobre autorización de importación de medicamentos vitales no disponibles para más de un paciente y la realización de la monitorización permanente del

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



profesional de la salud tratante durante uso del producto solicitado, reportando de los eventos adversos de acuerdo con los lineamientos del Programa nacional de Farmacovigilancia en la siguiente ruta: [www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co) – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

### 3.1.12.5. MECASERMINA SOLUCION INYECTABLE 10MG/ML

Radicado : 20201193759 / 20201197515  
Fecha : 21/10/2020 // 26/10/2020  
Interesado : Biopas S.A

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, la inclusión temporal del medicamento Mecasermina Solución Inyectable en el Listado de Medicamento Vitales manifiestan cumplir con la definición, requisitos y criterios del Decreto 481/2004.

**CONCEPTO:** La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora ha revisado la información allegada y la disponible en el Invima sobre el medicamento Mecasermina Solución Inyectable 10 mg/ml teniendo en cuenta para el análisis:

1. El Acuerdo 003 de 2017 por el cual se establece la composición y funciones de la Comisión Revisora del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA en el artículo 17 dentro de las funciones de la Sala Especializada de Medicamentos, estipula en su numeral 17.4, la competencia de la Sala de emitir el concepto técnico para la inclusión de un medicamento al listado de medicamentos vitales no disponibles, de acuerdo con las disposiciones sanitarias
2. El Decreto 481/2004 en su artículo 3 estipula que “La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora del Invima, con base en los criterios definidos en el presente decreto y en la información disponible en el Invima, establecerá y actualizará en forma permanente el listado de los medicamentos vitales no disponibles. En todo caso los medicamentos vitales no disponibles que hagan parte del listado deberán estar incluidos en normas farmacológicas”
3. El Decreto 2498 de 2018 determinó la permanencia del reglamento técnico en materia de medicamentos vitales no disponibles en el país, especificando entre sus consideraciones que “en cumplimiento de la precitada norma, se efectuó la revisión del reglamento técnico contenido en el Decreto 481 de

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 principio activo: **Mecasermina Solución Inyectable 10mg/ml** se encuentra incluido en las Normas farmacológicas, 9.2.3.0.N10 para el Tratamiento de larga duración de trastornos del crecimiento en niños y adolescentes (de 2 a 18 años) con un déficit primario grave del factor de crecimiento insulínico tipo 1 (déficit primario de IGF). El déficit primario de IGF grave viene definido por las siguientes características: • Puntuación de Desviación Estándar (SDS) para la talla  $\leq -3,0$  • Niveles basales de IGF 1 por debajo del percentil 2,5 para la edad y el sexo correspondientes • Niveles suficientes de hormona del crecimiento (GH) • Exclusión de formas secundarias de déficit de IGF 1 como la malnutrición, el hipotiroidismo o el tratamiento crónico a dosis farmacológicas de esteroides antiinflamatorios

El interesado no adjunta soportes que demuestren que se trata de un medicamento único e indispensable, sin alternativas terapéuticas y que por razones de baja rentabilidad no se comercializa en el país.

Por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora del Invima, considera que no se cumplen con los criterios del Decreto 481/2004 por lo tanto no recomienda ingresar el medicamento al listado de medicamentos vitales no disponibles.

### 3.1.12.6. ALCOHOL ETILICO SOLUCION INYECTABLE 99%

Radicado : 20201201625  
Fecha : 30/10/2020  
Interesado : Vesalius Pharma

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, la inclusión temporal del medicamento Alcohol Etilico Solución Inyectable 99% en el Listado de Medicamento Vitales No Disponibles frente que consideran que cumple con la definición, requerimiento de norma farmacológica y criterios del Decreto 481/2004

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





**CONCEPTO:** La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora ha revisado la información allegada y la disponible en el Invima sobre el medicamento Alcohol Etilico Solución Inyectable al 99% teniendo en cuenta para el análisis:

1. El Acuerdo 003 de 2017 por el cual se establece la composición y funciones de la Comisión Revisora del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA en el artículo 17 dentro de las funciones de la Sala Especializada de Medicamentos, estipula en su numeral 17.4, emitir el concepto técnico para la inclusión de un medicamento al listado de medicamentos vitales no disponibles, de acuerdo con las disposiciones sanitarias
2. El Decreto 481/2004 en su artículo 3 estipula que “La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora del Invima, con base en los criterios definidos en el presente decreto y en la información disponible en el Invima, establecerá y actualizará en forma permanente el listado de los medicamentos vitales no disponibles. En todo caso los medicamentos vitales no disponibles que hagan parte del listado deberán estar incluidos en normas farmacológicas”
3. El Decreto 2498 de 2018 determinó la permanencia del reglamento técnico en materia de medicamentos vitales no disponibles en el país, especificando 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 principio activo: Alcohol Etilico Solucion Inyectable al 99% se encuentra incluido en las Normas farmacológicas, 20.0.0.0.N10 para uso en intoxicaciones por Alcohol Metilico y Etilenglicol.

**Analizados los hallazgos, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora del Invima, recomienda incluir el medicamento Alcohol Etilico Solución Inyectable 99% en el listado de medicamentos vitales no disponibles.**

### **3.1.12.7. GASES MEDICINALES**

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Radicado : 20201203016  
Fecha : 03/11/2020  
Interesado : Gases industriales de Colombia S.A. – Cryogas S.A.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, la exclusión del Listado de Medicamentos Vitales de los Gases Medicinales, al considerar que el país cuenta con la capacidad de atender la sobredemanda que ha causado la pandemia en el país.

