



**COMISIÓN REVISORA
SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS**

ACTA No. 14 DE 2022

SESIÓN ORDINARIA DEL 10, 11 Y 12 DE OCTUBRE DE 2022

ORDEN DEL DÍA

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

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

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

Dr. Jesualdo Fuentes González
Dr. Manuel José Martínez Orozco
Dr. Mario Francisco Guerrero Pabón
Dr. José Gilberto Orozco Díaz
Dr. Guillermo José Pérez Blanco

Acta No. 14 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Secretario:
Dr. Hugo Armando Badillo Arguelles

2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR

Acta No. 13 de 2022 SEM

3. TEMAS A TRATAR

3.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS

3.1.4 Evaluación farmacológica de nueva asociación

3.1.4.1 SUGAMET (Evogliptina + Metformina)

Expediente : 20196763
Radicado : 20201258728
Fecha : 30/12/2020
Interesado : EUROFARMA COLOMBIA S.A.S

Composición:

Cada tableta contiene tartrato de evogliptina equivale a 5 mg de evogliptina, 1000mg de clorhidrato de metformina

Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada

Indicaciones:

Está indicado como complemento de dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en pacientes adultos con diabetes mellitus de tipo 2 que son apropiados para la administración conjunta de Evogliptina y metformina.

- Pacientes con control glucémico inadecuado en la monoterapia con metformina
- Alternativa para la terapia combinada de Evogliptina y metformina

Contraindicaciones

- Pacientes con trastornos renales moderados (etapa 3b) y severos ($\text{CrCl} < 45 \text{ ml/min}$ o $\text{TFG} < 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) y pacientes con trastornos renales o insuficiencia renal (con un nivel de creatinina sérica mayor o igual a 1,5 mg/dL para el hombre, mayor

Acta No. 14 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



o igual a 1,4 mg/dL para la mujer, o una tasa anormal de depuración de la creatinina) que pueden resultar de afecciones como el colapso cardiovascular (shock), el infarto agudo de miocardio y septicemia.

- Pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva que requieren tratamiento farmacológico.
- Pacientes que reciben estudios radiológicos con materiales de contraste yodados radioactivos intravasculares (por ejemplo, urograma intravenoso, colangiografía intravenosa, angiografía, tomografía computarizada con materiales de contraste intravasculares, etc.) (los estudios pueden conducir a una insuficiencia renal aguda y se han asociado con acidosis láctica en pacientes que reciben Sugamet®. Por lo tanto, en los pacientes en los que se planifica un estudio de este tipo, se debe interrumpir temporalmente el uso de Sugamet® 48 horas antes del procedimiento, y se debe retener durante las 48 horas posteriores al procedimiento y restablecerse sólo después de que se haya reevaluado la función renal y se haya determinado como normal).
- Pacientes que han mostrado hipersensibilidad, como anafilaxis o angioedema, a Sugamet® o a cualquier componente de dicho medicamento.
- Pacientes con diabetes tipo 1, acidosis láctica, acidosis metabólica aguda o crónica incluyendo cetoacidosis diabética acompañada con o sin coma, o pacientes con historial médico de cetoacidosis [La diabetes tipo 1 y la cetoacidosis diabética deben ser tratadas con insulina].
- Precoma diabético
- En pacientes con infección grave o trastornos sistémicos traumáticos severos, la terapia con Sugamet® debe suspenderse temporalmente y retomarse luego de que se haya reanudado la ingesta oral del paciente y se haya evaluado la función renal y se haya determinado como normal.
- En caso de cirugía (exceptuando procedimientos menores sin restricción de ingesta de alimentos y líquidos), se debe suspender temporalmente el uso de Sugamet® 48 horas antes de la cirugía. El tratamiento debe reanudarse sólo después de que se haya reevaluado la función renal y se haya determinado como normal al menos 48 horas después.
- Pacientes con desnutrición, inanición, hipostenia, hipopituitarismo o insuficiencia suprarrenal.
- Pacientes con insuficiencia hepática (la insuficiencia de la función hepática se asocia con varios casos de acidosis láctica, por lo que, en general, debe evitarse la administración de Sugamet® en pacientes con evidencia clínica o de laboratorio de enfermedad hepática), infarto pulmonar, trastorno grave de la función pulmonar, cualquier afección asociada con la hipoxia, ingestión excesiva de alcohol, deshidratación o trastornos gastrointestinales como diarrea, vómitos, etc.

Acta No. 14 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



- Mujeres embarazadas, con planes o posibilidad de embarazo o madres lactantes.

Precauciones y Advertencias

Precauciones

Clorhidrato de metformina (existe la posibilidad de acidosis láctica e hipoglucemia)

- Ingesta irregular de alimentos, ingesta insuficiente de alimentos
- Ejercicio muscular intensivo
- Pacientes consumiendo medicamentos que muestran interacción con la metformina

Evogliptina

- Pancreatitis aguda: No hay registros de pancreatitis aguda en pacientes a los que se les ha administrado Evogliptina. Sin embargo, se ha informado de pancreatitis aguda en pacientes tratados con inhibidores de DPP-4. Por lo tanto, los síntomas característicos de la pancreatitis aguda, como el dolor abdominal constante y severo, deben ser informados a los pacientes. Si se sospecha que se ha producido una pancreatitis posterior a la administración de evogliptina, debe suspenderse la ingesta de dicho medicamento y no debe volver a ser administrado. Se deben tomar precauciones con pacientes con antecedentes médicos de pancreatitis.

Administrar con precaución en pacientes con:

- Insuficiencia cardíaca: Se debe tener precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca funcional clase 1 basada en el criterio de la Asociación Cardíaca de Nueva York (NYHA) dado que la experiencia de administración en estos pacientes es limitada. No se recomienda el uso de Evogliptina en pacientes con IC funcional clase 1 -IV según el criterio de NYHA debido a que no hay experiencia clí ni ca en tales pacientes.
- Disfunción renal: Está confirmado que aproximadamente el 46, 1 % de la radioactividad administrada a adultos sanos se excretó por orina y aproximadamente el 42,8% en heces. Esto incluye tanto a la forma inalterada como sus metabolitos. Dado que existe la preocupación de que el aumento de la concentración sanguínea de la forma inalterada pueda persistir en pacientes con insuficiencia renal moderada a severa comparado con pacientes con función renal normal, Evogliptina debe y administrarse cuidadosamente y monitoreando la condición del paciente.

Acta No. 14 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



La administración de Evogliptina no se recomienda en pacientes con insuficiencia renal avanzada que requiere diálisis debido a que no hay experiencia clínica en esos casos.

- Insuficiencia hepática: No se llevó a cabo ningún estudio en pacientes con insuficiencia hepática. No hay información disponible respecto del ajuste de dosis de Evogliptina. Por lo tanto, se debe tener precaución en estos pacientes.
- Pancreatitis severa: No hay reporte de pancreatitis severa en pacientes administrados con Evogliptina. Sin embargo, se ha reportado pancreatitis severa en pacientes tratados con inhibidores de la DPP-4. Así, se deben informar a los pacientes los síntomas característicos de la pancreatitis severa tales como dolor abdominal consistente y severo. Si se sospecha de pancreatitis luego de la administración de Evogliptina, se debe discontinuar la administración de la misma y no debe ser readministrado.

Se debe tener especial precaución en pacientes con antecedentes de pancreatitis.

Advertencias

Clorhidrato de metformina

- La acidosis láctica puede ocurrir raramente. Ha habido casos de acidosis láctica asociada a la metformina posterior a la comercialización, incluyendo casos fatales.
- En caso de administración conjunta con otros antidiabéticos, como insulina o sulfonilurea, se debe tener precaución, ya que la hipoglucemia grave puede ocurrir en raras ocasiones.

Reacciones adversas

Evogliptina

Monoterapia

En la semana 12 de un estudio controlado con placebo usando 2,5 mg, 5mg o 1mg de Evogliptina o placebo una vez al día, los eventos adversos reportados con una frecuencia de 3% o mayor están listados en la tabla 1.

Tabla 1: Eventos adversos reportados en un 3% de los pacientes o más

Acta No. 14 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Evento adverso	Evogliptina 2.5mg N=39	Evogliptina 5mg N=44	Evogliptina 5mg N=38	Placebo N=36
Gastritis	2 (5,1%)	1 (2,3%)	0 (0%)	0 (0%)
Periodontitis	0 (0%)	0 (0%)	2 (5,3%)	0 (0%)
Nasofaringitis	1 (2,6%)	4 (9,1%)	1 (2,6%)	1 (2,8%)
Disfunción eréctil	0 (0%)	0 (0%)	2 (5,3%)	0 (0%)

En la semana 24 de un estudio controlado con placebo usando 5 mg de Evogliptina o placebo una vez al día, los eventos adversos reportados una frecuencia del 3% o mayor están listados en la tabla 2.

Tabla 2: Eventos adversos reportados para el 3% de los pacientes o más

Evento adverso	Evogliptina 5mg N=78	Placebo N=80
Dispepsia	0 (0%)	3 (3,8%)
Nasofaringitis	5 (6,4)	5 (6,3%)
Artralgia	3 (3,8%)	0 (0%)

En pacientes en tratamiento con Evogliptina 5 mg como monoterapia una vez al día durante 52 semanas, las reacciones adversas que ocurrieron durante el periodo de extensión (las últimas 28 semanas), independientemente de la causalidad con una frecuencia aumentada del 1% o mayor comparada con aquellas del estudio de 24 semanas fueron dolor de dientes (3, 1 % vs 1,3%) y dermatitis de contacto {3, 1 % vs 1,3%}. Comparado con el estudio de 24 semanas, no hubo reportes de nuevos eventos adversos que ocurrieran en 2 o más personas. (3, 1 %)

Terapia combinada

En el estudio de terapia combinada controlado por activo con dosis estables de metformina y tanto Evogliptina 5 mg como sitagliptina 100 mg una vez al día, los eventos adversos reportados con una frecuencia del 3% o mayor están listado en la tabla 3.

Tabla 3: Eventos adversos reportados para el 3% de los pacientes o más

Acta No. 14 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Evento adverso	Evogliptina 5mg N=11	Sitagliptina 100mg N=108
Dispepsia	5 (4.5%)	3 (2.8%)
Diarrea	4 (3.6%)	1 (0.9%)
Nasofaringitis	8 (7.2%)	9 (8.3%)
Prurito	4 (3.6%)	1 (0.9%)

En un estudio de 52 semanas utilizando Evogliptina 5 mg una vez al día en combinación con metformina, las reacciones adversas que ocurrieron durante el periodo de extensión (últimas 28 semanas) independientemente de la causalidad con una frecuencia aumentada del 1 % o mayor comparado con aquellos del estudio de 24 semanas fueron gastritis {2,2%vs. 0,9%) e infecciones del tracto respiratorio superior (4,3% vs 2,7%). Comparado con el estudio de 24 semanas, se reportó ciática como nuevo evento adverso que ocurrió en dos personas o más.

Hipoglucemia

En los estudios de monoterapia y terapia combinada de 24 semanas con Evogliptina 5 mg, se reportó hipoglucemia en un paciente. Todos los casos de hipoglucemia reportados fueron moderados en severidad y resueltos sin tomar ninguna acción.

Signos vitales

No se observaron cambios significativos en los signos vitales en pacientes tratados con Evogliptina.

Generales

- Administración concomitante con drogas que causan hipoglucemia comprobada: secretagogos de insulina tales como insulina o sulfonilureas puede causar hipoglucemia. Así, puede ser necesario disminuir la dosis de insulina o secretagogos de insulina para minimizar el riesgo de hipoglucemia en caso de administración concomitante con Evogliptina.
- Dolor articular severo e incapacitante: Se ha reportado dolor articular severo e incapacitante en pacientes tratados con otros inhibidores de la DPP-4 en estudios de postmarketing. El tiempo hasta la aparición de los síntomas luego del inicio de la terapia varió de 1 día a años. Los pacientes experimentaron alivio de los síntomas al discontinuar la medicación. Algunos pacientes experimentaron una recurrencia del dolor articular cuando recomenzaron la terapia con el inhibidor de DPP-4 original

Acta No. 14 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



u otro inhibidor de DPP-4. Considerar a los inhibidores de DPP-4 como una posible causa del dolor articular severo y discontinuar Evogliptina de ser apropiado.

Clorhidrato de metformina

En los estudios de monoterapia controlada por placebo utilizando metformina con formulación de liberación prolongada, se registraron diarreas y náuseas/vómitos en más del 5% del grupo de la metformina y con mayor frecuencia que en el grupo de placebo (diarrea 9,6% vs. 2,6%, náuseas/vómitos 6,5% vs. 1,5%). La diarrea condujo a la interrupción de la medicación del estudio en el 0,6% de los pacientes tratados con metformina con formulación de liberación prolongada.

Además, la metformina puede disminuir los niveles séricos de vitamina B12. Se aconseja la medición de los parámetros hematológicos anualmente en los pacientes que consumen Sugamet® y cualquier anomalía aparente debe ser investigada y manejada apropiadamente.

1. Dado que los efectos hipoglucémicos pueden inducirse o reducirse mediante la administración conjunta con los siguientes medicamentos, Sugamet® debe ser administrado mientras se monitorea suficientemente el nivel de glucosa en la sangre y el estado del paciente en caso de administración conjunta.
 - Medicamentos que inducen efectos hipoglucémicos Insulinas, sulfonamidas y sulfonilureas, inhibidores de la alfa- glucosidasa, esteroides anabólicos de proteínas, guanetidina, ácido salicílico (aspirina, etc.), beta-bloqueantes (propranolol, etc.), inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO), inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.
 - Medicamentos que reducen los efectos hipoglucémicos Epinefrina, simpaticomiméticos, corticosteroides, hormonas tiroideas, hormonas foliculares, estrógeno, anticonceptivos orales, tiazidas y otros diuréticos, pirazinamida, isoniazida, ácido nicotínico, fenotiazinas, fenitoína, bloqueadores de los canales de calcio.
2. Alcohol: Existe un mayor riesgo de acidosis láctica en la intoxicación alcohólica aguda, especialmente en los siguientes casos.
 - Ayuno o malnutrición
 - Deterioro hepático

Debe evitarse el consumo de alcohol y de productos medicinales que contengan alcohol.

3. Agentes de contraste yodados: La administración intravascular de agentes de contraste yodados puede provocar una insuficiencia renal, resultando en una acumulación de metformina y riesgo de acidosis láctica. La administración de metformina debe interrumpirse antes o en el momento de la prueba y restablecerse

Acta No. 14 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



al menos 48 horas después, y sólo después de que se haya comprobado que la función renal es normal.

4. Glibenclamida: En un estudio de interacción de dosis única en pacientes con diabetes de tipo 2, la coadministración de metformina y glibenclamida no produjo ningún cambio ni en la farmacocinética ni en la farmacodinámica de la metformina. Se observaron disminuciones en el valor Cmax y ABC de glibenclamida, pero fueron muy variables. La naturaleza de dosis única de este estudio y la falta de correlación entre los niveles de glibenclamida en sangre y los efectos farmacodinámicos, hacen que la importancia clínica de esta interacción sea incierta.
5. Furosemida: Un estudio de dosis única de la interacción entre metformina y furosemida en sujetos sanos demostró que los parámetros farmacocinéticos de ambos compuestos se veían afectados por la coadministración. La furosemida aumentó el valor Cmax plasmático y sanguíneo de la metformina en un 22% y el ABC sanguíneo en un 15%, sin ningún cambio significativo en la depuración renal de la metformina. Cuando fue administrado con metformina, el valor Cmax y ABC de la furosemida fueron un 31% y un 12% menores respectivamente, a los valores presentados cuando se administraron de forma individual, y la vida media terminal se redujo en un 32%, sin ningún cambio significativo en la depuración renal de la furosemida. No se dispone de información sobre la interacción entre la metformina y furosemida cuando se coadministran de forma crónica.
6. Nifedipino: Un estudio de dosis única de la interacción entre metformina y nifedipino en voluntarios sanos normales demostró que la coadministración de nifedipino aumentó el valor Cmax y ABC de la metformina plasmática en un 20% y 9% respectivamente, e incrementó la cantidad excretada en la orina. El valor Tmax y la vida media no se vieron afectados. Nifedipino: parece mejorar la absorción de la metformina. La metformina tuvo efectos mínimos sobre nifedipino.
7. Medicamentos que pueden afectar a Sugamet® de manera que afecten la función renal, causando cambios hematológicos significativos o siendo eliminados por la secreción tubular renal como los medicamentos catiónicos:
La metformina es un sustrato del transportador de cationes orgánicos (OCT) OCT1, OCT2.
 - La metformina puede ser menos efectiva cuando se combina con inhibidores de OCT1 (verapamilo, etc.)
 - La absorción gastrointestinal y la eficacia de la metformina puede aumentar cuando se combina con inductores de OCT1 (rifampicina, etc.).
 - La concentración de metformina en la sangre podría aumentar cuando se combina con inhibidores de OCT2 (cimetidina, dolutegravir, ranolazina, trimetoprima, vandetanib, isavuconazol, etc.), ya que podría reducir la excreción renal de la metformina.

Acta No. 14 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



- Cuando se combina con inhibidores duales de OCT2, OCT1 (crizotinib, olaparib) puede afectar la excreción renal y la eficacia de la metformina.

Por lo tanto, los pacientes con una función renal deficiente deben tomar precauciones especiales al utilizar el tratamiento combinado de metformina y estos medicamentos, ya que puede aumentar la concentración de metformina en la sangre. Dado que los inhibidores/inductores OCT pueden modificar el efecto medicinal de la metformina, puede considerarse la posibilidad de ajustar la dosis de metformina si es necesario. Además, los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), incluidos los inhibidores selectivos de COX-II (ciclooxigenasa), los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), los antagonistas de los receptores de la angiotensina II y diuréticos (especialmente los diuréticos de (I) asa) pueden aumentar el riesgo de acidosis láctica, ya que pueden afectar negativamente a la función renal.

Por lo tanto, la función renal debe supervisarse estrechamente cuando se utiliza la metformina con los medicamentos mencionados anteriormente.

8. Otro: En voluntarios sanos, la farmacocinética de la metformina y el propranolol, y la metformina y el ibuprofeno no se vieron afectados cuando se coadministraron en estudios de interacción de dosis única.

La metformina está ligada de forma insignificante a las proteínas plasmáticas y, por lo tanto, es menos probable que interactúe con medicamentos de alta unión a las proteínas, como los salicilatos, sulfonamidas, cloranfenicol y probenecid, que están ampliamente unidos a las proteínas séricas.

Interacciones

Evogliptina

Evogliptina es principalmente metabolizada por CYP3A4. En estudios in vitro, Evogliptina no fue inhibidor de las enzimas CYP1A2, 286, 2C9, 2C19, 206 y 3A4 ni inductor de las enzimas CYP1A2, 286 y 3A4. Así, no es probable que Evogliptina cause interacciones con otras drogas actuando como sustrato de tales enzimas. Aunque se demostró que Evogliptina es un sustrato de la glicoproteína p (P-gp) y un sustrato débil de BCRP basado en estudios in vitro, no inhibió el transporte mediado por estos transportadores. Además, Evogliptina no fue sustrato de OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1 y OATP1B3 y no los inhibió. Por lo tanto, es improbable que Evogliptina, a la dosis clínica, interaccione con otras drogas que actúan como sustrato de tales transportadores.

Metformina: La administración múltiple de Evogliptina 5 mg y metformina (un sustrato de OCT1 y OCT2) 1000 mg dos veces al día hasta alcanzar el estado estacionario no mostró cambios clínicos significativos en la farmacocinética de Evogliptina ni de metformina.

Acta No. 14 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



Claritromicina: administración múltiple de un inhibidor potente de CYP 3A4, 1000 mg de claritromicina por día hasta alcanzar el estado estacionario y la administración de 5 mg de Evogliptina, demostraron aumentar la C_{max} de Evogliptina 2, 1 veces y su AUC al doble. Se debe tener precaución dado que la exposición farmacocinética de Evogliptina puede aumentar con la administración concomitante de inhibidores de CYP3A4.

Rifampicina: administración múltiple de un inductor potente de CYP3A4, rifampicina 600 mg por día, hasta alcanzar el estado estacionario y la administración simple de 5 mg de Evogliptina, no mostró un cambio significativo en la C_{máx} de Evogliptina, pero exhibió una disminución en el AUC del 63%.

Vía de administración: oral

Dosificación y grupo etario

Dosificación y administración

La dosis de Sugamet® debe determinarse en base al régimen actual del paciente, la eficacia y tolerabilidad, sin exceder la dosis diaria máxima recomendada de cada ingrediente, 5 mg de evogliptin y 2.000 mg de metformina. Generalmente, Sugamet® debe administrarse una vez al día con la cena y la dosis debe ajustarse gradualmente para reducir los efectos secundarios gastrointestinales asociados con la metformina.

Sugamet® 5 mg + 1,000 mg Comprimido Recubierto de Liberación Prolongada debe tomarse como un comprimido de única dosis diaria.

Para pacientes con control glucémico inadecuado en monoterapia de metformina, la dosis inicial de Sugamet® debe proporcionar una dosis de evogliptina de 5 mg una vez al día con metformina, manteniendo la dosis que está siendo administrada.

Para los pacientes que reemplazan la terapia combinada de Evogliptina y metformina por Sugamet®, la dosis de dicho medicamento puede iniciarse con la dosis de Evogliptina y metformina que ya se está siendo administrada. Cuando se cambia la formulación de metformina de liberación inmediata a liberación prolongada, se debe vigilar cuidadosamente el control glucémico y ajustar adecuadamente la dosis. No se han realizado estudios que examinen la seguridad y la eficacia en pacientes que cambian de otros agentes hipoglucémicos orales a Sugamet®. Se debe tener cuidado y realizar una supervisión adecuada, ya que cualquier cambio en la terapia de diabetes de tipo 2 puede causar cambios en el control de la glucemia.

Condición de venta: Venta bajo fórmula médica

Acta No. 14 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



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

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

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

1. **Allegar los estudios de bioequivalencia completos que están relacionados en la tabla 14 (folio 922). En lo allegado solo se evidencia los resúmenes. No se evidencia informe de la etapa analítica, informe de la etapa estadística, validación de la metodología bioanalítica (informe, cromatogramas, entre otros), certificado de análisis de los productos de estudio, certificado o soporte que el centro que realizó los estudios está certificado por una agencia de referencia, auditorías, informes de las monitorizaciones realizadas, aprobación por parte de un comité de ética de independiente, manejo de muestras, entre otros. Se aclara que los estudios deben incluir los requisitos establecidos en la Resolución 1124 de 2016.**
2. **Adicionalmente allegar los perfiles de disolución comparativos mencionados en el documento con el nuevo tamaño de tableta.**
3. **Se aclara que el presente trámite sólo aplica para una concentración, es decir para Evogliptina 5mg + Metformina 1g.**

Se le recuerda al interesado que en la información farmacológica en el ítem de contraindicaciones debe incluir lo atinente a hipersensibilidad a otros inhibidores de la dipeptidilpeptidasa-4 (DPP4).

“Se solicita al interesado que allegue el formato diligenciado ASS-RSA-FM080 (formato de evaluación y presentación de la evaluación farmacológica para nueva asociación, nueva forma farmacéutica y nueva concentración para medicamentos de síntesis -SEM)”.

3.1.7 Estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia

3.1.7.1 LENALIDOMIDA 25 MG

Expediente : 20202045
Radicado : 20211086731 / 20211091482

Acta No. 14 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Fecha : 11/05/2021
Interesado : GENBIE S.A.S
Fabricante : JOIN STOCK COMPANY "GRINDEKS"

Composición:
Cada capsula dura contiene 25g de lenalidomida

Forma farmacéutica: capsula dura

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

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

1. **Allegar el valor del parámetro farmacocinético AUC₀-Inf expresado en intervalos de confianza, teniendo en cuenta el numeral 7.4.7 del anexo 1 de la resolución 1124 de 2016.**
2. **Allegar el soporte que demuestre que el centro en el cual se desarrolló el estudio se encuentra certificado o reconocido durante el desarrollo del estudio por una autoridad sanitaria de referencia de acuerdo con lo establecido en el artículo 5 de la Resolución 1124 de 2016, modificado por el artículo 2 de la Resolución 662 de 2022.**
3. **Allegar las secuencias de las corridas analíticas de los sujetos del estudio.**
4. **Allegar el 20% de los cromatogramas de la validación bioanalítica.**
5. **En el formato de presentación indica que el producto está aprobado en Letonia, Hungría, Países bajos, Estonia, Lituania, Bulgaria, Croacia, Republica Checa, Eslovenia, Eslovaquia y Rumania, allegar el CVL de dichos países.**

3.1.7.2 ZALTRENSA® ENZALUTAMIDA 40MG

Expediente : 20199474
Radicado : 20211052694
Fecha : 18/03/2021
Interesado : DR. REDDY'S LABORATORIES S.A.S
Fabricante : LOTUS PHARMACEUTICAL CO, LTD

Composición:
Cada capsula blanda contiene 40mg de enzalutamida

Acta No. 14 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Forma farmacéutica: capsula blanda

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

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

1. Allegar la póliza de aseguramiento de los participantes del estudio.
2. Allegar el 20% de los cromatogramas de la validación bioanalítica.
3. Se recuerda que Enzalutamida 40mg tiene protección de datos por el Decreto 2085 de 2002.

3.1.7.3 TEMITOMA TEMOZOLOMIDA 20 mg cápsula
 TEMITOMA TEMOZOLOMIDA 100 mg cápsula
 TEMITOMA TEMOZOLOMIDA 140 mg cápsula
 TEMITOMA TEMOZOLOMIDA 250 mg cápsula

Expediente : 20103029
Radicado : 20211076570
Fecha : 21/04/2021
Interesado : LABORATORIOS LA SANTÉ S.A.
Fabricante : SUN PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD

Composición:

- Cada capsula dura contiene 20mg de temozolomida
- Cada capsula dura contiene 100mg de temozolomida
- Cada capsula dura contiene 140mg de temozolomida
- Cada capsula dura contiene 250mg de temozolomida

Forma farmacéutica: capsula dura

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

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

Acta No. 14 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



1. Aclarar la solicitud, toda vez que en el formato de presentación indica que es para las concentraciones de 20mg, 100mg, 140mg y 250mg de temozolomida, sin embargo, solo allega estudio in vivo para la concentración de 250mg y perfiles para la concentración de 20mg.

Estudio in vivo Temozolomida 250mg

2. Allegar el soporte que demuestre que el centro Sun Pharmaceutical Industries en el cual se desarrolló la fase analítica y estadística, se encontraba certificado o reconocido por una autoridad sanitaria de referencia durante el desarrollo del estudio (artículo 5 de la Resolución 1124 de 2016, modificada por el artículo 2 de la Resolución 662 de 2022). Lo allegado corresponde la etapa clínica y la fecha es de octubre de 2010 y el estudio finalizó en abril de 2010.
3. Allegar el soporte que demuestre que los centros en los cuales se desarrolló la fase clínica (MNJ Institute of Oncology & Regional Cancer center; Kamakshi Memorial Hospital -Hyderabad; Dr. Rai Memorial Hospital Chennai), se encontraban certificados o reconocidos por una autoridad sanitaria de referencia durante el desarrollo del estudio. Lo anterior, de acuerdo al artículo 5 de la Resolución 1124 de 2016, modificada por el artículo 2 de la Resolución 662 de 2022 aún con la información relacionada en el folio 501.
4. Allegar soporte del tamaño y el número del lote industrial.
5. Allegar el certificado de análisis del producto test lote JK82485A, en el que se indique: tamaño de lote, fecha de expiración, Potencia/valoración/assay.
6. Allegar el certificado de análisis de los productos de referencia lotes: 8BTR005, 126100106, en el que se indique: tamaño de lote, fecha de expiración, Potencia/valoración/assay.
7. Allegar el informe de la etapa bioanalítica con los correspondientes soportes y anexos.
8. Allegar el informe de la etapa estadística con los correspondientes soportes y anexos.
9. Allegar las cartas de los comités de ética que aprobaron el protocolo y las enmiendas al protocolo (Institutional Ethics Committee- MNJ Institute of Oncology & Regional Cancer center; Medical Ethics Committee – Dr. Kamakshi Memorial Hospital; Institutional Ethics Committee- Dr. Rai Memorial Medical Center)
10. Allegar las hojas de vida de los investigadores principales
11. Allegar la póliza de aseguramiento del estudio
12. Allegar los informes de monitorización
13. Allegar la validación de la metodología bioanalítica. Recuerde que ésta debió realizarse previo a la cuantificación de las muestras de los pacientes.
14. Allegar el 20% de los cromatogramas de la validación bioanalítica

Acta No. 14 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



15. Allegar el 20% de los cromatogramas de los pacientes del estudio.
16. Allegar los resultados de los parámetros farmacocinéticos de Temozolomida 250mg vs. Temodar (referencia B). Solo se allegan los resultados frente a Temodal (Referencia C).
17. Allegar las gráficas de concentración-tiempo por cada sujeto.

Perfiles de disolución Temozolomida 20mg

18. Allegar el certificado de análisis del producto de referencia lote: 129142204, en el que se indique: tamaño de lote, fecha de expiración, Potencia/valoración/assay.
19. Allegar el certificado de análisis del producto test lote: JKL1907 y JK92676, en el que se indique: tamaño de lote, fecha de expiración, Potencia/valoración/assay.
20. Allegar el protocolo e informe completo de los perfiles de disolución, en que se pueda evidenciar el número de unidades utilizadas, diseño del estudio, metodología analítica empleada en la cuantificación, aparato, condiciones, uso de tensioactivos, entre otros.
21. Allegar los resultados de las 12 muestras por en cada medio de disolución y por cada producto (test y referencia).
22. Allegar la composición cuali-cuantitativa de temozolomida 20mg y la función de cada excipiente en la formulación.
23. Allegar la prueba de solubilidad de acuerdo a lo establecido en el numeral 10.1.1.1 del anexo técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016. Con la correspondiente validación de la metodología de cuantificación.
24. Allegar la validación de la metodología analítica a pH 1.2; 4.5 y 6.8. Lo allegado en el folio 560 es la validación de la prueba de disolución para control de calidad.
25. Allegar el 20% de los cromatogramas de la validación a pH 1.2; 4.5 y 6.8
26. Allegar el 20% de los cromatogramas de los perfiles a pH 1.2; 4.5 y 6.8

3.1.7.4 DUROGESIC® 25 UG/H

Expediente : 53512
Radicado : 20211101655
Fecha : 25/05/2021
Interesado : JANSSEN CILAG S.A
Fabricante : JANSSEN PHARMACEUTICA NV

Composición:

Acta No. 14 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Cada parche transdermico de 10,5 cm² contiene: 4,2 mg. De fentanilo con una liberación nominal de 25 µg en 1 hora

Forma farmacéutica: parche transdérmico

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

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclara que el producto referente del principio activo fentanilo en formulación en parche transdérmico (que libera 25µg/hora) para estudios de bioequivalencia y biodisponibilidad es Durogesic 25µg/hora, cuyo fabricante es Janssen Pharmaceutica N.V con domicilio en Beerse – Bélgica. Por tanto, la Sala recomienda seguir con el trámite de evaluación farmacéutica para efectos de renovación.

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

3.1.7.5 METFORMINA 850 MG TABLETAS

Expediente : 19993869
Radicado : 20191209336 / 20211036782 / 20211047534
Fecha : 12/03/2021
Interesado : Pisa Farmacéutica
Fabricante : Laboratorios Pisa S.A de C.V

Composición:
Cada tableta contiene 850 mg de Metformina Clorhidrato

Forma farmacéutica: tableta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020014180 emitido mediante Acta No. 12 de 2020 numeral 3.1.7.37, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia del producto en referencia

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento emitido mediante Acta No. 12 de 2020,

Acta No. 14 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



numeral 3.1.7.37, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el estudio de bioequivalencia in vivo del producto METFORMINA 850 MG TABLETAS fabricado por LABORATORIOS PISA S.A. DE C.V. con domicilio en Carretera San Isidro Mazatepec, No. 7000, Col. Santa Cruz de las Flores, C.P. 45640, Tlajomulco de Zuñiga, Jalisco, México; frente al producto de referencia DABEX® de Merck S.A. de C.V. (Clorhidrato de Metformina 850 mg Tabletas). Es preciso aclarar que la fórmula cualicuantitativa aprobada en el estudio de Bioequivalencia corresponde a la allegada en el trámite de modificación de Registro Sanitario con radicado 20191209336 del 24 de octubre de 2019.

3.1.7.6 NEX TINIB® 100MG TABLETAS RECUBIERTAS
NEX TINIB® 400MG TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20135174
Radicado : 2017148664 / 20191007051 / 20211079468 / 20211084531
Fecha : 30/04/2021
Interesado : Next Pharma Sourcing S.A.S
Fabricante : Shilpa Medicare Limited

Composición:
Cada tableta contiene 400 mg de Imatinib.

Forma farmacéutica: Tableta cubierta con película

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recurso de reposición a la Resolución No. 2021011871 de 9 de abril de 2021 con el fin de que se revoque el artículo primero y en su lugar continuar con la aprobación de estudios de bioequivalencia para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la información allegada en el recurso de reposición, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora acoge los argumentos presentados en el recurso de reposición y en consecuencia, recomienda aprobar el estudio de bioequivalencia in vivo para el producto IMATINIB 400 MG TABLETAS RECUBIERTAS fabricado por Shilpa Medicare Limite India, frente al producto de referencia Glivec® de Novartis Pharma de Alemania. Lo anterior, por los motivos expuestos a continuación: en el momento en que se emitió el acto administrativo, la resolución 1124 de 2016 no contemplaba en su artículo 5 la aceptación de centros que estuvieran certificados y/o reconocidos por la Organización Mundial de la Salud-OMS, razón que constituyó el motivo principal de la negación. Ahora bien, el artículo 5 de la norma en mención fue modificado mediante el artículo 2 de la resolución 662 del 27 de abril de 2022, en el sentido de aceptar los certificados de Buenas Prácticas

Acta No. 14 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



de Biodisponibilidad y Bioequivalencia o su equivalente emitido por la Organización Mundial de la Salud- OMS.

Con relación al producto IMATINIB 100 MG TABLETAS RECUBIERTAS, se reitera el concepto de negación del estudio in vitro por las razones expuestas en el acta 24 de 2020 SEM, # 3.1.7.3 punto 2: *“Negar el estudio de Bioexención por proporcionalidad de dosis del producto Imatinib 100 mg tabletas recubiertas fabricado por Shilpa Medicare Limited, India, dado que el interesado no allega la información requerida sobre la validación de la metodología analítica a cada uno de los pH establecidos en la resolución 1124 de 2016 y los registros instrumentales de los perfiles de disolución allegados”*.

3.1.7.7 QUETIAPINA XR 200MG

Expediente : 20168030
Radicado : 20191156586 / 20201210190 / 20201191710
Fecha : 10/11/2020
Interesado : PROCAPS S.A
Fabricante : PROCAPS S.A

Composición:

Cada tableta de liberación prolongada contiene 200 mg de quetiapina.

Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020007814 emitido mediante Acta No. 02 de 2020 numeral 3.1.7.32, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia del producto en referencia

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento emitido mediante Acta No. 2 de 2020, numeral 3.1.7.32, la Sala Especializada de Medicamentos- SEM de la Comisión Revisora recomienda aprobar el estudio de bioequivalencia in vivo del producto NORMOBRON®200 MG (QUETIAPINA 200 MG TABLETA DE LIBERACIÓN PROLONGADA) fabricado por PROCAPS S.A. con domicilio en Calle 80 No. 78B - 201, Barranquilla, Colombia; frente al producto de referencia SEROQUEL® XR Quetiapina 200 mg Tablet de AstraZeneca. Es preciso aclarar que el tamaño de lote aprobado en el estudio de Bioequivalencia corresponde a 20000 tabletas. Tenga en cuenta que a futuro no será aceptada la ampliación del tamaño de lote industrial sin el estudio in

Acta No. 14 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



vitro y/o datos in vivo, según corresponda (numeral 7.3.1 anexo técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016).

3.1.7.8 TENORMIN® TABLETAS X 50 MG

Expediente : 46414
Radicado : 20201013085 / 20201215474 / 20211006826
Fecha : 19/01/2021
Interesado : AstraZeneca Colombia S.A.
Fabricante : AstraZeneca S.A. de C. V.

Composición:
Cada tableta contiene 50 mg de Atenolol

Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No. 18 de 2020 numeral 3.1.7.10. con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia del producto en referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, incluyendo el alcance con radicado No. 20211006826 y dado que el interesado no dio respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos mediante Acta No. 18 de 2020 SEM numeral 3.1.7.10, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda negar los estudios de bioequivalencia del producto Tenormin® atenolol 50mg tabletas recubiertas, fabricado por AstraZeneca S.A. de C.V., Neucalpan de Juarez – Mexico, comparada frente al medicamento Tenormin® atenolol 50mg tabletas, fabricado por AstraZeneca Pharmaceuticals Co Ltd Wuxi – China. La decisión se fundamenta en las siguientes motivaciones:

1. Si bien es cierto que la evaluación de la disolución fue realizada por espectrofotometría UV, no fueron presentados los datos primarios ni los soportes espectrofotométricos de la evaluación realizada. Es preciso manifestar que la información obtenida de cualquier ensayo analítico no depende de la técnica o metodología aplicada, por lo tanto, la presentación o no de espectros ultravioleta de las muestras analizadas, no exime la presentación de absorbancias obtenidas en curvas de calibración para cuantificar el fármaco en solución. Adicionalmente, sin la información solicitada (datos primarios de los perfiles de disolución) no es posible realizar evaluaciones de trazabilidad del análisis realizado ni conocer en detalle el

Acta No. 14 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



comportamiento del fármaco (en forma de tableta o de tableta recubierta) en solución en los diferentes medios, tanto para el producto test como el propuesto como referencia.

2. Ante la solicitud del informe de validación, protocolo de validación y soportes espectrofotométricos de la misma, no se presenta la información solicitada argumentando, como en el punto anterior, que la metodología aplicada no produce espectros UV para cada muestra, por lo tanto, no se allegan soportes. Teniendo en cuenta que de acuerdo con el numeral 10.1 del Anexo Técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016, en el cual se describen los requerimientos necesarios para presentar estudios *in vitro*; el protocolo, el informe de validación y los soportes analíticos de la misma, son herramientas necesarias para darle validez a la cuantificación del fármaco en solución. La ausencia de dicha información no permite establecer con claridad las condiciones en las cuales fueron realizados los ensayos de disolución y su robustez analítica.
3. De acuerdo con la Guía de la OMS sobre variaciones de los productos farmacéuticos y siguiendo lo establecido en el numeral 10.5 del Anexo Técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016, no fueron presentados los argumentos suficientes para sustentar la transferencia tecnológica que soportara con evidencia suficiente de que las variaciones importantes realizadas entre los laboratorios comprometidos no tendrían efectos importantes en la seguridad, eficacia y calidad general del producto farmacéutico final.

En razón a lo anterior, las respuestas suministradas a algunos de los requerimientos no permiten demostrar la bioexención entre los lotes evaluados del medicamento atenolol tabletas 50mg para los cambios de fabricante, adición de excipientes y cambio de forma farmacéutica.

3.1.7.9 LEVOTIROXINA 25 MCG TABLETAS

Expediente : 20027645
Radicado : 20201149289 / 20211110627
Fecha : 08/06/2021
Interesado : Tecnoquímicas S.A.
Fabricante : Tecnoquímicas S.A. (Planta Jamundí)

Composición:
Cada tableta contiene 25 mcg de Levotiroxina Sódica

Forma farmacéutica: Tableta

Acta No. 14 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021003212 emitido mediante Acta No. 24 de 2020 numeral 3.1.7.4, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia del producto en referencia

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento emitido mediante Acta No. 24 de 2020, numeral 3.1.7.4, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el estudio de bioequivalencia in vitro del producto LEVOTIROXINA 25 MCG TABLETAS fabricado por Tecnoquímicas S.A. con domicilio en km 23 Vía Cali-Jamundí, Colombia frente al producto de referencia LEVOTIROXINA 100 MCG TABLETAS (BIOLOTE) fabricado por Tecnoquímicas S.A., km 23 Vía Cali-Jamundí, Colombia.

3.1.7.10 LEVOTIROXINA 125 MCG TABLETAS

Expediente : 20030709
Radicado : 20201150059 / 20211110720
Fecha : 08/06/2021
Interesado : Tecnoquímicas S.A.
Fabricante : Tecnoquímicas S.A. (Planta Jamundí)

Composición:
Cada tableta contiene 125 mcg de Levotiroxina Sódica

Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021003267 emitido mediante Acta No. 24 de 2020 numeral 3.1.7.8, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia del producto en referencia

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento emitido mediante Acta No. 24 de 2020, numeral 3.1.7.8, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el estudio de bioequivalencia in vitro del producto LEVOTIROXINA 125 MCG TABLETAS fabricado por Tecnoquímicas S.A. con domicilio en km 23 Vía Cali-Jamundí, Colombia frente al producto de referencia LEVOTIROXINA 100 MCG TABLETAS (BIOLOTE) fabricado por Tecnoquímicas S.A., km 23 Vía Cali-Jamundí, Colombia.

Acta No. 14 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



3.1.7.11. LEVOTIROXINA 50 MCG TABLETAS

Expediente : 19985993
Radicado : 20201149304 / 20211122497
Fecha : 24/06/2021
Interesado : Tecnoquímicas S.A.
Fabricante : Tecnoquímicas S.A. (Planta Jamundí)

Composición: Cada tableta contiene 50 mcg de Levotiroxina Sódica

Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021003975 emitido mediante Acta No. 10 de 2020 numeral 3.1.7.5, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia del producto en referencia

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento emitido mediante Acta No. 24 de 2020, numeral 3.1.7.5, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el estudio de bioequivalencia in vitro del producto **LEVOTIROXINA 50 MCG TABLETAS** fabricado por Tecnoquímicas S.A. con domicilio en km 23 Vía Cali-Jamundí, Colombia frente al producto de referencia **LEVOTIROXINA 100 MCG TABLETAS (BIOLOTE)** fabricado por Tecnoquímicas S.A., km 23 Vía Cali-Jamundí, Colombia.

3.1.7.12 LEVOTIROXINA 75 MCG TABLETAS

Expediente : 20027702
Radicado : 20201149367 / 20211121175
Fecha : 22/06/2021
Interesado : Tecnoquímicas S.A.
Fabricante : Tecnoquímicas S.A. (Planta Jamundí)

Composición:
Cada tableta contiene 75 mcg de Levotiroxina Sódica

Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021003976 emitido mediante Acta No. 24 de 2020 numeral

Acta No. 14 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



3.1.7.6, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia del producto en referencia

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento emitido mediante Acta No. 24 de 2020, numeral 3.1.7.6, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el estudio de bioequivalencia in vitro del producto LEVOTIROXINA 75 MCG TABLETAS fabricado por Tecnoquímicas S.A. con domicilio en km 23 Vía Cali-Jamundí, Colombia frente al producto de referencia LEVOTIROXINA 100 MCG TABLETAS (BIOLOTE) fabricado por Tecnoquímicas S.A., km 23 Vía Cali-Jamundí, Colombia.

3.1.7.13 TAMSULOSINA 0.4 MG CAPSULAS RETARD

Expediente : 19984678
Radicado : 20201007496 / 20211013737
Fecha : 29/01/2021
Interesado : Sanofi - Aventis de Colombia S.A.
Fabricante : Sanofi - Aventis de Colombia S.A.

Composición:

Cada cápsula retard contiene 0.4 mg de Tamsulosina Clorhidrato al 100%

Forma farmacéutica: Cápsula de liberación prolongada

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020015946 emitido mediante Acta No. 18 de 2020 numeral 3.1.7.4, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia del producto en referencia

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, incluyendo el alcance con radicado No. 20211013737 y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos mediante Acta No. 18 de 2020 SEM numeral 3.1.7.4, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los estudios de bioequivalencia del producto Tamsulosina 0,4mg cápsulas de liberación prolongada, fabricado por Sanofi Aventis de Colombia S.A., de Villa Rica (Cauca – Colombia) comparado frente al producto de referencia Tamsulosina 0,4mg cápsula de liberación prolongada, fabricado por Geolab Indústria Farmacêutica S.A., de Anápolis (Goiás – Brasil).

Acta No. 14 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



3.1.7.14 SITAVITAE PLUS 50MG + 850MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Expediente : 20202533
Radicado : 20211092972
Fecha : 12/05/2021
Interesado : GALENICUM HEALTH COLOMBIA S.A.S.
Fabricante : SAG Manufacturing, S.L.U

Composición:

Cada tableta contiene sitagliptina clorhidrato equivalente a sitagliptina 50mg, metformina clorhidrato 850mg

Forma farmacéutica: comprimido recubierto

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

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora encuentra que el producto tableta con composición Sitagliptina Clorhidrato Monohidrato + Metformina Clorhidrato equivalente a Sitagliptina 50 mg + Metformina Clorhidrato 850mg tableta recubierta no se encuentra incluido en Norma Farmacológica Colombiana, el interesado debe considerar el concepto del Acta 21 de 2021 numeral 3.3.11 SEM, y solicitar la inclusión en la Norma farmacológica, mediante el trámite correspondiente Evaluación Farmacológica e inclusión en normas.

Adicionalmente, el interesado debe:

Aclarar el tamaño de lote del producto tenga en cuenta que debe corresponde con el presentado al grupo de registro sanitario.

Allegar certificación de aprobación de los centros de las etapas clínicas, analíticas estadísticas otorgado por alguna de las agencias mencionadas en la resolución 662 de 2022, tenga en cuenta que la certificación debe corresponder al periodo en el cual realizo las actividades del estudio., el centro Anapharm no evidencia aprobación en el periodo del estudio.

Acta No. 14 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Aclarar como realizaron el transporte de las muestras de los participantes en el estudio que fue realizado en Canadá llevadas a Anapharm Canadá y analizadas en Anapharm Barcelona, allegar la validación de transporte de muestras.

Allegar el estudio en ayunas como se establece en la guía de referencia usada para Metformina+ Sitagliptina.

Allegar los datos obtenidos iniciales de cada participante en los periodos que participo junto con los soportes cromatográficos 20% del total obtenido que permita trazabilidad (nombre de la muestra, volumen de inyección, fecha, etc.

Allegar póliza de seguro

Allegar los consentimientos firmados por los participantes

**Allegar la hoja de vida del responsable de la etapa bioanalítica de Anapharm España
Allegar las validaciones con los soportes cromatográficos (20% del total) la información completa de las pruebas realizadas efecto matriz especificidad/selectividad, precisión (intra- inter-ensayo) intermedia, arrastre (*carry over*), linealidad del sistema y método, integridad de la dilución, etc. Debe presentar todos los datos primarios y resultados obtenidos con sus desviaciones. Adicional presentar tabulada comparando las condiciones de las validaciones realizadas en 2015 y 2017 y la técnica analítica utilizada.**

Allegar documento firmado que declare que el producto presentado para bioequivalencia es el mismo presentado al grupo de Registro Sanitario (resolución 1124 de 2016 numeral 7.8)

Si bien informa el interesado que el producto Stavitae Plus 50mg/ + 850 mg no se comercializa aun en Europa por la exclusividad que tiene otorgado el producto de referencia Janumet, informar si a la fecha de dar respuesta a los requerimientos para este trámite ya cuenta con autorización de comercialización del producto, de ser así allegue el certificado de producto farmacéutico (CPP).

Allegar las validaciones de los perfiles de disolución a los pH 1,2; 4,5 y 6,8 establecidos en la resolución 1124 de 2016 adicional los resultados de los lotes evidenciando el f2.

El interesado allega perfiles de disolución para producto con composición de Sitagliptina y Metformina clorhidrato con otras concentraciones, pero se le aclara debe dar cumplimiento con lo establecido en la resolución 1124 de 2016 y la guía de

Acta No. 14 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



referencia usada, por cuanto son superiores las concentraciones presentadas, adicional debe considerar que su evaluación es frente al producto que le ha sido aprobado el estudio de bioequivalencia

Aclarar la dosificación de producto por cuanto no se evidencia que corresponda a la que tiene el producto de referencia presentado.

3.1.7.15 RIVAROXABAN 10MG TABLETAS

Expediente : 20203379
Radicado : 20211103064
Fecha : 27/05/2021
Interesado : EUROFARMA COLOMBIA S.A.S
Fabricante : EUROFARMA LABORATORIOS S.A

Composición:
Cada tableta contiene 10mg de rivaroxaban

Forma farmacéutica: tableta recubierta

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para el producto de la referencia con fines de obtención de registro sanitario nuevo.

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

In vivo:

- **Allegar la validación de la metodología analítica completa, incluyendo los datos primarios, el protocolo y los respectivos soportes cromatográficos (mínimo 20%), tanto para el método como para el sistema. Incluir certificados analíticos del estándar primario y del estándar interno.**
- **Indicar el tamaño del lote sobre el cual se realizó el estudio: RIBEX© Tamsolusin 0,4mg retard lote 166/18. Esto de acuerdo con Numeral 7.3.1, anexo técnico 1, Resolución 1124 de 2016.**
- **Allegar el certificado de análisis incluyendo la prueba de potencia tanto para el producto en estudio (RIBEX© lote 166/18) como para el de la referencia (Xarelto© lote BXHUVT1). Recuerde que la diferencia máxima permitida entre los dos productos es del 5%.**

Acta No. 14 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



- Adjuntar copia de la carta de aprobación del protocolo de investigación ARL/18/032 por parte de un comité de ética certificado.
- Dada la naturaleza del fármaco, allegar copia de los exámenes clínicos sanguíneos de ingreso y egreso (alta), para los 42 sujetos participantes del estudio, donde se evidencie la determinación de los niveles de tiempo de protombina (PT) y tiempo de tromboplastina parcial activada (aPTT).
- Allegar resultados individuales tabulados de los parámetros farmacocinéticos (C_{max} , T_{max} y AUC) determinados para los 42 sujetos que terminaron el estudio, incluir gráficos de los resultados por sujeto tanto para medicamento test como para el medicamento de referencia.
- Allegar copia de la póliza de seguro médico aprobada en el protocolo del estudio ARL/18/032 y que cubrió la realización del estudio.

In vitro:

- Allegar la validación de la metodología analítica completa, incluyendo los datos primarios, el protocolo y los respectivos soportes cromatográficos (mínimo 20%), tanto para el método como para el sistema.
- Presentar la evaluación de los perfiles de disolución en los medios de disolución de buffer HCl pH 1,2, buffer acetato pH 4,5 y medio buffer fosfato a pH 6,8 para el medicamento test lote 166/18, siguiendo los lineamientos presentados en el numeral 10 del Anexo técnico I de la Resolución 1124 de 2016. Allegar 20% de los cromatogramas completos (área, tiempo de retención, fecha de inyección, etc) para cada valor de pH de las muestras evaluadas. Anexar cálculo de cada punto de muestreo (incluyendo a 15 minutos) de las 12 cápsulas por medio evaluado y el cálculo estadístico del factor de similitud f_2 .
- Allegar los datos de la prueba de solubilidad, en los términos establecidos en la Resolución 1124 de 2016.

3.1.7.16 LOBPA

Expediente : 20186201
Radicado : 20201129206 / 20201157188 / 20211088907 / 20211117856
Fecha : 17/06/2021
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafranco S.A.S
Fabricante : Laboratorios Synthesis S.A.S.

Composición:

Acta No. 14 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



- Cada cápsula contiene 125 mg de Palbociclib
- Cada cápsula contiene 100 mg de Palbociclib
- Cada cápsula contiene 75 mg de Palbociclib

Forma farmacéutica: Cápsula

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021006915 emitido mediante Acta No. 24 de 2020 numeral 3.1.7.40, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia del producto en referencia

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento emitido mediante Acta No. 24 del 2020 numeral 3.1.7.40, la Sala Especializada de Medicamentos SEM de la Comisión Revisora recomienda aprobar los estudios de bioequivalencia in vivo para el producto Lobpa (Palbociclib) cápsula 125 mg frente al producto de referencia Ibrance (Palbociclib) 125 mg cápsulas de Pfizer; y los estudios in vitro de Bioexención basada la proporcionalidad de la dosis para las concentraciones de Palbociclib 100mg y 75mg Capsulas Fabricante Laboratorios Synthesis S.A.S.