**CONCEPTO:** La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora ha revisado la información allegada y la disponible en el Invima teniendo en cuenta que el decreto 1148 de 2020 por el cual se establecen los requisitos sanitarios que faciliten la fabricación e importación de productos y servicios para atender la pandemia por el COVID 19 y se dictan otras disposiciones, estipula en su artículo 3 sobre la declaratoria de no disponibilidad por el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos –INVIMA:

**El INVIMA, durante la vigencia de la emergencia sanitaria declarada por el Ministerio de Salud y Protección Social mediante la Resolución 385 de 2020, prorrogada por la Resolución 844 de 2020 o las normas que la modifiquen o sustituyan, podrá incorporar como vitales no disponibles aquellos productos necesarios o relacionados con la prevención, diagnóstico y tratamiento del COVID- 19, o aquellos que se vean afectados por la cancelación o suspensión de la cadena de producción y comercialización a nivel mundial derivada de la pandemia COVID-19, sin necesidad de la verificación de su desabastecimiento.**

**Los Gases medicinales son medicamentos, que se requieren como soporte para los pacientes que requieren atención hospitalaria y en unidades de cuidado intensivo e intermedio, que frente a la pandemia han aumentado en número y han cursado con altos porcentajes ocupacionales.**

**Analizados los hallazgos, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora del Invima, concluyen que no es procedente en este momento excluir los Gases Medicinales del listado de medicamentos vitales no disponibles, frente a que persisten las condiciones que generaron su inclusión.**

**Se recuerda a los titulares de registros sanitarios que cuentan con el módulo traza de la nueva plataforma para el reporte de la no comercialización de medicamentos en nuestro país, para dar cumplimiento al reporte obligatorio al Invima, que exige el Decreto 843/2016.**

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



### 3.1.12.8. <sup>177</sup> LUTECIO

Radicado : 20201200466 / 20201166946 / 20201171435  
Fecha : 15/09/2020 // 17/09/2020 // 23/09/2020  
Interesado : Productos Farmacéuticos para Medicina Nuclear. Pronuclear S.A.S.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la exclusión del medicamento relacionado en la referencia, del listado de medicamentos vitales no disponibles (LMVND).

**CONCEPTO:** Una vez revisada la información allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, SEM, precisa:

Revisada la información de disponibilidad de Lutecio en el mercado, se requiere que el interesado aporte la evidencia de la comercialización del Radionúclido y del transportador (ya sea por la importación de precursores químicos o por la disponibilidad de kits para la preparación Radiofarmacéutica con registro sanitario). El retiro del cloruro de lutecio (<sup>177</sup>Lu) del LMVND, procederá cuando se hayan subsanado las causas de la inclusión.

### 3.1.13 Unificaciones

#### 3.1.13.1. (XYLOCAINA) LIDOCAINA CLOROHIDRATO + EPINEFRINA BITARTRATO

Radicado : 20191204717  
Fecha : 18/10/2019  
Interesado : Grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora

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

### 3.1.13.2. ALBENDAZOL 400 MG T- TABLETAS

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Expediente : 20153111  
 Radicado : 20181217701  
 Fecha : 23/10/2018  
 Interesado : Grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora

**Solicitud:** El Grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la unificación de información de seguridad para todos los productos con el principio activo ALBENDAZOL, aprobados en Norma Farmacológica Colombiana con la siguiente concentración y forma farmacéutica:

ATC	PRINCIPIO ACTIVO	FORMA FARMACEUTICA	CONCENTRACION
P02CA03	ALBENDAZOL	SUSPENSIÓN ORAL	2 g / 100 mL
P02CA03	ALBENDAZOL	SUSPENSIÓN ORAL	4 g / 100 mL
P02CA03	ALBENDAZOL	TABLETA	200 mg
P02CA03	ALBENDAZOL	TABLETA	400 mg
P02CA03	ALBENDAZOL	TABLETA MASTICABLE	200 mg

**CONCEPTO:** La presente unificación aplica para todos los productos con el principio activo ALBENDAZOL, en la siguiente presentación y forma farmacéutica:

PRINCIPIO ACTIVO	FORMA FARMACEUTICA	CONCENTRACION
ALBENDAZOL	SUSPENSIÓN ORAL	2 g / 100 mL
ALBENDAZOL	SUSPENSIÓN ORAL	4 g / 100 mL
ALBENDAZOL	TABLETA	200 mg
ALBENDAZOL	TABLETA	400 mg
ALBENDAZOL	TABLETA MASTICABLE	200 mg

**Indicaciones terapéuticas aprobadas**

**Tratamiento de las siguientes parasitosis:**

- Oxiuriasis (*Enterobius vermicularis*),
- Ascariasis (*Ascaris lumbricoides*),
- Anquilostomiasis, Larva migrans cutánea (*Ancylostoma duodenale*, *Necator americanus*),
- Tricocéfalosis (*Trichuris trichiura*),
- Estrongiloidiasis , Anguillulosis (*Strongyloides stercoralis*),
- Teniasis, cisticercosis (*Taenia saginata*, *Taenia solium*),
- Giardiasis (*Giardia lamblia*, *intestinalis* o *duodenalis*)

Acta No. 02 de 2021 SEM  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Clonorquiasis (*chlonorchis sinensis*)
- Opistorquiasis (*opisthorchis viverrini*)
- Equinococosis, Quiste hidatídico, Hidatidosis (*Equinococcus granulosus*)
- Triquinosis (*Trichinella spiralis*).

### Posología y forma de administración

#### Dosis

Indicaciones	Dosis diaria	Duración del tratamiento
Infecciones intestinales y cutáneas (tratamiento a corto plazo con dosis más bajas)		
Oxiuros	Niño de 1 a 2 años *: 200 mg Adultos y niños mayores de 2 años: 400 mg o 1 comprimido de 400 mg. Se deben imponer estrictas medidas de higiene y también se debe tratar a quienes los rodean.	Una sola dosis para repetir 7 días después.
Ascariasis Anquilostomosis Tricocefalosis	Niño de 1 a 2 años *: 200 mg Adultos y niños mayores de 2 años: 400 mg o 1 comprimido de 400 mg	Una sola toma. **
Estrongiloidiasis Teniasis (asociada con otras parasitosis) Neurocisticercosis	Adultos y niños mayores de 2 años: 400 mg o 1 comprimido de 400 mg  15 mg/kg/día (máx 800 mg/día) repartido en 2 tomas.	Una dosis diaria que se debe repetir 3 días seguidos. **  Durante 7-30 días según respuesta y tipo de quiste (parenquimatosos y granulomas 7-30 días; aracnoidales y ventriculares 28 días; en racimo mínimo de 28 días). Puede repetirse ciclo tras 14 días de descanso.
Equinococosis	15 mg/kg/día (máx 800 mg/día) repartido en 2 tomas.	Durante 28 días. Repetir al menos 3 ciclos dejando descanso entre ellos de 14 días. En la forma alveolar puede precisarse tratamiento cíclico con la pauta descrita durante meses o años con descanso de 14 días entre ciclos.
Giardiasis	Niño mayor de 2 años: 400 mg o 1 tableta de 400 mg	Una dosis diaria que se debe repetir 5 días seguidos.
Infección sistémica (tratamiento a largo plazo con dosis más altas)		
Triquinosis	Niño: 15 mg / kg / día divididos en 2 tomas al día sin superar los 800 mg / día Adultos: 800 mg o 1 tableta de 400 mg dos veces al día	Tomar por la mañana y por la noche durante 10 a 15 días dependiendo de la gravedad de los síntomas y la precocidad del tratamiento.

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



\* Esta forma comprimida dosificada a 400 mg no es adecuada para este grupo de edad. Puede usarse una forma de suspensión oral.

\*\* En particular en casos de estrongiloidiasis (anguillulosis), tricocefalosis, teniasis, si el examen parasitológico de las heces realizado 3 semanas después del tratamiento es positivo, se debe realizar un segundo ciclo.

### **Poblaciones específicas**

#### **Sujetos de edad avanzada:**

Los datos para pacientes de 65 años o más son limitados. Los informes indican que no es necesario ajustar la dosis en los ancianos. Sin embargo, el albendazol debe usarse con precaución en pacientes de edad avanzada con disfunción hepática.

#### **Pacientes con insuficiencia hepática:**

El albendazol se metaboliza rápidamente en el hígado, siendo farmacológicamente activo el principal metabolito albendazol sulfóxido. Por tanto, es probable que la insuficiencia hepática tenga efectos significativos sobre la farmacocinética del sulfóxido de albendazol.

Los pacientes con pruebas de función hepática anormales (transaminasas) antes del inicio del tratamiento con albendazol deben ser monitoreados de cerca. El tratamiento debe interrumpirse en caso de un aumento significativo de las enzimas hepáticas o en caso de una disminución clínicamente significativa del hemograma completo.

#### **Insuficiencia renal:**

Dado que la eliminación renal de albendazol y su principal metabolito activo, el sulfóxido de albendazol, es insignificante, es poco probable que el aclaramiento de estos compuestos se altere en pacientes con insuficiencia renal. No es necesario ajustar la dosis, sin embargo, los pacientes con insuficiencia renal deben ser monitoreados de cerca.

### **Modo de administración**

#### **Vía oral.**

**No es necesario purgar ni ayunar antes del tratamiento.**

**En el tratamiento de la triquinosis, el albendazol debe administrarse con las comidas.**

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Algunas personas, especialmente los niños pequeños y los ancianos, pueden tener dificultad para tragar los comprimidos enteros. En este caso, es recomendable masticar la tableta con un poco de agua o triturarla. También se puede utilizar una forma de suspensión oral.

### Contraindicaciones

Hipersensibilidad conocida al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Embarazo y mujeres en edad fértil que no utilizan métodos anticonceptivos eficaces.

### Lactancia

### Advertencias y precauciones especiales de uso Síntomas neurológicos

El tratamiento con albendazol puede revelar neurocisticercosis preexistente, especialmente en áreas de infestación intensa por taenia. Los pacientes pueden experimentar síntomas neurológicos como convulsiones, aumento de la presión intracraneal y signos focales resultantes de la reacción inflamatoria causada por la muerte del parásito en el cerebro. Los síntomas pueden aparecer poco después del tratamiento; Debe iniciarse inmediatamente un tratamiento adecuado con corticosteroides y anticonvulsivos.

Precauciones de uso cuando se usa albendazol en infecciones sistémicas (tratamiento a largo plazo con una dosis más alta):

#### · Trastornos hepáticos

El L albendazol puede provocar un aumento de las enzimas hepáticas de leve a moderado, que generalmente se normalizan al interrumpir el tratamiento. Algunos casos graves de hepatitis han también han reportado en asociación con infecciones por helmintos sistémicos (tratamiento a largo plazo con dosis más alta). Estas pruebas de función hepática deben realizarse antes del inicio del tratamiento y luego al menos cada dos semanas durante el tratamiento. Debe suspenderse el albendazol si hay un aumento de las enzimas hepáticas (más del doble de lo normal). Si la reintroducción de este tratamiento es esencial, debe realizarse después de la normalización de las enzimas hepáticas. Además, se debe realizar un seguimiento estrecho por posibles recurrencias porque no se puede descartar un mecanismo alérgico.

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



#### **· Mielodepresión**

Se han notificado casos de depresión medular en el tratamiento de infecciones sistémicas por helmintos (tratamiento a largo plazo con dosis más altas). Los recuentos sanguíneos deben realizarse al inicio del tratamiento y luego cada dos semanas durante cada ciclo de 28 días.

Los pacientes con enfermedad hepática, incluida la equinococosis hepática, parecen ser más susceptibles a desarrollar depresión de la médula ósea que conduce a pancitopenia, aplasia de la médula ósea, agranulocitosis y leucopenia. Por tanto, se recomienda una monitorización reforzada del hemograma en pacientes con enfermedad hepática. Se debe interrumpir el tratamiento con albendazol si hay una disminución grave en el número de células sanguíneas.

En el tratamiento de la triquinelosis, se dispone de pocos datos con albendazol en niños menores de 6 años.

En el tratamiento de la triquinelosis, debido a una actividad en particular sobre las formas intestinales y las larvas al comienzo de la migración de los tejidos, se recomienda administrar albendazol lo antes posible al comienzo de la infestación para reducir los síntomas y complicaciones. Este tratamiento permanece inactivo en larvas enquistadas en formas crónicas y cuando se inicia tarde.

#### **Anticoncepción**

Antes de iniciar el tratamiento con albendazol, el médico debe informar a la paciente del riesgo embriotóxico, teratogénico y aneugénico del albendazol, la necesidad de un método anticonceptivo eficaz y las posibles consecuencias sobre el embarazo si se produce durante el tratamiento con albendazol.

#### **Excipientes con efecto conocido**

Este medicamento contiene lactosa. No se recomienda su uso en pacientes con intolerancia a galactosa, deficiencia de lactasa de Lapp o síndrome de malabsorción de glucosa o galactosa (enfermedades hereditarias raras).

Este medicamento contiene un agente colorante azo (E110 Amarillo anaranjado S) y puede provocar reacciones alérgicas.

**Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacciones.**

#### **Precaución de uso**

- **ritonavir**
- **anticonvulsivos inductores de enzimas**

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





- rifampicina

**Disminución significativa de las concentraciones plasmáticas de albendazol y su metabolito activo por el inductor, con riesgo de reducción de la eficacia.**

**Seguimiento clínico de la respuesta terapéutica y posible ajuste de la dosis de albendazol durante el tratamiento con el inductor enzimático y tras su suspensión.**

**Fertilidad, embarazo y lactancia**

**Pacientes**

**Dado el potencial aneugénico, embriotóxico y teratogénico del albendazol, se deben tomar todas las precauciones para evitar el inicio del embarazo en pacientes mujeres. El tratamiento con Albendazol sólo debe iniciarse después de un resultado negativo de una prueba de embarazo realizada justo antes del inicio del tratamiento. Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante los 6 meses posteriores a la interrupción del mismo.**

**Pacientes masculinos y sus parejas femeninas**

**Se deben tomar todas las precauciones para evitar el embarazo en las parejas de pacientes tratadas con Albendazol. No se sabe si el albendazol presente en el semen puede causar efectos teratogénicos o genotóxicos en el embrión / feto humano. Los hombres o sus parejas femeninas en edad fértil deben ser informados de la obligación de utilizar un método anticonceptivo eficaz durante todo el tratamiento con albendazol y durante los 3 meses posteriores a la interrupción del mismo. Los hombres cuyas parejas están embarazadas deben ser informados sobre el requisito de usar condón para reducir la exposición de su pareja al albendazol.**

**El embarazo**

**Los estudios en animales han mostrado efectos embriotóxicos y teratogénicos en ratas y conejos a dosis cercanas a las utilizadas en humanos. Clínicamente, los datos sobre el uso de albendazol en el primer trimestre son limitados. El albendazol está contraindicado durante el embarazo, tanto más cuanto que existen alternativas de tratamiento mejor evaluadas, en términos de seguridad, en mujeres embarazadas. Se debe advertir a las pacientes de la necesidad de consultar a su médico inmediatamente en caso de embarazo. Este elemento se basa en la vigilancia prenatal dirigida a las malformaciones descritas en animales (esquelético, craneofacial, extremidades).**

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**Alimentando con leche**

El albendazol se encuentra en la leche materna después de una dosis única de 400 mg. Debido a su actividad aneugénica, no se puede excluir un riesgo para el recién nacido. En el caso de una dosis única, se debe interrumpir la lactancia cuando se toma albendazol y durante al menos 5,5 vidas medias (aproximadamente 48 horas) después de interrumpir el tratamiento. Antes de iniciar la lactancia, extraiga toda la leche disponible y deséchela. En caso de ingesta repetida, la lactancia está contraindicada.

**Fertilidad**

En ratas y ratones, los estudios han demostrado la toxicidad testicular del albendazol. El albendazol tiene actividad aneugénica, que es un factor de riesgo de alteración de la fertilidad en humanos.

**Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

No se han realizado estudios para evaluar el efecto del albendazol sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

Al conducir o utilizar máquinas, debe tenerse en cuenta que se han notificado mareos después del uso de albendazol.

**Efectos indeseables**

La frecuencia de efectos secundarios muy comunes a raros se ha determinado en base a datos de ensayos clínicos. Las frecuencias de otras reacciones adversas se determinaron principalmente a partir de los datos posteriores a la comercialización y se refieren a las frecuencias de observación informadas más que a las frecuencias reales.

Los efectos indeseables a continuación se clasifican por órganos del sistema y frecuencia, utilizando la siguiente convención:

Muy frecuentes	$\geq 1$	/	$\geq 1$	/	10
Frecuentes	$\geq 1$	/	100	a	<1/10
Poco frecuentes	$\geq 1$	$\geq$	1/1000	a	<1/100
Raras	$\geq 1$	/	10.000	a	<1/1000
Muy raras	<1 / 10.000				

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

**Infecciones intestinales y cutáneas (tratamiento a corto plazo con dosis más bajas)**

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Clasificación de órganos del sistema	Raro	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema inmunológico		Reacciones de hipersensibilidad que incluyen erupción cutánea, prurito y urticaria.
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza Mareos	
Desórdenes gastrointestinales	Síntomas gastrointestinales (dolor abdominal o epigástrico, náuseas, vómitos) y diarrea.	
Trastornos hepatobiliares		Enzimas hepáticas elevadas
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Eritema multiforme Síndrome de Stevens-Johnson

**Infección sistémica (tratamiento a largo plazo con dosis más altas)**

Clasificación de órganos del sistema	Muy común	Frecuente	Raro	Frecuencia no conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				Anemia aplásica Leucopenia Pancitopenia Agranulocitosis
Trastornos del sistema inmunológico			Reacciones de hipersensibilidad que incluyen erupción cutánea, prurito y urticaria.	
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	Mareos		
Desórdenes gastrointestinales:		Trastornos gastrointestinales (dolor abdominal, náuseas, vómitos)		
Trastornos hepatobiliares	Elevación leve a moderada de las enzimas		Hepatitis	

Acta No. 02 de 2021 SEM  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	hepáticas			
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:		Alopecia reversible. (disminución del grosor del cabello, caída moderada del cabello)		Eritema multiforme Síndrome de Stevens-Johnson
Desordenes generales y condiciones administrativas del sitio		Fiebre		

### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Permite un seguimiento continuo de la relación beneficio / riesgo del medicamento. Los profesionales sanitarios notifican cualquier sospecha de reacciones adversas a través del programa nacional de farmacovigilancia.

<https://farmacoweb.invima.gov.co/reportesfv/login/loginUsuario.jsp>

### Sobredosis

En caso de sobredosis, se recomienda el tratamiento sintomático y la supervisión médica.

### 3.1.13.3. CLINDAMICINA

Radicado : 20201139124

Fecha : 11/08/2020

Interesado : Grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora

Solicitud: El Grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la unificación de información de seguridad para todos los productos con el principio activo Clindamicina, aprobados en Norma Farmacológica Colombiana con la siguiente concentración y forma farmacéutica:

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**CONCEPTO:** La presente unificación aplica para todos los productos con el principio activo CLINDAMICINA, en las siguientes concentraciones y formas farmacéuticas:

**CONCENTRACIÓN:**

Cada óvulo contiene 100 mg de clindamicina base.