Cabe aclarar que el tamaño de lote industrial presentado en el estudio corresponde a 2.200 capsulas, por lo tanto, si el interesado amplía el tamaño de lote industrial debe allegar el estudio in vitro y/o datos in vivo, según corresponda, lo anterior de acuerdo con la Resolución 1124 de 2016 numeral 7.3.1, anexo técnico 1 que señala *“Un lote de menos de 100.000 unidades puede ser aceptado si corresponde al tamaño del lote de producción propuesto, entendiendo que a futuro no será aceptada la ampliación del tamaño de lotes industriales sin el estudio in vitro y/o datos in vivo, según corresponda.”*

3.1.7.17 TENORETIC® TABLETAS

Expediente : 38501
Radicado : 20211109435
Fecha : 04/06/2021
Interesado : ASTRAZENECA COLOMBIA S.A.S
Fabricante : ASTRAZENECA PHARMACEUTICALS CO LTD

Composición:

Cada tableta contiene atenolol 100,0 mg., clortalidona 25,0 mg

Acta No. 14 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Forma farmacéutica: tableta

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

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

1. Dar cumplimiento a lo establecido en el artículo 5 de la Resolución 1124 de 2016, teniendo en cuenta que no allegan soportes que demuestren que el centro donde se realizó el estudio in vitro (perfiles de disolución) se encuentre certificado y/o reconocido por alguna de las agencias referenciadas en el artículo 5 de la Resolución 1124 de 2016, así como la Resolución 662 del 2022 artículo 2.
2. Aclarar si el producto de la referencia en el estudio in vitro corresponde a Tenormin® (Como indica el FORMATO DE PRESENTACIÓN Y EVALUACIÓN DE ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD (BD) Y BIOEQUIVALENCIA (BE)) o Tenoretic® (Como indica el centro donde se llevó a cabo el estudio).
3. Aclarar el valor del pH y los buffers empleados en los perfiles de disolución allegados en los folios 263-463
4. Allegar los perfiles comparativos de disolución entre el producto de referencia y el producto test a pH 1.2, 4.5, 6.8 y control de calidad según lo establecido por la Resolución 1124 de 2016. Adicionalmente reportar los valores de CV% para cada punto de tiempo tanto para producto test como referencia, tenga en cuenta que debe dar cumplimiento al Numeral 10.6 de la Resolución 1124 de 2016.
5. Aclarar las condiciones del medio de disolución empleado, toda vez que en los folios 266 y 369 se refiere como reactivo Octil sulfato de sodio, lo cual va en contravía con lo estipulado en la Resolución 1124 del 2016 numeral 10.1.2.1 *“Se recomiendan tampones farmacopeicos (por ejemplo, Ph. Int.) para su uso en estos tres valores de pH. Los tensioactivos no deben ser utilizados en los medios de disolución. Se pueden utilizar enzimas (pepsina a pH 1,2 y pancreatina a pH 6.8) si el producto farmacéutico contiene gelatina...”*
6. Allegar las validaciones de los estudios in vitro a pH 1.2, 4.5, 6.8 y control de calidad según lo establecido por la Resolución 1124 de 2016, incluyendo el parámetro de robustez y especificidad. Adicionalmente reportar los valores de CV% para cada

Acta No. 14 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



punto de tiempo, tenga en cuenta que debe dar cumplimiento al Numeral 10.6 de la Resolución 1124 de 2016.

7. Allegar 20% de los cromatogramas completos (área, tiempo de retención, fecha de inyección, etc), de los perfiles de disolución que soporten los dos lotes estudiados. Adicionalmente, allegar el 20% de los cromatogramas de las validaciones, en los medios de buffer a los valores de pH 1.2, pH 4.5, pH 6.8 y control de calidad para el producto de referencia y el producto test.

Se le aclara al interesado que, la validación del proceso de manufactura y la transferencia de tecnología entre la planta de AstraZeneca S.A. Lomas Verdes México previamente aprobada, y la planta AstraZeneca S.A. Wuxi China, aspectos indispensables para la aprobación de la solicitud, entre otros, son competencia del Grupo de Registro Sanitario. Lo anterior teniendo en cuenta las recomendaciones en cambios en el proceso de manufactura por parte de la OMS en el Anexo 3 *WHO guidelines on variations to a prequalified product*.

3.1.7.18 ANTARA® LEVITERACETAM 100MG/ML

Expediente : 20204275
Radicado : 20211112789
Fecha : 10/06/2021
Interesado : EUROFARMA COLOMBIA S.A.S
Fabricante : EUROFARMA LABORATORIOS S.A

Composición:
Cada mL contiene 100mg de levetiracetam

Forma farmacéutica: solución inyectable

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

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

1. Aclarar el diseño del estudio propuesto *“Estudio de biodisponibilidad relativa, abierto, randomizado, cruzado, dos períodos, en participantes de la investigación sanos hombres y mujeres, bajo condición de ayuno, entre dos formulaciones con levetiracetam: solución inyectable de 500 mg/5 mL,*

Acta No. 14 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



fabricado por Eurofarma Laboratórios S.A. (medicamento prueba) versus Keppra®, comprimido recubierto de 750 mg, fabricado por UCB Farchim SA y registrado por UCB Biopharma Ltda (medicamento comparador)”, ya que se están comparando dos formas farmacéuticas con vía de administración diferente, lo cual no permite el análisis de bioequivalencia de ambos productos.

2. Dar cumplimiento a lo establecido en el artículo 5 de la Resolución 1124 de 2016, teniendo en cuenta que no allegan soportes que demuestren que el centro donde se realizó la etapa analítica, MAGABI Pesquisas Clínicas e Farmacêuticas Ltda se encuentre certificado y/o reconocido por alguna de las agencias referenciadas en el artículo 5 de la Resolución 1124 de 2016, así como la Resolución 662 del 2022 artículo 2.
3. Aclarar si el producto de estudio Levetiracetam 100mg/ml solución inyectable se encuentra autorizado por la Agencia Regulatoria de Brasil ANVISA, la cual es una agencia de referencia de acuerdo con lo establecido en el artículo 5 de la Resolución 1124 de 2016. De ser así, allegar CVL o CPP emitido por alguna de estas agencias.
4. Aclarar sí el tamaño propuesto para el lote industrial es de 10000 unidades. Tenga en cuenta que “Un lote de menos de 100.000 unidades puede ser aceptado si corresponde al tamaño del lote de producción propuesto, entendiendo que a futuro no será aceptada la ampliación del tamaño de lotes industriales sin el estudio in vitro y/o datos in vivo, según corresponda.” (Numeral 7.3.1, anexo técnico 1, Resolución 1124 de 2016)
5. Allegar el certificado de análisis del producto de la referencia empleado, incluyendo el dato de potencia, dando cumplimiento a la Resolución No. 1124 del 2016 numeral 7.3.2.
6. Allegar los resultados de las pruebas de laboratorio y/o exámenes aplicados a los participantes antes, durante y después del estudio, considerando que en el folio 55 refiere que en el Anexo XIII del Informe Clínico presenta los resultados de los signos vitales realizados en el pre-estudio.
7. Allegar carta de acogimiento a la declaración de Helsinki y compromiso del desarrollo de la investigación, firmada por los investigadores, de acuerdo a lo mencionado en la Resolución 1124 del 2016 numeral 6.1.1.

Acta No. 14 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



8. Allegar póliza de cubrimiento de los voluntarios que participaron en el estudio de Bioequivalencia, código: CAEP 02.005.20 versión No. 01, así como detalle respecto al objeto de la póliza, estudio cubierto y fecha de vigencia de la misma emitido por la aseguradora.
9. Allegar soportes que indiquen visitas de monitorización del estudio por parte del patrocinador Eurofarma Laboratórios S.A. y sus hallazgos.
10. Aclarar cuales fueron los eventos adversos presentados en los participantes en el estudio, ya que presenta datos de literatura de las reacciones adversas, y en los folios 66 y 67 presenta datos cualitativos de la incidencia, causalidad e intensidad.
11. Allegar los anexos asociados a las desviaciones descritas en el Folio 70, toda vez que no se encuentran en el dossier radicado.
12. Allegar la información del programa informático a partir del cual se generó la aleatorización de los sujetos participantes en el estudio.
13. Allegar la validación bioanalítica del estudio in vivo, con el código PPH137_01 como indica el FORMATO DE PRESENTACIÓN Y EVALUACIÓN DE ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD (BD) Y BIOEQUIVALENCIA (BE), incluyendo los parámetros de límite menor de cuantificación (LLOQ), especificidad/selectividad, curva de calibración, precisión (%CV) intra ensayo inter ensayo, exactitud (% del valor nominal) intra-ensayo inter-ensayo, efecto matriz (aplica para cuando se utilizan métodos espectrométricos de masas), contaminación por arrastre (Carry-over), integridad de la dilución, estabilidad.
14. Allegar los certificados de análisis de los estándares empleados en la validación, incluyendo los datos de lote, potencia, fecha expiración.
15. Allegar 20% de los cromatogramas completos (área, tiempo de retención, fecha de inyección, etc.), de las muestras de los voluntarios y 20% de los cromatogramas de la validación bioanalítica.
16. Allegar los perfiles de concentración VS tiempo (lineales y semilogarítmicos) para cada formulación

3.1.7.19 CLOBAM 20MG

Expediente : 20204353

Acta No. 14 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Radicado : 20211113280
Fecha : 11/06/2021
Interesado : ALKEM LABORATORIES LIMITED
Fabricante : ALKEM LABORATORIES LIMITED

Composición:
Cada tableta contiene 20mg 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 para el producto de la referencia con fines de obtención de registro sanitario nuevo

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

1. **Aclarar porque se tomaron únicamente los datos de 12 sujetos para los resultados de los parámetros farmacocinéticos asociados al metabolito N-Desmetil clobazam VS los 32 sujetos para Clobazam, lo anterior teniendo en cuenta el numeral 7.2.3 de la Resolución No. 1124 del 2016 sobre la exclusión de datos.**

3.1.7.20 LETROZOL 2.5 mg TABLETA RECUBIERTA

Expediente : 20168886
Radicado : 20191166179 / 20211130667
Intención No. : 2019003755
Fecha : 12/01/2022
Interesado : Aurobindo Colombia Pharma S.A.S
Fabricante : Eugia Pharma Specialities Limited

Composición: Cada tableta recubierta contiene 2.5 mg de Letrozol

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021005496 emitido mediante Acta No. 22 del 2020 numeral 3.1.7.20, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia del producto en referencia

Acta No. 14 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento emitido mediante Acta No. 22 del 2020 numeral 3.1.7.20, la Sala Especializada de Medicamentos SEM de la Comisión Revisora recomienda aprobar los estudios de bioequivalencia in vivo para el producto LETROZOL 2.5 mg Tableta fabricado por Eugia Pharma Specialties Limited (A joint venture of Aurobindo Pharma Limited & Celon Laboratories Limited) con domicilio en India, frente al producto de referencia Femara® (Letrozol) tabletas 2,5 mg de Novartis Pharma SAS.

3.1.7.21 JANUMET®

Expediente : 19992192
Radicado : 20211105263
Fecha : 31/05/2021
Interesado : MERCK SHARP AND DOHME COLOMBIA S.A.S
Fabricante : AESICA QUEENBOROUGH LIMITED

Composición:

Cada tableta recubierta contiene fosfato de sitagliptina monohidratada equivalente a sitagliptina base 50mg, clorhidrato de metformina 850mg

Forma farmacéutica: tableta recubierta

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

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

- **Allegar la información completa, específica para el producto de Janumet 50/850 mg del fabricante registrado Patheon-Manati frente al producto de Janumet 50/850 mg del fabricante propuesto Aesica Queenborough Limited, que incluya lo siguiente: perfiles de disolución comparativos, tratamiento estadístico (promedio, máximos, mínimos, SD, %RSD), valor de f2 a pH 1.2; pH 4.5; pH 6.8 y si aplica, pH medio de QC y coeficiente de porcentaje de variación.**
- **Allegar el certificado de análisis incluyendo la prueba de potencia tanto para los lotes del producto en estudio test, como para el producto de referencia específico para la concentración de Janumet 50/850 mg. Recuerde que la diferencia máxima permitida entre los dos productos es de 5%.**

Acta No. 14 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



- Allegar certificado de BPM o resolución por parte del Invima para el fabricante propuesto Aesica Queenborough Limited.
- Aclarar e indicar el diseño del estudio y la metodología (preparación de los medios de disolución y las muestras) empleada para la realización de los perfiles de disolución en los pH 1.2; pH 4.5; pH 6.8 y si aplica, pH medio de QC entre el fabricante propuesto Aesica Queenborough Limited y el actual Patheon-Manati.
- Aclarar y justificar en las condiciones de disolución, el uso del medio de disolución tampón citrato pH 4,5 ya que la resolución 1124 de 2016 establece para los perfiles, un medio de disolución tampón acetato pH 4,5.
- Allegar cada uno de los parámetros de la validación para los pH 1.2; pH 4.5; pH 6.8 y si aplica, pH medio de QC, con sus respectivos resultados y reportes.
- Allegar el certificado de análisis de los lotes 6009876, 6009877, 6009878 para el producto de Janumet 50/850 mg del fabricante propuesto Aesica Queenborough Limited relacionado en los folios 29,40 y 226.
- Allegar los reportes de cromatogramas (20% del total) de la validación analítica del producto de Janumet 50/850 mg (lotes 6009876, 6009877, 6009878 relacionados en los folios 29,40 y 226) de Aesica Queenborough Limited, en el formato original del equipo donde se procesó las muestras, con el fin de evaluar la trazabilidad de las mediciones.
- Allegar los reportes de cromatogramas (20% del total) de los perfiles de disolución a los pH 1.2; pH 4.5; pH 6.8 y si aplica, pH medio de QC, específico para el producto de Janumet 50/850 mg del fabricante registrado Patheon-Manati frente al producto de Janumet 50/850 mg del fabricante propuesto Aesica Queenborough Limited, en el formato original del equipo donde se procesó las muestras, con el fin de evaluar la trazabilidad de las mediciones.

Se le aclara al interesado que, los aspectos atinentes a la validación del proceso de manufactura y la transferencia de tecnología incluida en su solicitud, serán evaluados por el Grupo de Registro Sanitarios. Lo anterior teniendo en cuenta las recomendaciones en cambios en el proceso de manufactura por parte de la OMS en el Anexo 3 *WHO guidelines on variations to a prequalified product*.

3.1.7.22 JANUMET® 50/1000 MG TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 19980565
Radicado : 20211105167
Fecha : 31/05/2021
Interesado : MERCK SHARP AND DOHME COLOMBIA S.A.S
Fabricante : AESICA QUEENBOROUGH LIMITED

Acta No. 14 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Composición:

cada tableta contiene fosfato de sitagliptina monohidratada (64,25 mg) equivalente a sitagliptina base 50mg, clorhidrato de metformina 1000mg

Forma farmacéutica: tableta recubierta

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

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

- **Allegar los perfiles de disolución comparativos de los lotes 6066758, 6066759, 6066760 para el producto de Janumet 50/1000 mg del fabricante registrado Patheon-Manati frente al producto de Janumet 50/1000 mg de Aesica Queenborough Limited lotes MTGT24470, MTGT24460, MTGT24450 a los pH 1,2-4,5-6,8 y medio de control de calidad (si aplica).**
- **Allegar el valor de F2 con su respectivo cálculo para los perfiles de disolución comparativos entre los lotes del fabricante propuesto Aesica Queenborough Limited Vs lotes del fabricante registrado Patheon-Manati con el correspondiente tratamiento estadístico (promedio, máximos, mínimos, SD, %RSD, Coeficiente de porcentaje de variación) para los resultados.**
- **Allegar el certificado de análisis incluyendo la prueba de potencia tanto para el producto en estudio test (lotes: 6066758, 6066759, 6066760) como para el de referencia (MTGT24470, MTGT24460, MTGT24450. Recuerde que la diferencia máxima de potencia permitida entre los dos productos es de 5%.**
- **Allegar certificado de BPM o resolución por parte del Invima para el fabricante propuesto Aesica Queenborough Limited.**
- **Corregir formato Código: ASS-RSA-FM079 el solicitante en el diligenciado indica que el producto test es: JANUMET 50/850 MG Tabletas Recubiertas esto no es correcto, toda vez que el producto test es JANUMET 50/1000 mg**
- **Aclarar e indicar el diseño del estudio y la metodología (preparación de los medios de disolución y las muestras) empleada para la realización de los perfiles de disolución en los pH:1,2-4,5-6,8 y medio de control de calidad (si**

Acta No. 14 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



aplica) entre el fabricante propuesto Aesica Queenborough Limited y el actual Patheon-Manati.

- Aclarar y justificar en las condiciones de disolución, el uso del medio de disolución tampón de citrato pH 4,5 la resolución 1124 de 2016 establece para los perfiles, un medio de disolución tampón de acetato pH 4,5.
- Allegar cada uno de los parámetros de la validación para los pH 1,2,4,5,6,8 y medio de control de calidad (si aplica) con sus respectivos resultados
- Allegar el certificado de análisis de los lotes: 6009879, 6009880, 6009881 producto de Janumet 50/1000 mg del fabricante propuesto Aesica Queenborough Limited relacionado en el folio; 40
- Allegar los reportes de cromatogramas (20% del total) de la validación analítica del producto de Janumet 50/1000 mg (lotes 6009879 6009880 6009881) relacionados en el folio: 40 para el fabricante de Aesica Queenborough Limited, en el formato original del equipo donde se procesó las muestras, con el fin de evaluar la trazabilidad de las mediciones.
- Allegar cromatogramas (20% del total) de los perfiles de disolución a los pH:1,2-4,5-6,8 y medio de control de calidad (si aplica) para el fabricante propuesto Aesica Queenborough Limited Vs el fabricante registrado Patheon-Manati.

Se le aclara al interesado que, los aspectos atinentes a la validación del proceso de manufactura y la transferencia de tecnología incluida en su solicitud, serán evaluados por el Grupo de Registro Sanitarios. Lo anterior teniendo en cuenta las recomendaciones en cambios en el proceso de manufactura por parte de la OMS en el Anexo 3 *WHO guidelines on variations to a prequalified product*.

3.1.7.23 VALUDAR DUO® (TAMSULOSINA 0.4 mg + DUTASTERIDA 0.5 mg)

Expediente : 20204199
Radicado : 20211112053
Fecha : 10/06/2021
Interesado : PROCAPS S.A
Fabricante : LABORATORIOS LEON FARMA S.A

Composición:

Acta No. 14 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Cada capsula dura contiene 0,4mg tamsulosina, 0,5mg de dutasterida

Forma farmacéutica: capsula dura

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para el producto de la referencia con fines de obtención de registro sanitario nuevo.

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

- **Allegar el estudio en estado de ayuno, la composición del producto indica ser de liberación modificada la resolución 1124 de 2016 establece en el numeral 7.1.4 “para los productos de liberación modificada de administración oral se requieren estudios de bioequivalencia (BE) realizados tanto en condiciones de ayuno como en condiciones postprandiales”.**
- **Allegar el soporte que demuestre que el centro en el cual se desarrolló el estudio se encuentra certificado o reconocido por una autoridad sanitaria de referencia de acuerdo con lo establecido en el artículo 2 de la Resolución 662 de 2022 y la fecha que cubre la realización del estudio.**
- **Indicar el tamaño del lote sobre el cual se realizó el estudio para el producto test (evaluado e industrial) tener en cuenta el numeral 7.3.1, anexo técnico 1, Resolución 1124 de 2016)**
- **Allegar resultados de la potencia final del estudio.**
- **Allegar copia de la póliza de seguros que cubrió la evaluación clínica de la realización del estudio in vivo.**
- **Allegar aprobación del protocolo por parte del comité de ética previo a la iniciación del mismo.**
- **Allegar certificados de análisis de los estándares de Dutasterida y Tamsulosina empleados en la validación analítica.**

3.1.7.24 AZATIOPRINA 50 MG

Expediente : 20204622

Acta No. 14 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Radicado : 20211116792
Fecha : 17/06/2021
Interesado : AL PHARMA S.A.S
Fabricante : RPG LIFE SCIENCES LIMITED

Composición:
Cada tableta recubierta contiene azatioprina 50mg

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para el producto de la referencia con fines de obtención de registro sanitario nuevo.

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

IN VIVO:

- Allegar justificación de realización del estudio en sujetos sanos, considerando que una guía de una agencia referencia recomienda, para este principio activo, incluir preferiblemente pacientes que se encuentren en tratamiento con tabletas orales de azatioprina.
- Allegar justificación de realización del estudio en estado de ayuno con la concentración de 100 mg de azatioprina, toda vez que una de las guías internacionales de referencia recomienda que se realice con la concentración de 50 mg de Azatioprina.
- Allegar formato reporte de casos CRF de los sujetos que participaron en el estudio.
- Aclarar si el certificado de inspección de buenas prácticas clínicas de bioequivalencia emitido por MHRA tiene alcance a las buenas prácticas analíticas y estadísticas, el certificado allegado no lo menciona.
- Aclarar el resultado que se obtuvo en el parámetro (Carry-over) de la validación analítica realizada RRL-ANA-MVP-582.
- Justificar el motivo por el cual se observan resultados de comportamientos NO similares entre el producto test y de referencia en los perfiles de concentración-tiempo para Azatioprina.

Acta No. 14 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



IN VITRO:

- Se solicita al interesado aclarar si su solicitud también aplica para las concentraciones de 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg si es afirmativo, debe allegar los perfiles comparativos de disolución del biolote con cada una de las concentraciones a los tres pH 1,2 – 4,5 – 6,8 y medio de control de calidad (si aplica) con su respectiva validación para cada pH 1,2 – 4,5 – 6,8 y medio de control de calidad (si aplica), toda vez que la información que allega no es clara, se recomienda revisar los lineamientos establecidos en el anexo técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016 para los estudios de bioequivalencia in vitro.
- Allegar el certificado de análisis incluyendo la prueba de potencia, para los lotes de los productos utilizados en los perfiles de disolución.
- Indicar el diseño del estudio y la metodología empleada (preparación de medios y muestra) para la realización de los perfiles de disolución en los pH: 1,2-4,5-6,8 y medio de control de calidad (si aplica).
- Allegar el valor de F2 con su respectivo cálculo para los perfiles de disolución comparativos y su tratamiento estadístico (promedio, máximos, mínimos, SD, %RSD) de los resultados.

Con fines de bioequivalencia allegar soportes cromatogramas, espectros, otros según corresponda (20% del total) de la validación analítica y los perfiles de disolución pH 1,2 – 4,5 – 6,8 medio de control de calidad.

3.1.7.25 ENABLEX ® 7.5 MG TABLETAS DE LIBERACION PROLONGADA

Expediente : 19955271
Radicado : 20211119271
Fecha : 21/06/2021
Interesado : ASPEN COLOMBIANA S.A.S
Fabricante : ASPEN BAD OLDESLOE GMBH

Composición:

Cada tableta de liberación prolongada contiene 7,5mg de bromhidrato de darifenacina

Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada

Acta No. 14 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



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

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

- Allegar el soporte que demuestre que el centro en el cual se desarrolló el estudio se encuentra certificado o reconocido por una autoridad sanitaria de referencia de acuerdo con lo establecido en el artículo 2 de la Resolución 662 de 2022.
- Allegar una caracterización del producto de referencia del estudio (lote 20F003) que demuestre las mismas especificaciones tanto técnicas como instrumentales frente al biolote aprobado.
- Se requiere allegar evidencias de las firmas y las fechas de revisión correspondiente de los siguientes documentos: informe de resultados, protocolo y validación (Folio 1495/1457/1121, Pag. 3/42/381), con el fin de verificar la ruta de elaboración, revisión y aprobación de los mismos.
- Allegar parámetro de la Robustez de la validación in vitro.
- Justificar el uso de canastillas en los perfiles de disolución. Asimismo, se requiere allegar soporte documental y/o normativo específico, en el cual se documente la intercambialidad de los aparatos de la disolución para este principio activo.

**3.1.7.26 ETERSA® 100 MG TABLETAS RECUBIERTAS
ETERSA® 70 MG TABLETAS RECUBIERTAS
ETERSA® 50 MG TABLETAS RECUBIERTAS**

Expediente : 20072872
Radicado : 20211121248
Fecha : 22/06/2021
Interesado : LABORATORIOS SYNTHESIS S.A.S
Fabricante : LABORATORIOS SYNTHESIS S.A.S.

Composición:

- Cada tableta recubierta contiene 103.69 mg de dasatinib monohidrato, equivalente a dasatinib base 100mg
- Cada tableta contiene Dasatinib monohidrato equivalente a dasatinib 70mg
- Cada tableta contiene Dasatinib monohidrato equivalente a dasatinib 50mg

Forma farmacéutica: tableta recubierta

Acta No. 14 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



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

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

In vivo (Dasatinib 100 mg):

- De acuerdo a los resultados allegados en el informe del estudio en ayunas (Código de estudio: AZBE102006), se evidencia que los parámetros farmacocinéticos principales no cumplen con el criterio de bioequivalencia, según lo establecido en el anexo técnico 1 de la resolución 1124 de 2016, ítem 7.7 Rangos de aceptación e ítem 7.9.3 Ingredientes farmacéuticos activos altamente variables. Por lo anterior, se solicita aclaración y justificación del no cumplimiento de la bioequivalencia del producto en el estudio.
- Explicar la razón por la cual no se utilizaron más participantes en el estudio en ayunas (Código de estudio: AZBE102006) con el fin de demostrar alta variabilidad y así ampliar el margen de aceptación, ya que el resultado obtenido de la potencia para el parámetro Cmax y AUC del mencionado estudio, dio por debajo de los límites de aceptación (37.87% y 72.79% respectivamente).
- Aclarar y justificar los perfiles de las curvas de concentración-tiempo medios (lineales y semilogarítmicos) de los sujetos 1,2,4,8,11,14,19,21,23,35,40 del primer estudio (en ayunas) ya que no tienen un comportamiento tan similar cuando se compara el producto test con el de referencia.
- Aclarar y justificar el por qué no se usaron mujeres para el estudio in vivo tanto para ayunas como con alimento; ya que en el anexo técnico 1 de la resolución 1124 de 2016, ítem 7.2.4 Selección de los sujetos indica que, si el producto farmacéutico está destinado al uso en ambos sexos, el promotor debe incluir hombres y mujeres en el estudio.
- Reportar los valores puntos de tiempo) que estuvieron por debajo del límite de cuantificación (en ambos estudios, ayuno y con comida). Folio 1536-1549 y 6118-6131.
- Aclarar el por qué se presenta una inconsistencia en el certificado de análisis de la concentración de 70 mg ya que en la valoración de Dasatinib del folio 9534 se registra un valor de 107,1% y en el formato de presentación y evaluación de estudios de Biodisponibilidad (BD) Y Bioequivalencia (BE) y resultados del estudio (Folio 9525) diligenciaron 107,0%.
- Justificar y aclarar por qué se presenta una inconsistencia en la fecha de vencimiento del producto terminado Dasatinib 100 mg, ya que aparece diligenciado con fecha de octubre del 2022 en los folios 10,21,46; sin embargo,

Acta No. 14 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



en el certificado de análisis (Folio 9505) se corroboró que es en noviembre del 2022.

In vitro (Para Dasatinib 70 mg y 50 mg):

- Allegar el parámetro de robustez en el informe de validación in vitro del centro certificado en la etapa analítica.
- Allegar todos los parámetros de validación in vitro (Especificidad-Interferencia del placebo, Linealidad e intervalo, Exactitud/Recuperación, Precisión –Repetibilidad y Precisión Intermedia-, Robustez, Efecto del filtro, Estabilidad de la solución muestra y solución estándar) para el medio pH de control de calidad.
- Allegar cromatogramas, espectros, reporte de espectrometría de masas, otros (20% del total) de la validación analítica para el medio pH de control de calidad.
- Allegar coeficiente de porcentaje de variación de los perfiles de disolución de las concentraciones de 100 mg, 70 mg y 50 mg a los pH 1.2, 4.5, 6.8 y de control de calidad.
- Toda vez que la validación fue realizada con las muestras a evaluar, allegar resultados de validaciones anteriores para el principio activo Dasatinib en las concentraciones de 100 mg, 70 mg y 50 mg a los pH 1.2, 4.5, 6.8 y de control de calidad.
- Justificar la alta variabilidad de los resultados obtenidos en la validación para el parámetro de Precisión intermedia para las concentraciones de 100 mg y 50 mg (Folios 11238-11239) a pH 6.8. Asimismo, allegar resultados que cumplan el criterio a pH 6.8 o una justificación donde se evidencie el mismo comportamiento para el producto test y referencia.
- Especificar el volumen de muestreo utilizado para los perfiles de disolución a pH 1.2, 4.5, 6.8 y de control de calidad.

Se recuerda que los estudios in vitro están condicionados a la aprobación del estudio in vivo.

**3.1.7.27 ETERSA® 100 MG TABLETAS RECUBIERTAS
ETERSA® 70 MG TABLETAS RECUBIERTAS
ETERSA® 50 MG TABLETAS RECUBIERTAS**

Expediente : 20072871
Radicado : 20211121249
Fecha : 22/06/2021
Interesado : LABORATORIOS SYNTHESIS S.A.S
Fabricante : LABORATORIOS SYNTHESIS S.A.S.

Acta No. 14 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Composición:

- Cada tableta recubierta contiene 103.69 mg de dasatinib monohidrato, equivalente a dasatinib base 100mg
- Cada tableta contiene Dasatinib monohidrato equivalente a dasatinib 70mg
- Cada tableta contiene Dasatinib monohidrato equivalente a dasatinib 50mg

Forma farmacéutica: tableta recubierta

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

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

In vivo (Dasatinib 100 mg):

- De acuerdo a los resultados allegados en el informe del estudio en ayunas (Código de estudio: AZBE102006), se evidencia que los parámetros farmacocinéticos principales no cumplen con el criterio de bioequivalencia, según lo establecido en el anexo técnico 1 de la resolución 1124 de 2016, ítem 7.7 Rangos de aceptación e ítem 7.9.3 Ingredientes farmacéuticos activos altamente variables. Por lo anterior, se solicita aclaración y justificación del no cumplimiento de la bioequivalencia del producto en el estudio.
- Explicar la razón por la cual no se utilizaron más participantes en el estudio en ayunas (Código de estudio: AZBE102006) con el fin de demostrar alta variabilidad y así ampliar el margen de aceptación, ya que el resultado obtenido de la potencia para el parámetro Cmax y AUC del mencionado estudio, dio por debajo de los límites de aceptación (37.87% y 72.79% respectivamente).
- Aclarar y justificar los perfiles de las curvas de concentración-tiempo medios (lineales y semilogarítmicos) de los sujetos 1,2,4,8,11,14,19,21,23,35,40 del primer estudio (en ayunas) ya que no tienen un comportamiento tan similar cuando se compara el producto test con el de referencia.
- Aclarar y justificar el por qué no se usaron mujeres para el estudio in vivo tanto para ayunas como con alimento; ya que en el anexo técnico 1 de la resolución 1124 de 2016, ítem 7.2.4 Selección de los sujetos indica que, si el producto farmacéutico está destinado al uso en ambos sexos, el promotor debe incluir hombres y mujeres en el estudio.
- Reportar los valores puntos de tiempo) que estuvieron por debajo del límite de cuantificación (en ambos estudios, ayuno y con comida). Folio 1536-1549 y 6118-6131.

Acta No. 14 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



- Aclarar el por qué se presenta una inconsistencia en el certificado de análisis de la concentración de 70 mg ya que en la valoración de Dasatinib del folio 9534 se registra un valor de 107,1% y en el formato de presentación y evaluación de estudios de Biodisponibilidad (BD) Y Bioequivalencia (BE) y resultados del estudio (Folio 9525) diligenciaron 107,0%.
- Justificar y aclarar por qué se presenta una inconsistencia en la fecha de vencimiento del producto terminado Dasatinib 100 mg, ya que aparece diligenciado con fecha de octubre del 2022 en los folios 10,21,46; sin embargo, en el certificado de análisis (Folio 9505) se corroboró que es en noviembre del 2022.

In vitro (Para Dasatinib 70 mg y 50 mg):

- Allegar el parámetro de robustez en el informe de validación in vitro del centro certificado en la etapa analítica.
- Allegar todos los parámetros de validación in vitro (Especificidad- Interferencia del placebo, Linealidad e intervalo, Exactitud/Recuperación, Precisión –Repetibilidad y Precisión Intermedia-, Robustez, Efecto del filtro, Estabilidad de la solución muestra y solución estándar) para el medio pH de control de calidad.
- Allegar cromatogramas, espectros, reporte de espectrometría de masas, otros (20% del total) de la validación analítica para el medio pH de control de calidad.
- Allegar coeficiente de porcentaje de variación de los perfiles de disolución de las concentraciones de 100 mg, 70 mg y 50 mg a los pH 1.2, 4.5, 6.8 y de control de calidad.
- Toda vez que la validación fue realizada con las muestras a evaluar, allegar resultados de validaciones anteriores para el principio activo Dasatinib en las concentraciones de 100 mg, 70 mg y 50 mg a los pH 1.2, 4.5, 6.8 y de control de calidad.
- Justificar la alta variabilidad de los resultados obtenidos en la validación para el parámetro de Precisión intermedia para las concentraciones de 100 mg y 50 mg (Folios 11238-11239) a pH 6.8. Asimismo, allegar resultados que cumplan el criterio a pH 6.8 o una justificación donde se evidencie el mismo comportamiento para el producto test y referencia.
- Especificar el volumen de muestreo utilizado para los perfiles de disolución a pH 1.2, 4.5, 6.8 y de control de calidad.

Se recuerda que los estudios in vitro están condicionados a la aprobación del estudio in vivo.

Acta No. 14 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**3.1.7.28 ETERSA® 100 MG TABLETAS RECUBIERTAS
ETERSA® 70 MG TABLETAS RECUBIERTAS
ETERSA® 50 MG TABLETAS RECUBIERTAS**

Expediente : 20072874
Radicado : 20211121250
Fecha : 22/06/2021
Interesado : LABORATORIOS SYNTHESIS S.A.S
Fabricante : LABORATORIOS SYNTHESIS S.A.S.

Composición:

- Cada tableta recubierta contiene 103.69 mg de dasatinib monohidrato, equivalente a dasatinib base 100mg
- Cada tableta contiene Dasatinib monohidrato equivalente a dasatinib 70mg
- Cada tableta contiene Dasatinib monohidrato equivalente a dasatinib 50mg

Forma farmacéutica: tableta recubierta

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

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

In vivo (Dasatinib 100 mg):

- De acuerdo a los resultados allegados en el informe del estudio en ayunas (Código de estudio: AZBE102006), se evidencia que los parámetros farmacocinéticos principales no cumplen con el criterio de bioequivalencia, según lo establecido en el anexo técnico 1 de la resolución 1124 de 2016, ítem 7.7 Rangos de aceptación e ítem 7.9.3 Ingredientes farmacéuticos activos altamente variables. Por lo anterior, se solicita aclaración y justificación del no cumplimiento de la bioequivalencia del producto en el estudio.
- Explicar la razón por la cual no se utilizaron más participantes en el estudio en ayunas (Código de estudio: AZBE102006) con el fin de demostrar alta variabilidad y así ampliar el margen de aceptación, ya que el resultado obtenido de la potencia para el parámetro Cmax y AUC del mencionado estudio, dio por debajo de los límites de aceptación (37.87% y 72.79% respectivamente).
- Aclarar y justificar los perfiles de las curvas de concentración-tiempo medios (lineales y semilogarítmicos) de los sujetos 1,2,4,8,11,14,19,21,23,35,40 del

Acta No. 14 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



primer estudio (en ayunas) ya que no tienen un comportamiento tan similar cuando se compara el producto test con el de referencia.