**FORMA FARMACÉUTICA:**

Óvulo

**INDICACIONES**

Tratamiento tópico de la vaginitis bacteriana producida por gérmenes sensibles al principio activo.

**CONTRAINDICACIONES**

Hipersensibilidad al principio activo, a la lincomicina o a alguno de los excipientes. Contraindicado en pacientes con historial de colitis asociada a antibióticos.

**PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS**

Antes o después del comienzo de la terapia con Clindamicina, es necesario investigar mediante pruebas de laboratorio adecuadas la existencia de otras infecciones incluyendo *Trichomonas vaginalis*, *Candida albicans*, *Chlamydia trachomatis* e infecciones gonocócicas.

El uso de Clindamicina puede ocasionar el sobrecrecimiento de organismos no sensibles, particularmente hongos.

Tanto durante como después del tratamiento antimicrobiano pueden presentarse síntomas que sugieran colitis pseudomembranosa. La colitis pseudomembranosa se asocia con casi todos los agentes antibacterianos, clindamicina incluida y su gravedad puede variar desde leve hasta poner en peligro la vida. Por tanto, este diagnóstico debe considerarse en pacientes que presenten diarrea tras la administración de agentes antibacterianos. Los casos moderados pueden mejorar tras la interrupción del tratamiento.

El tratamiento con clindamicina deberá interrumpirse en caso de que aparezca una diarrea asociada a colitis pseudomembranosa. En este caso se deberá instaurar tratamiento antibiótico adecuado. Los fármacos inhibidores del peristaltismo están contraindicados en esta situación.

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Debe prescribirse con precaución en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal tales como enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa.

Al igual que ocurre con el resto de las infecciones vaginales, no se recomienda mantener relaciones sexuales durante el tratamiento con Clindamicina óvulos. Dado que los preservativos y los diafragmas de látex pueden debilitarse si se exponen a la base de supositorio utilizada en Clindamicina óvulos. No se recomienda el uso de estos productos dentro de las 72 horas tras el tratamiento, ya que su uso podría asociarse con una disminución de la eficacia contraceptiva y de la protección frente a las enfermedades de transmisión sexual.

No se recomienda la utilización de otros productos vaginales (como tampones e irrigaciones) durante el tratamiento con Clindamicina óvulos.

No se han realizado estudios de seguridad y eficacia con Clindamicina óvulos en las siguientes poblaciones de pacientes: embarazadas, mujeres en período de lactancia, pacientes con insuficiencia hepática, pacientes inmunodeprimidas o con colitis.

#### Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Clindamicina óvulos en pacientes pediátricos.

#### Fertilidad, embarazo y lactancia

##### Embarazo

Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción.

No se recomienda el uso de Clindamicina durante el primer trimestre del embarazo, debido a que no se dispone de estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas durante este periodo. Este producto puede usarse durante el primer trimestre del embarazo solo si esta estrictamente indicado.

En ensayos clínicos, la administración de presentaciones vaginales de Clindamicina en mujeres embarazadas durante el segundo trimestre del embarazo y la administración sistémica de clindamicina fosfato durante el segundo y tercer trimestre del embarazo, no se asoció con anomalías congénitas.

Clindamicina puede utilizarse en mujeres embarazadas durante el segundo y tercer trimestre del embarazo solo si es estrictamente necesario. Se recomienda que durante el embarazo se administre con precaución el óvulo de forma manual, sin utilizar el aplicador.

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



### Lactancia

Se desconoce si Clindamicina se excreta en la leche materna humana tras la administración por vía vaginal, sin embargo, la dosis utilizada es mucho menor que la de clindamicina sistémica, y sólo aproximadamente un 30% (rango 6% - 70%) se absorbe sistémicamente. Está descrito que clindamicina se excreta en la leche materna humana en niveles <0,5 a 3,8 µg/mL tras la administración sistémica. Si clindamicina se administra sistémicamente a una madre lactante, hay un riesgo de causar efectos adversos en la flora gastrointestinal del lactante, tales como diarrea, sangre en heces o erupción. El uso de Clindamicina óvulos en una madre lactante debe ser considerado si el beneficio esperado para la madre supera los riesgos para el niño.

### Fertilidad

En los estudios en animales no se observó ningún efecto sobre la fertilidad.

### **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La influencia de Clindamicina sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante

### **VÍA DE ADMINISTRACIÓN:**

Vaginal

### **DOSIFICACIÓN:**

La dosis recomendada es de un óvulo por vía vaginal a la hora de acostarse durante 3 días consecutivos.

### **Población de edad avanzada**

No se dispone de experiencia sobre el uso de Clindamicina óvulos en pacientes mayores de 65 años.

### **Pacientes con insuficiencia renal**

No se dispone de experiencia sobre el uso de Clindamicina óvulos en pacientes con insuficiencia renal.

### ***Población pediátrica***

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Clindamicina óvulos en niñas menores de 16 años.

### **Forma de administración**

Clindamicina debe administrarse intravaginalmente.

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**INTERACCIONES:**

No existe información disponible sobre el uso concomitante de Clindamicina óvulos con otros productos vaginales.

Por vía sistémica, se ha demostrado que la clindamicina fosfato posee propiedades bloqueantes neuromusculares que pueden potenciar la acción de otros agentes bloqueantes neuromusculares. Por lo tanto, debe utilizarse con precaución en pacientes que están en tratamiento con dichos agentes

**REACCIONES ADVERSAS:**

La seguridad de los óvulos vaginales de clindamicina ha sido evaluada en ensayos clínicos con pacientes no embarazadas. Las categorías de frecuencia de notificación son: frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ).

Sistema de clasificación de órgano	Frecuentes $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Poco frecuentes $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$
Infecciones e infestaciones	Infección fúngica, candidiasis vaginal	■
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	■
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal, diarrea, náuseas	Vómitos
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito (en un lugar diferente al de la aplicación)	Exantema
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	■	Dolor en fosa lumbar
Trastornos renales y urinarios	■	Pielonefritis, disuria
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Candidiasis vulvovaginal, dolor vulvovaginal, trastorno vulvovaginal	Infección vaginal, secreción vaginal, trastorno menstrual

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>		<b>Dolor en el lugar de la aplicación, prurito (en el lugar de la aplicación tópica), edema localizado, dolor, fiebre</b>
--	--	---

**La colitis pseudomembranosa es un efecto propio de la clase farmacológica de los antibacterianos**

**CONDICION DE VENTA:  
Con formula facultativa**

### **3.3 CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS**

#### **3.3.1. AUMENTO EN FECHA DE VIDA ÚTIL PRODUCTO**

Radicado : 20203008367 / 20201148626  
Fecha : 23/09/2020  
Interesado : Dirección Técnica de Dispositivos Médicos y Otras Tecnologías

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar respecto a si es posible aumentar la fecha de vida útil de producto usado como tampón, basados en:

1. En el Decreto 677 de 1997, en el artículo 2, establece de manera literal: "EXCIPIENTE: Aplicable a los medicamentos y las preparaciones farmacéuticas a base de recursos naturales. Es aquel compuesto o mezcla de compuestos que en las concentraciones presentes en una forma farmacéutica, no presenta actividad farmacológica significativa. El excipiente sirve para dar forma, tamaño y volumen a un producto y para comunicarle estabilidad biodisponibilidad, aceptabilidad y facilidad de administración de uno o más principios activos. En la medida en que los excipientes afectan la liberación del principio activo, ellos pueden afectar la actividad farmacológica del producto a través de cambios en su biodisponibilidad"
2. Se realizaron pruebas en laboratorio externo con la finalidad de verificar que las impurezas elementales que son lo más relevante para esta materia prima puesto que la utilidad que se aprecia de el mismo es un vehículo que permite captar impurezas elementales, llamado tapón en química.

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3. El bicarbonato es usado como tampón. Tomado de la publicación establecida en la revista: <https://www.revistanefrologia.com/es-individualizacion-terapia-dialitica-tambien-el-articulo-X0211699598010329>
4. Al usarse como tampón indica que no es un principio activo que tenga una acción farmacológica.
5. El significado de tampón se establece de manera literal: "Un tampón, buffer, disolución amortiguadora o disolución reguladora es una mezcla en concentraciones relativamente elevadas de un ácido y su base conjugada, es decir, sales hidrolíticamente activas. Tienen la propiedad de mantener estable el pH de una disolución frente a la adición de cantidades relativamente pequeñas de ácidos o bases fuertes. Este hecho es de vital importancia en diversos contextos en donde es necesario mantener el pH en un umbral estrecho, por ejemplo, con un leve cambio en la concentración de hidrogeniones en la célula se puede producir un paro en la actividad de las enzimas". Tomado de la página: [https://es.wikipedia.org/wiki/Tamp%C3%B3n\\_qu%C3%ADmico#:~:text=Un%20tamp%C3%B3n%2C%20buffer%2C%20disoluci%C3%B3n%20amortiguadora,es%20decir%20sales%20hidrol%C3%ADticamente%20activas.](https://es.wikipedia.org/wiki/Tamp%C3%B3n_qu%C3%ADmico#:~:text=Un%20tamp%C3%B3n%2C%20buffer%2C%20disoluci%C3%B3n%20amortiguadora,es%20decir%20sales%20hidrol%C3%ADticamente%20activas.)

**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. ANFOTERICINA B LIPOSOMAL

Radicado : 20201169597 / 20201181079  
Fecha : 05/10/2020  
Interesado : Stendhal Colombia S.A.S

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar frente a los siguientes puntos:

1. Incluir la Anfotericina B Liposomal en la lista de medicamentos que deben presentar estudios de Bioequivalencia, Anexo No 2 de la Resolución No 1124 de 2016.
2. Aprobar el producto AmBisome dentro del listado de productos comparadores de referencia para los estudios de bioequivalencia de medicamentos genéricos que

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



contengan Anfotericina B Liposomal, de conformidad con lo establecido en la Resolución 1124 de 2016.

**Concepto:** La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora acusa recibo de la información y recomienda que las solicitudes de competidores liposomales sean evaluadas por la Sala para garantizar un comportamiento similar en eficacia y seguridad.

### 3.3.3. AUDIENCIA CLORHIDRATO DE TRAMADOL

Radicado : 20201146339  
Fecha : 21/08/2020  
Interesado : Grünenthal Colombiana S.A.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora audiencia con el fin de dar claridad a los documentos e información suministrada bajo radicados: 20201135044 del 04-Ago-2020 y 20201134272 del 04-Ago-2020.

Mediante concepto de Acta No. 27 de 2019 numeral 3.4.10 y 3.4.11, se requirió por parte de la Entidad, modificación la indicación de los medicamentos con principio activo Tramadol y Tramadol + Paracetamol.

Por lo anterior mediante los radicados en mención, suministramos la información clínica y los ensayos clínicos realizados, en los cuales se describen la eficacia analgésica de tramadol en formulaciones de liberación inmediata y liberación prolongada bajo una amplia gama de afecciones, que incluyen dolor agudo y crónico e incluyen una variedad de sujetos y poblaciones.

La finalidad de la audiencia, es aclarar los documentos sometidos y la información clínica de soporte.

**La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recibió en las sesiones de enero de 2021 al interesado Grünenthal Colombiana S.A. con el fin de escuchar los argumentos en razón de los productos Tramadol y Tramadol + Paracetamol.**

### 3.3.4. SITAGLIPTINA

Radicado : 20201194093  
Fecha : 21/10/2020  
Interesado : MSD Colombia S.A.S

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora tener en cuenta la información allegada en el radicado de referencia, en los trámites de registros sanitarios de productos que contienen Sitagliptina.

**CONCEPTO:** La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclara que en el proceso de evaluación de los estudios de Bioequivalencia se evalúa el cumplimiento de los requisitos establecidos en la normatividad colombiana vigente, la Resolución 1124 de 2016.

Adicionalmente informa que la Resolución 1124 de 2016, para los productos que pueden optar a bioexención por el sistema de clasificación biofarmacéutico (BCS por sus siglas en inglés), se evalúa entre otras cosas, los excipientes problemáticos.

Por otro lado, no es procedente su solicitud de información sobre el tipo de estudio presentado en las solicitudes de Registro Sanitario para los radicados relacionados en su escrito.