- **Aclarar y justificar el por qué no se usaron mujeres para el estudio in vivo tanto para ayunas como con alimento; ya que en el anexo técnico 1 de la resolución 1124 de 2016, ítem 7.2.4 Selección de los sujetos indica que, si el producto farmacéutico está destinado al uso en ambos sexos, el promotor debe incluir hombres y mujeres en el estudio.**
- **Reportar los valores puntos de tiempo) que estuvieron por debajo del límite de cuantificación (en ambos estudios, ayuno y con comida). Folio 1536-1549 y 6118-6131.**
- **Aclarar el por qué se presenta una inconsistencia en el certificado de análisis de la concentración de 70 mg ya que en la valoración de Dasatinib del folio 9534 se registra un valor de 107,1% y en el formato de presentación y evaluación de estudios de Biodisponibilidad (BD) Y Bioequivalencia (BE) y resultados del estudio (Folio 9525) diligenciaron 107,0%.**
- **Justificar y aclarar por qué se presenta una inconsistencia en la fecha de vencimiento del producto terminado Dasatinib 100 mg, ya que aparece diligenciado con fecha de octubre del 2022 en los folios 10,21,46; sin embargo, en el certificado de análisis (Folio 9505) se corroboró que es en noviembre del 2022.**

In vitro (Para Dasatinib 70 mg y 50 mg):

- **Allegar el parámetro de robustez en el informe de validación in vitro del centro certificado en la etapa analítica.**
- **Allegar todos los parámetros de validación in vitro (Especificidad- Interferencia del placebo, Linealidad e intervalo, Exactitud/Recuperación, Precisión –Repetibilidad y Precisión Intermedia-, Robustez, Efecto del filtro, Estabilidad de la solución muestra y solución estándar) para el medio pH de control de calidad.**
- **Allegar cromatogramas, espectros, reporte de espectrometría de masas, otros (20% del total) de la validación analítica para el medio pH de control de calidad.**
- **Allegar coeficiente de porcentaje de variación de los perfiles de disolución de las concentraciones de 100 mg, 70 mg y 50 mg a los pH 1.2, 4.5, 6.8 y de control de calidad.**
- **Toda vez que la validación fue realizada con las muestras a evaluar, allegar resultados de validaciones anteriores para el principio activo Dasatinib en las concentraciones de 100 mg, 70 mg y 50 mg a los pH 1.2, 4.5, 6.8 y de control de calidad.**
- **Justificar la alta variabilidad de los resultados obtenidos en la validación para el parámetro de Precisión intermedia para las concentraciones de 100 mg y 50**

Acta No. 14 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



mg (Folios 11238-11239) a pH 6.8. Asimismo, allegar resultados que cumplan el criterio a pH 6.8 o una justificación donde se evidencie el mismo comportamiento para el producto test y referencia.

- Especificar el volumen de muestreo utilizado para los perfiles de disolución a pH 1.2, 4.5, 6.8 y de control de calidad.

Se recuerda que los estudios in vitro están condicionados a la aprobación del estudio in vivo.

3.1.9 Modificación de dosificación y posología

3.1.9.1 PENTASA® GRANULOS DE LIBERACION PROLONGADA 2G

Expediente : 20028520
Radicado : 20201164084
Fecha : 14/09/2020
Interesado : Laboratorios Biopas S.A.

Composición:

Cada sobre con gránulos de liberación prolongada contiene 2g de mesalazina.

Forma farmacéutica: Gránulos de liberación prolongada.

Indicaciones

Colitis ulcerativa y enfermedad de crohn

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto o a los salicilatos. Deterioro grave del hígado y/ o los riñones.

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

- Modificación de Dosificación / Grupo Etario
- Modificación de Contraindicaciones
- Modificación de Advertencias y precauciones
- Modificación de Fertilidad, Embarazo y Lactancia
- Modificación de Interacciones
- Modificación de Reacciones adversas
- Modificación de Sobredosificación
- Modificación de Propiedades farmacológicas

Acta No. 14 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



- Aprobación de Inserto v. 07.10.2019
- Aprobación de Información para prescribir v. 07.10.2019

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, con la siguiente información:

Nueva dosificación:

La dosis es individual y debe adaptarse a la gravedad de la enfermedad y la respuesta del paciente al tratamiento.

Niños:

Mesalazina no está recomendado para uso en niños menores de 5 años debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia. Aunque existe escasa experiencia y documentación limitada en ensayos clínicos controlados sobre el efecto en niños, la dosis recomendada es:

Tratamiento de la enfermedad activa:

Niños de 5 años en adelante: Determinar de forma individual, comenzando con 30-50 mg/kg de peso diarios en dosis divididas.

Dosis máxima: 75 mg/kg/día en dosis divididas. El total de la dosis no debe exceder los 4 g diarios (dosis máxima en adultos).

Tratamiento de mantenimiento:

Niños de 5 años en adelante: Dosis individual, comenzando con 15-30 mg/kg de peso diarios en dosis divididas. La dosis total no debe exceder los 2 g/día (dosis recomendada en adultos).

Se recomienda en general que la mitad de la dosis en adultos se administre a niños de peso corporal de hasta 40 Kg y la dosis normal en adultos para aquellos por encima de los 40 kg.

Método de administración:

Uso oral

Los gránulos de liberación prolongada no deben ser masticados.

Los gránulos de liberación prolongada deben vaciarse en la lengua y tragarse con

Acta No. 14 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



agua o jugo.

Nuevas contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la mesalazina, a los salicilatos o a alguno de los excipientes.

Insuficiencia hepática o renal severa

Nuevas advertencias y precauciones:

La mayoría de los pacientes que muestran hipersensibilidad a la sulfasalazina pueden usar mesalazina sin riesgo reacciones similares. Sin embargo, se recomienda que estos pacientes sean tratados con precaución (riesgo de alergia a los salicilatos). Si se producen reacciones de hipersensibilidad aguda, como convulsiones, dolor abdominal agudo, fiebre, dolor de cabeza severo o erupción, el tratamiento debe interrumpirse inmediatamente.

La mesalazina debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática. Los parámetros de la función hepática, como la ALT y la AST, deben controlarse y evaluarse de cerca antes y durante el tratamiento.

El medicamento no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia renal. La función renal debe controlarse regularmente (por ejemplo, al medir la creatinina sérica), especialmente al inicio del tratamiento. El estado de la orina (tiras reactivas para análisis de orina) debe revisarse antes y durante el tratamiento. La nefrotoxicidad inducida por mesalazina debe sospecharse en el desarrollo de insuficiencia renal durante el tratamiento.

Se han notificado casos de nefrolitiasis con el uso de mesalazina, incluidos cálculos con un contenido de mesalazina del 100%. Por tanto, se recomienda garantizar una ingesta suficiente de líquidos durante el tratamiento.

Debe tenerse precaución en pacientes con úlcera gástrica o duodenal.

Los pacientes con enfermedad pulmonar, especialmente asma, deben ser vigilados estrictamente durante el tratamiento.

Las reacciones de hipersensibilidad inducidas por mesalazina (mio y pericarditis) se han notificado en raras ocasiones. Muy raramente se han comunicado discrasias sanguíneas graves con mesalazina. Los análisis de sangre para los recuentos sanguíneos diferenciados deben realizarse antes y durante el tratamiento. El tratamiento debe suspenderse por sospecha o evidencia de tales reacciones adversas.

Acta No. 14 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Como guía, las pruebas de seguimiento se recomiendan 14 días después del inicio del tratamiento y luego otras dos o tres pruebas a intervalos de cuatro semanas. Si los hallazgos son normales, se deben realizar pruebas de seguimiento cada tres meses. Si se presentan síntomas adicionales, tales pruebas deben realizarse de inmediato.

Fertilidad, embarazo y lactancia.

Se debe tener precaución durante el uso en el embarazo y la lactancia, y el medicamento solo debe usarse en consulta con un médico después de una cuidadosa consideración de los pros y los contras. La enfermedad subyacente (enfermedad inflamatoria intestinal) en sí misma puede aumentar el riesgo de resultados no deseados del embarazo.

Embarazo

La mesalazina atraviesa la barrera placentaria y la concentración en el plasma del cordón umbilical es menor que en el plasma materno. El metabolito acetilmesalazina se encuentra en concentraciones similares en el plasma del cordón umbilical y en el plasma materno.

Los estudios orales en animales con mesalazina no indican efectos dañinos directos o indirectos sobre el embarazo, el desarrollo embrionario / fetal, el parto o el desarrollo postnatal.

No hay estudios adecuados y bien controlados con Pentasa en mujeres embarazadas. Los datos humanos publicados limitados sobre la mesalazina no muestran un aumento en la incidencia general de malformaciones congénitas. Algunos datos muestran una mayor incidencia de nacimiento prematuro, muerte fetal y bajo peso al nacer. Sin embargo, estos resultados no deseados del embarazo también pueden asociarse con la enfermedad inflamatoria intestinal activa.

Se han notificado trastornos sanguíneos (pancitopenia, leucopenia, trombocitopenia y anemia) en neonatos cuyas madres han sido tratadas con Pentasa.

Se notificó un caso único de insuficiencia renal en un recién nacido después de un uso prolongado de mesalazina en dosis altas (2 a 4 g por vía oral) durante el embarazo.

Lactancia

La mesalazina se excreta en la leche materna. La concentración de mesalazina en la leche materna es más baja que en el plasma de la madre, mientras que la concentración del metabolito acetilmesalazina es igual o mayor que la concentración. La experiencia con el uso de mesalazina en mujeres que amamantan es limitada. No

Acta No. 14 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



se han realizado estudios controlados con Pentasa durante la lactancia. Se han notificado reacciones de hipersensibilidad, como diarrea en lactantes, que no pueden excluirse. Si el niño tiene diarrea, debe interrumpirse la lactancia.

Fertilidad

Los estudios en animales con mesalazina no muestran efectos sobre la fertilidad.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

No se espera que el medicamento afecte la capacidad para conducir u operar maquinaria.

Nuevas interacciones:

Cuando se coadministra con otros medicamentos nefrotóxicos conocidos, la función renal debe controlarse con frecuencia.

En pacientes que reciben azatioprina, 6-mercaptopurina o tioguanina, el tratamiento concomitante con mesalazina puede aumentar el riesgo de discrasias sanguíneas. La terapia de combinación con Pentasa y azatioprina, 6-mercaptopurina o tioguanina ha demostrado en varios estudios una mayor incidencia de efectos mielosupresores y parece existir una interacción. Sin embargo, el mecanismo de interacción no se entiende completamente. Se recomienda un control regular de los glóbulos blancos y la dosis de tiopurinas debe ajustarse si es necesario. En caso de casos sospechosos o probados de tales reacciones adversas, el tratamiento debe interrumpirse.

Existe alguna posibilidad de que la mesalazina pueda reducir el efecto anticoagulante de la warfarina.

Nuevas reacciones adversas:

Los efectos secundarios más comunes observados en los estudios clínicos son diarrea, náuseas, dolor abdominal, dolor de cabeza, vómitos y erupción cutánea. En ocasiones se observan reacciones de hipersensibilidad y fiebre medicamentosa.

Frecuencia de reacciones adversas basada en estudios clínicos e informes de vigilancia posteriores a la comercialización:

Acta No. 14 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Sistema de Clasificación de órgano	Común ($\geq 1 / 100$ a $< 1/10$)	Raro ($\geq 1 / 10,000$ para $< 1/1000$)	Muy raro ($< 1/10,000$)	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático.			Número modificado de células sanguíneas (anemia, anemia aplásica, agranulocitosis, neutropenia, leucopenia (incluida la granulocitopenia), pancitopenia, trombocitopenia y eosinofilia (como parte de una reacción alérgica))	
Trastornos del sistema inmunológico			Reacciones de hipersensibilidad incluyendo reacción anafiláctica.	
Enfermedades neurológicas	Dolor de Cabeza	Mareo	Neuropatía periférica	
Enfermedades del corazón		Myo- * y pericarditis *		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos.			Reacciones alérgicas y fibróticas de los pulmones (incluyendo disnea, tos, broncoespasmo, alveolitis alérgica) Eosinofilia pulmonar Enfermedad	

Acta No. 14 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

			pulmonar intersticial Infiltración pulmonar Neumonitis	
Enfermedades Gastrointestinales	Diarrea Dolor abdominal Náusea Vómitos Flatulencia	Nivel de amilasa elevado Pancreatitis aguda *	Proctitis	
Enfermedades del hígado y trastornos hepatobiliares			Aumento de los niveles de transaminasas Aumento de los niveles de parámetros de colestasis (p. Ej., Fosfatasa alcalina, gamma glutamil transferasa y bilirrubina) Hepatotoxicidad (incluida la hepatitis *, hepatitis colestásica, cirrosis, insuficiencia hepática)	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo.	Erupción (incluyendo urticaria y erupción eritematosa)	Fotosensibilidad**	Alopecia reversible Dermatitis alérgica eritema multiforme	
Músculo, tejido conjuntivo y trastornos esqueléticos.			Mialgia Artralgia Síndrome similar al lupus eritematoso (lupus eritematoso sistémico)	
Trastornos renales y patológicos. tracto urinario			Deterioro de la función renal (incluyendo nefritis intersticial aguda y crónica *, síndrome nefrótico, insuficiencia renal) Orina decolorada	Cálculos renales ***
Trastornos del tracto genital y enfermedades de los senos			oligospermia (Reversible)	
Trastornos generales y alteraciones en el			Fiebre Medicamentosa	

Acta No. 14 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

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

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

www.invima.gov.co





lugar administración.				
--------------------------	--	--	--	--

* El mecanismo para estos efectos secundarios no se conoce, pero puede ser de naturaleza alérgica.

** Se han notificado reacciones más graves en pacientes con afecciones cutáneas preexistentes, como dermatitis atópica y dermatitis atópica.

*** Consulte la sección 4.4 para más información.

Varios de estos efectos secundarios también pueden ser parte de la enfermedad inflamatoria intestinal.

Notificación de sospechas de reacciones adversas.

La notificación de sospechas de reacciones adversas después de la aprobación del medicamento es importante. Permite monitorear continuamente la relación entre el beneficio y el riesgo del medicamento. Se recomienda a los profesionales de la salud que informen cualquier sospecha de reacción adversa.

Sobredosis:

Experiencia con animales: las dosis orales únicas de mesalazina de hasta 5 g / kg en cerdos o la inyección intravenosa única de 920 mg / kg de mesalazina en ratas no fueron letales.

Experiencia con humanos: hay una experiencia clínica limitada con la sobredosis de Pentasa, y esto no indica ninguna toxicidad renal o hepática. Como Pentasa es un aminosalicilato, pueden aparecer síntomas de toxicidad por salicilato. Los síntomas de sobredosis de salicilato están bien descritos en la literatura e incluyen desequilibrio ácido / base, hiperventilación, edema pulmonar, vómitos, deshidratación e hipoglucemia. Hay informes en los que los pacientes han tomado dosis diarias de 8 g durante un mes sin eventos no deseados.

Tratamiento:

No hay un antídoto específico. En caso de sobredosis, la función renal del paciente debe controlarse estrechamente y el paciente debe ser tratado con un tratamiento hospitalario sintomático y de apoyo.

Propiedades farmacológicas:

Propiedades farmacodinámicas.

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antiinflamatorios intestinales, código ATC: A07E C02

Mecanismo de acción y efectos farmacodinámicos.

La mesalazina es el principio activo de la sulfasalazina utilizada en el tratamiento de la colitis ulcerativa y la enfermedad de Crohn.

Acta No. 14 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



Se cree que el valor terapéutico de la mesalazina después de la administración oral y rectal se debe a los efectos locales en la mucosa intestinal inflamada más que a un efecto sistémico. La información disponible indica una correlación inversa entre la gravedad de la inflamación del colon en pacientes con colitis ulcerativa tratados con mesalazina y la concentración de mesalazina en la mucosa. En todos los pacientes con enfermedad intestinal inflamatoria, aumenta la migración de leucocitos, la producción anormal de citoquinas aumenta la producción de metabolitos del ácido araquidónico (especialmente leucotrieno B4) y aumenta la formación de radicales libres en el tejido inflamatorio intestinal. El mecanismo de acción de la mesalazina no se ha dilucidado completamente, pero probablemente están implicados mecanismos como la activación de la forma γ del receptor activado por el proliferador de peroxisoma (PPAR- γ) y la inhibición del factor nuclear kappa beta (NF- κ B) en la mucosa intestinal. La mesalazina tiene efectos farmacológicos in vitro e in vivo que inhiben la quimiotaxis de los leucocitos y reducen la producción de citoquinas, leucotrienos y radicales libres. No se sabe cuál de estos mecanismos, si los hay, desempeña un papel dominante en la eficacia clínica de la mesalazina.

Propiedades farmacocinéticas.

Características generales del principio activo.

Distribución y disponibilidad local.

La actividad terapéutica de la mesalazina dependerá muy probablemente del contacto directo del fármaco con el área inflamada de la mucosa intestinal.

Los gránulos de liberación prolongada de Pentasa consisten en microgránulos de mesalazina recubiertos con etilcelulosa. Después de la ingestión, los microgránulos alcanzan el duodeno dentro de una hora, independientemente de la ingesta de alimentos. La mesalazina se libera continuamente de los microgránulos recubiertos a lo largo del tracto gastrointestinal en todas las relaciones de pH en el intestino.

Absorción

Según la cantidad recuperada en orina en voluntarios sanos, la biodisponibilidad después de la administración oral se estima en aprox. 30%. La concentración plasmática máxima se observa 1-6 horas después de la administración. Los regímenes de dosificación una vez al día (4 g x 1) o dos veces al día (2 g x 2) proporcionan una exposición sistémica (AUC) comparable durante 24 horas e indican la liberación continua de mesalazina de la formulación durante el período de tratamiento.

Para la administración oral, el estado de equilibrio se alcanza después de cinco días

Acta No. 14 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



de tratamiento.

	Dosis única		Estado Estacionario	
	C _{max} (ng / ml)	AUC 0-24 (t · ng / ml)	C _{max} (ng / ml)	AUC 0-24 (t · ng / ml)
Mesalazina				
2g x 2	5103.51	36 456	6803.70	57 519
4 g x1	8561.36	35 657	9742.51	50 742

El peso molecular de la mesalazina es de 153.13 g / mol y el peso molecular de la acetil mesalazina es de 195.17 g / mol.

El tiempo de paso y la liberación de mesalazina después de la administración oral son independientes de la ingesta de alimentos concomitante, mientras que la exposición sistémica puede aumentar.