### 3.3.5. SITAGLIPTINA + METFORMINA

Radicado : 20201197751  
Fecha : 26/10/2020  
Interesado : MSD Colombia S.A.S

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora tener en cuenta la información allegada en el radicado de referencia, en los trámites de registros sanitarios de productos que contienen sitagliptina + metformina.

**CONCEPTO:** La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclara que en el proceso de evaluación de los estudios de Bioequivalencia se evalúa el cumplimiento de los requisitos establecidos en la normatividad colombiana vigente, la Resolución 1124 de 2016.

Adicionalmente informa que la Resolución 1124 de 2016, para los productos que pueden optar a bioexención por el sistema de clasificación biofarmacéutico (BCS por sus siglas en inglés), se evalúa entre otras cosas, los excipientes problemáticos.

Por otro lado, no es procedente su solicitud de información sobre el tipo de estudio presentado en las solicitudes de Registro Sanitario para los radicados relacionados en su escrito.

### 3.3.6. CIPROTERONA ACETATO + ETINIL ESTRADIOL

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Fecha : 26/10/2020

Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar respecto a la siguiente información:

La Ciproterona Acetato se encuentra incluida en el listado de medicamentos para los cuales es exigible la presentación de estudios de Bioequivalencia (BE) con sus respectivos productos de referencia, conforme a la Resolución 1124 de 2016, indicándose como producto comparador de referencia el producto Androcur® de Bayer.

El producto Androcur® tabletas de Bayer, contiene como único Ingrediente Farmacéutico Activo IFA, Ciproterona en las siguientes concentraciones: Androcur® 50mg indicado como coadyuvante en el tratamiento de carcinoma de próstata, hipersexualidad masculina y el Androcur® de 100mg aprobado con la indicación de tratamiento paliativo del carcinoma de próstata, puede ser indicado solo o en conjugación con cirugía. Hipersexualidad masculina.

Conforme a lo anterior se solicita cordialmente aclaración acerca de si los productos que contienen asociación de Ciproterona Acetato + Etil Etradiol a los cuales se les han aprobado indicaciones muy diferentes a los productos referidos como comparadores y a concentraciones mucho menores, requieren presentar los estudios de Bioequivalencia (BE) y en caso afirmativo, indicar la forma como sería realizado el estudio.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptúa que el producto del asunto requiere la presentación de estudios de bioequivalencia por cuanto:

Uno de sus activos se encuentra incluido en el Anexo técnico 2 de la Resolución 1124 de 2016. Lo anterior de acuerdo a lo establecido en el artículo 2 de la Resolución anteriormente mencionada.

De acuerdo a lo anterior y a que el producto corresponde a una asociación, se informa que el comparador es el producto DIANE 35 de Bayer (Ciproterona Acetato Micronizado 2mg / Etil Etradiol Micronizado 0.035mg).

Ahora bien, para las concentraciones de Ciproterona 2mg/Etil Etradiol 0.030 mg y Ciproterona 2mg / Etil Etradiol 0.020mg, se hace necesario que el interesado allegue soportes que demuestren la eficacia en esas concentraciones.

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



### 3.3.7. SITAGLIPTINA + CLORHIDRATO DE METFORMINA

Radicado : 20201200260  
Fecha : 28/10/2020  
Interesado : MSD Colombia S.A.S

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora tener en cuenta la información allegada en el radicado de referencia, en los trámites de registros sanitarios de productos que contienen Sitagliptina + Clorhidrato de Metformina.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclara que en el proceso de evaluación de los estudios de Bioequivalencia se evalúa el cumplimiento de los requisitos establecidos en la normatividad colombiana vigente, la Resolución 1124 de 2016.

Adicionalmente informa que la Resolución 1124 de 2016, para los productos que pueden optar a bioexención por el sistema de clasificación biofarmacéutico (BCS por sus siglas en inglés), se evalúa entre otras cosas, los excipientes problemáticos.

Por otro lado, no es procedente su solicitud de información sobre el tipo de estudio presentado en las solicitudes de Registro Sanitario para los radicados relacionados en su escrito.

### 3.4 ACLARACIONES

#### 3.4.1. OLIMEL N12E

Radicado : 20201007584  
Fecha CR : 02/10/2020  
Interesado : Grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora

Solicitud: El grupo de apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclarar la composición del producto OLIMEL N12E, conceptuado en el Acta No. 04 de 2020 numeral 3.1.6.1, por cuanto el producto final es una mezcla de los componentes de tres cámaras, por lo que es necesario indicar los componentes por cámara y la concentración final del producto una vez se realiza la mezcla de los componentes de las cámaras. Tener en cuenta la composición expresada según el artículo 22 decreto 677 de 1995 para inyectables.

Acta No. 02 de 2021 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 aplaza la emisión de éste concepto por cuanto requiere de mayor estudio.

### 3.4.2. NAPROXENO + CAFEÍNA

Radicado : 20191130269  
Fecha CR : 02/10/2020  
Interesado : Grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora

Solicitud: El grupo de apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclarar el nombre del principio activo si es Naproxeno o Naproxeno sódico conceptuados en el Acta No. 10 de 2020 numerales 3.1.13.1 y 3.3.2.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto requiere de mayor estudio.

### 3.4.3. PIROFOSFATO DE SODIO DECAHIDRATADO

Radicado : 20201005898  
Fecha CR : 02/10/2020  
Interesado : Grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora

Solicitud: El grupo de apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido mediante Acta No. 06 de 2020 numeral 3.1.12.7 en el que la Sala Especializada de Medicamentos indica que el principio activo Pirofosfato de Sodio Decahidrato 60mg se encuentra incluido en la Norma Farmacológica 1.2.0.0.N20 pero en dicho norma figura pirofosfato sódico (dodecahidratado) 0.67mg polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto requiere de mayor estudio.

### 3.4.4. BIMATOPROST Y TIMOLOL

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Fecha : 18/11/2020  
Interesado : Grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, aclarar la concentración del concepto emitido mediante Acta No. 12 de 2020, numeral 3.1.13.11, Unificación para los productos con el principio activo Bimatoprost y Timolol.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido mediante Acta No. 12 de 2020, numeral 3.1.13.11, en el sentido de indicar la concentración correcta es Cada mL contiene Bimatoprost 0.3 mg y Timolol 5mg.

### 3.4.5. VITAMINA C

Radicado : 20201189486  
Fecha : 15/10/2020  
Interesado : P&G

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido mediante Acta No. 37 de 2018, numeral 3.1.13.2, el cual corresponde a la unificación farmacológica de VITAMINA C y que aplica para las concentraciones de 500 mg y 1000 mg en tabletas masticables y efervescentes, respectivamente. Para ello solicitamos respetuosamente tener en cuenta la presentación hecha por el Dr. Jaime Bonilla en Audiencia presentada el día 09 de octubre de 2020 a las 8:00 am.

**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. SALOFALK 500 MG COMPRIMIDOS GASTRO RESISTENTES

Expediente : 207357  
Radicado : 20201210539  
Fecha : 11/11/2020  
Interesado : Biotoscana Farma S.A

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





**Solicitud:** El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido mediante Acta No. 18 de 2020 numeral 3.1.9.14, en el sentido de aclarar la posología del producto de la referencia.

FIGURA EN EL ACTA No. 18 del 2019 NUMERAL 3.1.9.14.	DEBE FIGURAR								
<p><b>NUEVA DOSIFICACIÓN</b> <i>Adultos y personas de la tercera edad</i> Se recomiendan las siguientes dosis diarias dependiendo de las necesidades clínicas específicas de cada caso.</p> <p><i>Niños</i> Sólo existe documentación limitada sobre el efecto en niños (6-18 años de edad).</p> <p><i>Niños de 6 o más años de edad</i> Enfermedad activa: la dosis se debe determinar individualmente, iniciando con 30-50 mg/kg/día en dosis divididas. Dosis máxima: 75mg/kg/día. La dosis total no debe superar la dosis máxima para adultos. Por lo general, se recomienda administrar la mitad de la dosis de un adulto a niños con un peso hasta 40 kg; y la dosis normal de un adulto a niños con un peso superior a 40 kg.</p> <p><i>Método de administración</i> Salofalk® 500 mg comprimidos debe tomarse en la mañana, al mediodía y en la noche, 1 hora antes de las comidas. Los comprimidos deben ser ingeridas enteras, sin masticar y con abundante líquido. El tratamiento con Salofalk® 500 mg comprimidos se debe administrar regular y consistentemente, para lograr el efecto terapéutico deseado. La duración del tratamiento es determinada por el médico.</p>	<p><b>NUEVA DOSIFICACIÓN</b> <i>Adultos y personas de la tercera edad</i> Se recomiendan las siguientes dosis diarias dependiendo de las necesidades clínicas específicas de cada caso.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Colitis ulcerosa</th> </tr> <tr> <th colspan="2">Episodio agudo</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Mesalazina (principio activo)</td> <td>1.5g – 3.0g</td> </tr> <tr> <td>Salofalk® 500mg comprimidos</td> <td>3 X 1 a 3 X 2</td> </tr> </tbody> </table> <p><i>Niños</i> Sólo existe documentación limitada sobre el efecto en niños (6-18 años de edad).</p> <p><i>Niños de 6 o más años de edad</i> Enfermedad activa: La dosis se debe determinar individualmente, iniciando con 30-50 mg/kg/día en dosis divididas. Dosis máxima: 75 mg/kg/día. La dosis total no debe superar la dosis máxima para adultos. Por lo general, se recomienda administrar la mitad de la dosis de un adulto a niños con un peso hasta 40 kg; y la dosis normal de un adulto a niños con un peso superior a 40 kg.</p> <p><i>Método de administración</i> Salofalk® 500 mg comprimidos debe tomarse en la mañana, al mediodía y en la noche, 1 hora antes de las comidas. Los comprimidos deben ser ingeridos enteros, sin masticar y con abundante líquido. El tratamiento con Salofalk® 500 mg comprimidos se debe administrar regular y consistentemente, para lograr el efecto terapéutico deseado. La duración del tratamiento es determinada por el médico.</p>	Colitis ulcerosa		Episodio agudo		Mesalazina (principio activo)	1.5g – 3.0g	Salofalk® 500mg comprimidos	3 X 1 a 3 X 2
Colitis ulcerosa									
Episodio agudo									
Mesalazina (principio activo)	1.5g – 3.0g								
Salofalk® 500mg comprimidos	3 X 1 a 3 X 2								

**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.

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



### 3.4.7. VITAMINA C 500 mg / 5 mL

Radicado : 20201190571  
Fecha : 16/10/2020  
Interesado : Salus Pharma Labs S.A.S.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclarar la revisión de oficio Resolución 2020020215 de 23 de junio de 2020, relacionada con el producto VITAMINA C 500 mg/ 5 mL solución inyectable, Registro Sanitario INVIMA 2018M-0014605-R1, toda vez que el producto VITAMINA C 500 mg/ 5 mL solución inyectable, ampolla por 5 mL, no es similar en concentración, volumen o presentación a los productos relacionados en las actas de la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, citados en la revisión de oficio en 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.

### 3.4.8. DUORINOX

Radicado : 20201209707  
Fecha : 10/11/2020  
Interesado : Laboratorios Synthesis S.A.S.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido mediante Acta No. 05 de 2014 numeral 3.1.6.2 en el sentido de rectificar la descripción de la concentración de los principios activos Azelastina Hidrocloruro + Fluticasona Propionato de la norma farmacológica 11.1.4.0.N10, así:

**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 22 de enero de 2021, se da por terminada la sesión.**

Acta No. 02 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud  
es de todos

Minsalud

Se firma por los que en ella intervinieron:

\_\_\_\_\_  
**JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ**  
Miembro SEM

\_\_\_\_\_  
**JORGE OLARTE CARO**  
Miembro SEM

\_\_\_\_\_  
**MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO**  
Miembro SEM

\_\_\_\_\_  
**MARIO FRANCISCO GUERRERO**  
Miembro SEM

\_\_\_\_\_  
**JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ**  
Miembro SEM

\_\_\_\_\_  
**NAYIVE RODRÍGUEZ RODRÍGUEZ**  
Profesional Universitario GASECR

\_\_\_\_\_  
**DIANA MILENA CALDERON NOREÑA**  
Directora Técnica de Medicamentos y Productos Biológicos  
Presidente SEM

Acta No. 02 de 2021 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)