Distribución

La unión a proteínas en plasma es de aprox. 50% para mesalazina y aprox. 80% para acetil mesalazina.

Metabolismo

La mesalazina se metaboliza tanto pre-sistémicamente en la mucosa intestinal como sistémicamente en el hígado a N-acetil mesalazina (acetil mesalazina), principalmente por N-acetiltransferasa 1 (NAT-1).

La acetilación también se produce en cierta medida a través de bacterias intestinales. La acetilación parece ser independiente del fenotipo de acetilación del paciente. La relación de acetil mesalazina a mesalazina en plasma después de la administración oral diaria de 500 mg x 3 y 2 g x 3, respectivamente, varía de 3.5 a 1.3. Esto sugiere una acetilación dependiente de la dosis que puede saturarse.

Eliminación

Debido a la liberación continua de mesalazina en todo el tracto intestinal, la vida media de eliminación no se puede determinar después de la administración oral. Sin embargo, tan pronto como la formulación ya no esté presente en el tracto gastrointestinal, la eliminación seguirá a la vida media en plasma para la mesalazina no tratada por vía oral o intravenosa, que es aproximadamente el 30%. 40 minutos para la mesalazina y aprox. 70 minutos para el acetil mesalazina.

Características de los pacientes

Los cambios fisiopatológicos observados en la enfermedad intestinal inflamatoria activa, como la diarrea y el aumento de la acidez en el intestino, solo tienen efectos menores en el suministro de mesalazina a la mucosa intestinal después de la

Acta No. 14 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



administración oral. Se ha observado una excreción de orina del 20-25% de la dosis diaria en pacientes con aumento del pasaje intestinal. Del mismo modo, se ha observado un aumento similar en la excreción fecal.

En cuanto al Inserto v. 07.10.2019 e Información para prescribir v. 07.10.2019, el interesado deberá ajustarlos al presente concepto.

3.1.9.2 PENTASA® 1 G GRANULOS DE LIBERACION PROLONGADA

Expediente : 19982968
Radicado : 20201164097
Fecha : 14/09/2020
Interesado : LABORATORIOS BIOPAS S.A.

Composición:

Cada sobre con gránulos de liberación prolongada contiene 1g de mesalazina.

Forma farmacéutica: Gránulos de liberación prolongada.

Indicaciones

Colitis ulcerativa y enfermedad de crohn.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto o a los salicilatos. Deterioro grave del hígado y/ o los riñones.

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

- Modificación de Dosificación / Grupo Etario
- Modificación de Contraindicaciones
- Modificación de Advertencias y precauciones
- Modificación de Fertilidad, Embarazo y Lactancia
- Modificación de Interacciones
- Modificación de Reacciones adversas
- Modificación de Sobredosificación
- Modificación de Propiedades farmacológicas
- Aprobación de Inserto v. 07.10.2019
- Aprobación de Información para prescribir v. 07.10.2019

Acta No. 14 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, con la siguiente información:

Nueva dosificación:

La dosis es individual y debe adaptarse a la gravedad de la enfermedad y la respuesta del paciente al tratamiento.

Niños:

Mesalazina no está recomendado para uso en niños menores de 5 años debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia. Aunque existe escasa experiencia y documentación limitada en ensayos clínicos controlados sobre el efecto en niños, la dosis recomendada es:

Tratamiento de la enfermedad activa:

Niños de 5 años en adelante: Determinar de forma individual, comenzando con 30-50 mg/kg de peso diarios en dosis divididas.

Dosis máxima: 75 mg/kg/día en dosis divididas. El total de la dosis no debe exceder los 4 g diarios (dosis máxima en adultos).

Tratamiento de mantenimiento:

Niños de 5 años en adelante: Dosis individual, comenzando con 15-30 mg/kg de peso diarios en dosis divididas. La dosis total no debe exceder los 2 g/día (dosis recomendada en adultos).

Se recomienda en general que la mitad de la dosis en adultos se administre a niños de peso corporal de hasta 40 Kg y la dosis normal en adultos para aquellos por encima de los 40 kg.

Método de administración:

Uso oral

Los gránulos de liberación prolongada no deben ser masticados.

Los gránulos de liberación prolongada deben vaciarse en la lengua y tragarse con agua o jugo.

Nuevas contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la mesalazina, a los salicilatos o a alguno de los excipientes.

Acta No. 14 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



Insuficiencia hepática o renal severa

Nuevas advertencias y precauciones:

La mayoría de los pacientes que muestran hipersensibilidad a la sulfasalazina pueden usar mesalazina sin riesgo reacciones similares. Sin embargo, se recomienda que estos pacientes sean tratados con precaución (riesgo de alergia a los salicilatos). Si se producen reacciones de hipersensibilidad aguda, como convulsiones, dolor abdominal agudo, fiebre, dolor de cabeza severo o erupción, el tratamiento debe interrumpirse inmediatamente.

La mesalazina debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática. Los parámetros de la función hepática, como la ALT y la AST, deben controlarse y evaluarse de cerca antes y durante el tratamiento.

El medicamento no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia renal. La función renal debe controlarse regularmente (por ejemplo, al medir la creatinina sérica), especialmente al inicio del tratamiento. El estado de la orina (tiras reactivas para análisis de orina) debe revisarse antes y durante el tratamiento. La nefrotoxicidad inducida por mesalazina debe sospecharse en el desarrollo de insuficiencia renal durante el tratamiento.

Se han notificado casos de nefrolitiasis con el uso de mesalazina, incluidos cálculos con un contenido de mesalazina del 100%. Por tanto, se recomienda garantizar una ingesta suficiente de líquidos durante el tratamiento.

Debe tenerse precaución en pacientes con úlcera gástrica o duodenal.

Los pacientes con enfermedad pulmonar, especialmente asma, deben ser vigilados estrictamente durante el tratamiento.

Las reacciones de hipersensibilidad inducidas por mesalazina (mio y pericarditis) se han notificado en raras ocasiones. Muy raramente se han comunicado discrasias sanguíneas graves con mesalazina. Los análisis de sangre para los recuentos sanguíneos diferenciados deben realizarse antes y durante el tratamiento. El tratamiento debe suspenderse por sospecha o evidencia de tales reacciones adversas.

Como guía, las pruebas de seguimiento se recomiendan 14 días después del inicio del tratamiento y luego otras dos o tres pruebas a intervalos de cuatro semanas. Si los hallazgos son normales, se deben realizar pruebas de seguimiento cada tres

Acta No. 14 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



meses. Si se presentan síntomas adicionales, tales pruebas deben realizarse de inmediato.

Fertilidad, embarazo y lactancia.

Se debe tener precaución durante el uso en el embarazo y la lactancia, y el medicamento solo debe usarse en consulta con un médico después de una cuidadosa consideración de los pros y los contras. La enfermedad subyacente (enfermedad inflamatoria intestinal) en sí misma puede aumentar el riesgo de resultados no deseados del embarazo.

Embarazo

La mesalazina atraviesa la barrera placentaria y la concentración en el plasma del cordón umbilical es menor que en el plasma materno. El metabolito acetilmesalazina se encuentra en concentraciones similares en el plasma del cordón umbilical y en el plasma materno.

Los estudios orales en animales con mesalazina no indican efectos dañinos directos o indirectos sobre el embarazo, el desarrollo embrionario / fetal, el parto o el desarrollo postnatal.

No hay estudios adecuados y bien controlados con Pentasa en mujeres embarazadas. Los datos humanos publicados limitados sobre la mesalazina no muestran un aumento en la incidencia general de malformaciones congénitas. Algunos datos muestran una mayor incidencia de nacimiento prematuro, muerte fetal y bajo peso al nacer. Sin embargo, estos resultados no deseados del embarazo también pueden asociarse con la enfermedad inflamatoria intestinal activa.

Se han notificado trastornos sanguíneos (pancitopenia, leucopenia, trombocitopenia y anemia) en neonatos cuyas madres han sido tratadas con Pentasa.

Se notificó un caso único de insuficiencia renal en un recién nacido después de un uso prolongado de mesalazina en dosis altas (2 a 4 g por vía oral) durante el embarazo.

Lactancia

La mesalazina se excreta en la leche materna. La concentración de mesalazina en la leche materna es más baja que en el plasma de la madre, mientras que la concentración del metabolito acetilmesalazina es igual o mayor que la concentración. La experiencia con el uso de mesalazina en mujeres que amamantan es limitada. No se han realizado estudios controlados con Pentasa durante la lactancia. Se han

Acta No. 14 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



notificado reacciones de hipersensibilidad, como diarrea en lactantes, que no pueden excluirse. Si el niño tiene diarrea, debe interrumpirse la lactancia.

Fertilidad

Los estudios en animales con mesalazina no muestran efectos sobre la fertilidad.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

No se espera que el medicamento afecte la capacidad para conducir u operar maquinaria.

Nuevas interacciones:

Cuando se coadministra con otros medicamentos nefrotóxicos conocidos, la función renal debe controlarse con frecuencia.

En pacientes que reciben azatioprina, 6-mercaptopurina o tioguanina, el tratamiento concomitante con mesalazina puede aumentar el riesgo de discrasias sanguíneas. La terapia de combinación con Pentasa y azatioprina, 6-mercaptopurina o tioguanina ha demostrado en varios estudios una mayor incidencia de efectos mielosupresores y parece existir una interacción. Sin embargo, el mecanismo de interacción no se entiende completamente. Se recomienda un control regular de los glóbulos blancos y la dosis de tiopurinas debe ajustarse si es necesario. En caso de casos sospechosos o probados de tales reacciones adversas, el tratamiento debe interrumpirse.

Existe alguna posibilidad de que la mesalazina pueda reducir el efecto anticoagulante de la warfarina.

Nuevas reacciones adversas:

Los efectos secundarios más comunes observados en los estudios clínicos son diarrea, náuseas, dolor abdominal, dolor de cabeza, vómitos y erupción cutánea. En ocasiones se observan reacciones de hipersensibilidad y fiebre medicamentosa.

Frecuencia de reacciones adversas basada en estudios clínicos e informes de vigilancia posteriores a la comercialización:

Acta No. 14 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Sistema de Clasificación de órgano	Común ($\geq 1 / 100$ a $< 1/10$)	Raro ($\geq 1 / 10,000$ para $< 1/1000$)	Muy raro ($< 1/10,000$)	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático.			Número modificado de células sanguíneas (anemia, anemia aplásica, agranulocitosis, neutropenia, leucopenia (incluida la granulocitopenia), pancitopenia, trombocitopenia y eosinofilia (como parte de una reacción alérgica))	
Trastornos del sistema inmunológico			Reacciones de hipersensibilidad incluyendo reacción anafiláctica.	
Enfermedades neurológicas	Dolor de Cabeza	Mareo	Neuropatía periférica	
Enfermedades del corazón		Myo- * y pericarditis *		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos.			Reacciones alérgicas y fibroticas de los pulmones (incluyendo disnea, tos, broncoespasmo, alveolitis alérgica) Eosinofilia pulmonar Enfermedad	

Acta No. 14 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

			pulmonar intersticial Infiltración pulmonar Neumonitis	
Enfermedades Gastrointestinales	Diarrea Dolor abdominal Náusea Vómitos Flatulencia	Nivel de amilasa elevado Pancreatitis aguda *	Proctitis	
Enfermedades del hígado y trastornos hepatobiliares			Aumento de los niveles de transaminasas Aumento de los niveles de parámetros de colestasis (p. Ej., Fosfatasa alcalina, gamma glutamil transferasa y bilirrubina) Hepatotoxicidad (incluida la hepatitis *, hepatitis colestásica, cirrosis, insuficiencia hepática)	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo.	Erupción (incluyendo urticaria y erupción eritematosa)	Fotosensibilidad**	Alopecia reversible Dermatitis alérgica eritema multiforme	
Músculo, tejido conjuntivo y trastornos esqueléticos.			Mialgia Artralgia Síndrome similar al lupus eritematoso (lupus eritematoso sistémico)	
Trastornos renales y patológicos. tracto urinario			Deterioro de la función renal (incluyendo nefritis intersticial aguda y crónica *, síndrome nefrótico, insuficiencia renal) Orina decolorada	Cálculos renales ***
Trastornos del tracto genital y enfermedades de los senos			oligospermia (Reversible)	
Trastornos generales y alteraciones en el			Fiebre Medicamentosa	

Acta No. 14 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

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

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

www.invima.gov.co





lugar administración.				
--------------------------	--	--	--	--

* El mecanismo para estos efectos secundarios no se conoce, pero puede ser de naturaleza alérgica.

** Se han notificado reacciones más graves en pacientes con afecciones cutáneas preexistentes, como dermatitis atópica y dermatitis atópica.

*** Consulte la sección 4.4 para más información.

Varios de estos efectos secundarios también pueden ser parte de la enfermedad inflamatoria intestinal.

Notificación de sospechas de reacciones adversas.

La notificación de sospechas de reacciones adversas después de la aprobación del medicamento es importante. Permite monitorear continuamente la relación entre el beneficio y el riesgo del medicamento. Se recomienda a los profesionales de la salud que informen cualquier sospecha de reacción adversa.

Sobredosis:

Experiencia con animales: las dosis orales únicas de mesalazina de hasta 5 g / kg en cerdos o la inyección intravenosa única de 920 mg / kg de mesalazina en ratas no fueron letales.

Experiencia con humanos: hay una experiencia clínica limitada con la sobredosis de Pentasa, y esto no indica ninguna toxicidad renal o hepática. Como Pentasa es un aminosalicilato, pueden aparecer síntomas de toxicidad por salicilato. Los síntomas de sobredosis de salicilato están bien descritos en la literatura e incluyen desequilibrio ácido / base, hiperventilación, edema pulmonar, vómitos, deshidratación e hipoglucemia. Hay informes en los que los pacientes han tomado dosis diarias de 8 g durante un mes sin eventos no deseados.

Tratamiento:

No hay un antídoto específico. En caso de sobredosis, la función renal del paciente debe controlarse estrechamente y el paciente debe ser tratado con un tratamiento hospitalario sintomático y de apoyo.

Propiedades farmacológicas:

Propiedades farmacodinámicas.

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antiinflamatorios intestinales, código ATC: A07E C02

Mecanismo de acción y efectos farmacodinámicos.

La mesalazina es el principio activo de la sulfasalazina utilizada en el tratamiento de la colitis ulcerativa y la enfermedad de Crohn.

Acta No. 14 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



Se cree que el valor terapéutico de la mesalazina después de la administración oral y rectal se debe a los efectos locales en la mucosa intestinal inflamada más que a un efecto sistémico. La información disponible indica una correlación inversa entre la gravedad de la inflamación del colon en pacientes con colitis ulcerativa tratados con mesalazina y la concentración de mesalazina en la mucosa. En todos los pacientes con enfermedad intestinal inflamatoria, aumenta la migración de leucocitos, la producción anormal de citoquinas aumenta la producción de metabolitos del ácido araquidónico (especialmente leucotrieno B4) y aumenta la formación de radicales libres en el tejido inflamatorio intestinal. El mecanismo de acción de la mesalazina no se ha dilucidado completamente, pero probablemente están implicados mecanismos como la activación de la forma γ del receptor activado por el proliferador de peroxisoma (PPAR- γ) y la inhibición del factor nuclear kappa beta (NF- κ B) en la mucosa intestinal. La mesalazina tiene efectos farmacológicos in vitro e in vivo que inhiben la quimiotaxis de los leucocitos y reducen la producción de citoquinas, leucotrienos y radicales libres. No se sabe cuál de estos mecanismos, si los hay, desempeña un papel dominante en la eficacia clínica de la mesalazina.

Propiedades farmacocinéticas.

Características generales del principio activo.

Distribución y disponibilidad local.

La actividad terapéutica de la mesalazina dependerá muy probablemente del contacto directo del fármaco con el área inflamada de la mucosa intestinal.

Los gránulos de liberación prolongada de Pentasa consisten en microgránulos de mesalazina recubiertos con etilcelulosa. Después de la ingestión, los microgránulos alcanzan el duodeno dentro de una hora, independientemente de la ingesta de alimentos. La mesalazina se libera continuamente de los microgránulos recubiertos a lo largo del tracto gastrointestinal en todas las relaciones de pH en el intestino.

Absorción

Según la cantidad recuperada en orina en voluntarios sanos, la biodisponibilidad después de la administración oral se estima en aprox. 30%. La concentración plasmática máxima se observa 1-6 horas después de la administración. Los regímenes de dosificación una vez al día (4 g x 1) o dos veces al día (2 g x 2) proporcionan una exposición sistémica (AUC) comparable durante 24 horas e indican la liberación continua de mesalazina de la formulación durante el período de tratamiento.

Para la administración oral, el estado de equilibrio se alcanza después de cinco días

Acta No. 14 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



de tratamiento.

	Dosis única		Estado Estacionario	
	C _{max} (ng / ml)	AUC 0-24 (t · ng / ml)	C _{max} (ng / ml)	AUC 0-24 (t · ng / ml)
Mesalazina				
2g x 2	5103.51	36 456	6803.70	57 519
4 g x1	8561.36	35 657	9742.51	50 742

El peso molecular de la mesalazina es de 153.13 g / mol y el peso molecular de la acetil mesalazina es de 195.17 g / mol.

El tiempo de paso y la liberación de mesalazina después de la administración oral son independientes de la ingesta de alimentos concomitante, mientras que la exposición sistémica puede aumentar.

Distribución

La unión a proteínas en plasma es de aprox. 50% para mesalazina y aprox. 80% para acetil mesalazina.

Metabolismo

La mesalazina se metaboliza tanto pre-sistémicamente en la mucosa intestinal como sistémicamente en el hígado a N-acetil mesalazina (acetil mesalazina), principalmente por N-acetiltransferasa 1 (NAT-1).

La acetilación también se produce en cierta medida a través de bacterias intestinales. La acetilación parece ser independiente del fenotipo de acetilación del paciente. La relación de acetil mesalazina a mesalazina en plasma después de la administración oral diaria de 500 mg x 3 y 2 g x 3, respectivamente, varía de 3.5 a 1.3. Esto sugiere una acetilación dependiente de la dosis que puede saturarse.

Eliminación

Debido a la liberación continua de mesalazina en todo el tracto intestinal, la vida media de eliminación no se puede determinar después de la administración oral. Sin embargo, tan pronto como la formulación ya no esté presente en el tracto gastrointestinal, la eliminación seguirá a la vida media en plasma para la mesalazina no tratada por vía oral o intravenosa, que es aproximadamente el 30%. 40 minutos para la mesalazina y aprox. 70 minutos para el acetil mesalazina.

Características de los pacientes

Los cambios fisiopatológicos observados en la enfermedad intestinal inflamatoria activa, como la diarrea y el aumento de la acidez en el intestino, solo tienen efectos menores en el suministro de mesalazina a la mucosa intestinal después de la

Acta No. 14 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



administración oral. Se ha observado una excreción de orina del 20-25% de la dosis diaria en pacientes con aumento del pasaje intestinal. Del mismo modo, se ha observado un aumento similar en la excreción fecal.

En cuanto al Inserto v. 07.10.2019 e Información para prescribir v. 07.10.2019, el interesado deberá ajustarlos al presente concepto.

3.1.9.3 ALLEGRA® 30 mg/5mL SUSPENSION ORAL

Expediente: 20001705

Radicado: 20191179522 / 20201183421

Fecha: 07/10/2020

Interesado: Sanofi-Aventis de Colombia S.A. / Grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora

Composición:

Cada 100ml de solución oral contienen clorhidrato de fexofenadina equivalente a fenofenadina base 0.6g

Forma farmacéutica: solución oral

Indicaciones:

Antihistaminico. Acta 31 de 2007.

Indicado en el tratamiento de los síntomas asociados con la rinitis alérgica estacional en niños desde los 6 meses a 11 años. En el tratamiento de los síntomas asociados con la urticaria idiopática crónica en niños de 6 meses a 11 años. (acta 29 de 2009)

Contraindicaciones:

Pacientes con hipersensibilidad conocida a la fexofenadina o excipientes, embarazo y lactancia.

Solicitud: el Grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, evaluar la respuesta presentada por el interesado al requerimiento emitido mediante Auto No. 2020008753 referente a posología.

Así mismo, el interesado solicita modificación de advertencias y precauciones y modificación en la condición de venta del producto, como: Allegra 30mg/5mL Suspensión Oral, condición de venta: VENTA LIBRE (OTC).

Acta No. 14 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



CONCEPTO: Una vez revisada la documentación allegada por el interesado como respuesta al Auto No. 2020008753, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia:

Nuevas advertencias y precauciones:

No exceder la dosis recomendada.

Este producto contiene sacarosa

Si los síntomas persisten con el uso de este medicamento, suspéndase y consulte a su médico.

Relacionadas con excipientes

Sacarosa: Este medicamento contiene sacarosa. Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

Este producto contiene propilparabeno y butilparabeno, puede producir reacciones alérgicas y excepcionalmente broncoespasmo.

Propilenglicol: este medicamento contiene 125mg/5ml de Propilenglicol, se ha reportado para otros medicamentos que contienen propilenglicol que pueden causar acidosis láctica, hiperosmolalidad, hemólisis, depresión del SNC y puede ocurrir de ligera a moderada irritación de la piel. Por vía oral puede producir síntomas parecidos a los del alcohol, por lo que puede disminuir la capacidad de conducir o manejar maquinaria.

Este medicamento contiene xilitol, puede producir un efecto laxante suave.

Embarazo y lactancia

Este medicamento es para uso en niños de 6 meses a 11 años de edad. Sin embargo, la siguiente información debe tenerse en cuenta con respecto a la seguridad en la utilización de este medicamento.

Este medicamento debe administrarse durante el embarazo sólo si el beneficio potencial supera al riesgo potencial para el feto. Si usted descubre que está embarazada durante el tratamiento, consulte a su médico, ya que sólo él/ ella puede decidir si es necesario proseguir el tratamiento.

Este medicamento debe administrarse a mujeres lactantes sólo si el beneficio potencial supera al riesgo potencial para el lactante.

Como regla general, durante el embarazo o la lactancia, siempre debe pedir consejo a su médico o farmacéutico antes de tomar cualquier medicamento.

Adicionalmente, la solicitud de modificación en la condición de venta del producto de la referencia se ajusta al concepto emitido previamente mediante Acta No. 18 de

Acta No. 14 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



2017 numeral 3.11.1 SEMPB, quedando así: Allegra 30mg/5ml Suspensión Oral, condición de venta: VENTA LIBRE (OTC).

Finalmente, la Sala recomienda aprobar la información para prescribir y el inserto Fexofenadina CCDS v.5 (22 Nov 2006) Revisión: Septiembre de 2020, allegada mediante escrito No. 20201183421.

3.1.9.4 PROGRAF® XL CAPSULAS DE LIBERACION PROLONGADA DE 0.5 MG
PROGRAF® XL CAPSULAS DE LIBERACION PROLONGADA DE 1 MG
PROGRAF® XL CAPSULAS DE LIBERACION PROLONGADA DE 3 MG
PROGRAF® XL CAPSULAS DE LIBERACION PROLONGADA DE 5 MG

Expediente : 19983582 / 19983583 / 20035350 / 19983585
Radicado : 20201186943 / 20201187029 / 20201187054 / 20201187057
Fecha : 13/10/2020
Interesado : ASTELLAS FARMA COLOMBIA S.A.S.

Composición:

- Cada capsula de liberación prolongada contiene 0.5 mg de Tacrolimus.
- Cada capsula de liberación prolongada contiene 1mg de Tacrolimus.
- Cada capsula de liberación prolongada contiene 3mg de Tacrolimus.
- Cada capsula de liberación prolongada contiene 5mg de Tacrolimus.

Forma farmacéutica: Capsulas de Liberación Prolongada

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 precauciones o advertencias
- Modificación de Reacciones Adversas
- Modificación en Interacciones
- Inserto para el usuario e información para el prescriptor, Versión: 286455-PXL-COL

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

- **Dosificación**
- **Modificación de precauciones o advertencias**
- **Modificación de Reacciones Adversas**
- **Modificación en Interacciones**

Acta No. 14 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



DOSIFICACIÓN

Prograf XL es una formulación oral de tacrolimus de administración una vez al día. El tratamiento con Prograf XL requiere un control cuidadoso realizado por personal debidamente calificado y equipado. Solo un médico con experiencia previa en tratamiento inmunodepresor y en el tratamiento de pacientes trasplantados puede recetar este medicamento y modificar el tratamiento inmunodepresor.

Los cambios involuntarios, accidentales o no supervisados a formulaciones alternativas de tacrolimus resultan peligrosos y pueden provocar el rechazo del injerto o un aumento de la incidencia de reacciones adversas, incluida la inmunodepresión excesiva o subóptima, debido a diferencias clínicas importantes en la exposición sistémica al tacrolimus. Los pacientes deben recibir una única formulación de tacrolimus, con el esquema posológico diario correspondiente, y los cambios de formulación o de esquema posológico solo deben hacerse bajo la estrecha supervisión de un especialista en trasplantes. Tras el cambio a cualquier otra formulación deben determinarse las concentraciones sanguíneas del fármaco y debe ajustarse la dosis para garantizar que se mantenga la exposición sistémica al tacrolimus.

Esquema posológico

Las dosis iniciales recomendadas que figuran más adelante son meramente orientativas. Por lo general, Prograf XL se administra junto con otros inmunodepresores en el postoperatorio inmediato.

La dosificación de Prograf XL debe basarse principalmente en la evaluación clínica del rechazo y la tolerabilidad para cada paciente, con la ayuda del seguimiento de las concentraciones sanguíneas. Si hay signos clínicos evidentes de rechazo, debe contemplarse la conveniencia de cambiar el esquema inmunodepresor.

En los pacientes receptores de su primer trasplante renal o hepático, el ABC0-24 de tacrolimus alcanzado con Prograf XL en el día 1 fue un 30% y un 50% menor, respectivamente, que el alcanzado con las cápsulas de liberación inmediata (Prograf) en dosis equivalentes. En el día 4, la exposición sistémica (en términos de las concentraciones valle) que se alcanza en los pacientes con trasplante de hígado o riñón es similar con las dos formulaciones. Luego del trasplante, en las dos primeras semanas de tratamiento con Prograf XL se recomienda la supervisión minuciosa y frecuente de las concentraciones valle de tacrolimus, a fin de comprobar que se esté alcanzando una exposición farmacológica suficiente en el período postrasplante inmediato. Dado que el tacrolimus es un fármaco con una depuración lenta, es posible que demore algunos días alcanzar el estado estacionario luego de efectuar ajustes en el esquema posológico de Prograf XL.

Acta No. 14 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Puesto que para evitar el rechazo del injerto es necesario mantener la inmunodepresión, no es posible establecer límites en la duración del tratamiento oral.

Profilaxis del rechazo en el trasplante renal

El tratamiento con Prograf XL debe comenzar con dosis de 0.20 a 0.30 mg/kg/día administrados una vez al día, por la mañana. La administración debe iniciarse dentro de las 24 horas posteriores al término de la intervención quirúrgica.

Las dosis de Prograf XL suelen reducirse en el período postrasplante. En algunos casos se pueden retirar los inmunodepresores concomitantes y pasar a una monoterapia con Prograf XL.

Los cambios clínicos del paciente después del trasplante pueden afectar la farmacocinética de tacrolimus y requerir más ajustes de la dosis.

Profilaxis del rechazo en el trasplante hepático

El tratamiento con Prograf XL debe comenzar con dosis de 0.10 a 0.20 mg/kg/día administrados una vez al día, por la mañana. La administración debe iniciarse aproximadamente de 12 a 18 horas después del término de la intervención quirúrgica. Las dosis de Prograf XL suelen reducirse en el período postrasplante. En algunos casos se pueden retirar los inmunodepresores concomitantes y pasar a una monoterapia con Prograf XL. La mejoría clínica del paciente después del trasplante puede afectar la farmacocinética de tacrolimus y requerir más ajustes de la dosis.

Cambio a Prograf XL en los pacientes tratados con Prograf

En los pacientes alotrasplantados que estén en tratamiento de mantenimiento con Prograf cápsulas dos veces al día y deban pasar a tomar Prograf XL una vez al día, el cambio se hará en una relación 1:1 (mg:mg) de la dosis diaria total. Prograf XL debe administrarse por la mañana.

En pacientes estables a los que se cambió de Prograf cápsulas (dos veces al día) a Prograf XL (una vez al día) en una relación 1:1 (mg:mg) de la dosis diaria total, la exposición sistémica al tacrolimus (ABC₀₋₂₄) que se alcanzó con Prograf XL fue aproximadamente un 10% menor que la alcanzada con Prograf. La relación entre las concentraciones valle del tacrolimus (C₂₄) y la exposición sistémica (ABC₀₋₂₄) que se obtiene con Prograf XL es similar a la de Prograf. Antes de cambiar de Prograf cápsulas a Prograf XL, así como en las dos semanas posteriores al cambio, deben determinarse las concentraciones valle de tacrolimus. Después del cambio, deben supervisarse las concentraciones valle de tacrolimus y, si es necesario, debe ajustarse la dosis para mantener una exposición sistémica similar.

Cambio a una formulación alternativa:

Acta No. 14 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Puede iniciarse un tratamiento con tacrolimus en solución i.v. en pacientes sometidos a trasplante que no puedan tomar tacrolimus por vía oral. La solución i.v. de tacrolimus deberá suspenderse y sustituirse por tacrolimus oral en cuanto el tratamiento por vía oral sea tolerable.

Cambio de cápsulas de liberación inmediata (Prograf) a cápsulas de liberación prolongada (Prograf XL)

Al cambiar a una formulación alternativa, los pacientes que reciben cápsulas de liberación inmediata dos veces al día y que requieran sustituir la administración por cápsulas de liberación prolongada una vez al día deberán recibir la misma cantidad total de miligramos al día (1 mg:1 mg).

Cambio de ciclosporina a tacrolimus

Debe tenerse precaución al cambiar a los pacientes de un tratamiento basado en la ciclosporina a otro basado en el tacrolimus. No se recomienda la administración conjunta de ciclosporina y tacrolimus. Antes de comenzar el tratamiento con Prograf XL deben evaluarse las concentraciones sanguíneas de ciclosporina y la situación clínica del paciente. El tratamiento deberá aplazarse si las concentraciones sanguíneas de ciclosporina son elevadas. En la práctica, el tratamiento con tacrolimus se ha iniciado de 12 a 24 horas después de la suspensión de la ciclosporina. Después del cambio se deberán seguir vigilando las concentraciones sanguíneas de ciclosporina, ya que la depuración de esta podría verse afectada.

Tratamiento del rechazo del aloinjerto

Para tratar los episodios de rechazo se han utilizado dosis elevadas de tacrolimus, tratamiento suplementario con corticosteroides y ciclos cortos de anticuerpos mono o policlonales. Si se observan signos de toxicidad (por ejemplo, reacciones adversas graves), quizá deba reducirse la dosis de Prograf XL.

Tratamiento del rechazo del aloinjerto después de un trasplante renal o hepático

Cuando se cambie de un esquema con otros inmunodepresores a un esquema con Prograf XL una vez al día, el tratamiento debe comenzar con las dosis orales iniciales respectivas recomendadas para la profilaxis del rechazo del trasplante renal y hepático.

Tratamiento del rechazo del aloinjerto después de un trasplante cardíaco

En los pacientes adultos que pasen a un esquema de Prograf XL, deberá comenzarse con una dosis oral de 0.15 mg/kg/día administrados una vez al día por la mañana.

Determinación de las concentraciones sanguíneas

Acta No. 14 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



La dosificación debe basarse principalmente en la evaluación clínica del rechazo y la tolerabilidad para cada paciente, con la ayuda de la supervisión de las concentraciones valle de tacrolimus en sangre.

Se cuenta con varios inmunoanálisis con los que determinar la concentración del tacrolimus en sangre a fin de optimizar la dosificación. A la hora de contrastar los valores individuales obtenidos en la práctica clínica frente a las concentraciones citadas en los datos publicados debe procederse con cautela y teniendo en cuenta los métodos de análisis utilizados. En la práctica clínica actual, las concentraciones sanguíneas se determinan con métodos de inmunoanálisis. La relación entre las concentraciones valle del tacrolimus (C24) y la exposición sistémica (ABC0-24) que se obtiene con ambas formulaciones (Prograf XL y Prograf) es similar.

Durante el período postrasplante deben vigilarse las concentraciones sanguíneas valle del tacrolimus. Estas concentraciones deben determinarse aproximadamente 24 horas después de la administración de Prograf XL, justo antes de la siguiente administración. Se recomienda la determinación frecuente de la concentración valle en las dos semanas posteriores al trasplante, y después un seguimiento periódico durante el tratamiento de mantenimiento. También deben vigilarse estrechamente las concentraciones sanguíneas valle de tacrolimus después del paso de un tratamiento con Prograf a uno con Prograf XL y después de ajustes de dosis, cambios en el tratamiento inmunodepresor o coadministración de sustancias que puedan alterar las concentraciones sanguíneas del tacrolimus. La frecuencia de los análisis de las concentraciones sanguíneas se adaptará a las necesidades clínicas. Dado que el tacrolimus es un fármaco con una depuración lenta, es posible que demore algunos días alcanzar el estado estacionario buscado cada vez que se hagan ajustes en el esquema posológico de Prograf XL.

Los datos de los estudios clínicos indican que es posible tratar de manera exitosa a la mayoría de los pacientes si las concentraciones sanguíneas valle de tacrolimus se mantienen por debajo de 20 ng/ml. A la hora de interpretar las concentraciones sanguíneas, debe tenerse en cuenta el estado clínico del paciente. En la práctica clínica, durante el postoperatorio temprano las concentraciones valle en sangre suelen oscilar entre 5 y 20 ng/ml en los pacientes de trasplante hepático y entre 10 y 20 ng/ml en los pacientes de trasplante renal y cardíaco. A lo largo del tratamiento de mantenimiento posterior, las concentraciones sanguíneas suelen oscilar entre 5 y 15 ng/ml en los receptores de trasplante hepático, renal y cardíaco.

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática

Acta No. 14 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



En los pacientes con insuficiencia hepática grave puede ser necesario reducir la dosis para mantener las concentraciones sanguíneas valle del tacrolimus dentro de los límites recomendados.

Insuficiencia renal

El funcionamiento renal no afecta la farmacocinética del tacrolimus, y por lo tanto no es necesario ajustar la dosis. Sin embargo, debido al potencial nefrotóxico del tacrolimus, se recomienda una vigilancia estrecha del funcionamiento renal mediante determinaciones seriadas de la concentración de creatinina sérica, el cálculo de la depuración de la creatinina y la supervisión de la diuresis.

Raza

En comparación con los pacientes de raza blanca, los pacientes de raza negra pueden necesitar dosis más altas de tacrolimus para alcanzar concentraciones valle similares.

Sexo

No hay datos sugestivos de que los hombres y las mujeres requieran dosis diferentes para alcanzar concentraciones valle similares.

Pacientes de edad avanzada

Por el momento no hay datos que indiquen la necesidad de efectuar ajustes de la dosis en los pacientes de edad avanzada.

Pacientes pediátricos

No se ha confirmado aún la seguridad ni la eficacia de Prograf XL en niños menores de 18 años.

Se cuenta con algunos datos, pero no se pueden formular recomendaciones posológicas.

NUEVAS PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

Errores de medicación

Se han producido errores de medicación consistentes en cambios involuntarios, accidentales o no supervisados entre las formulaciones de tacrolimus de liberación inmediata y de liberación prolongada que han provocado reacciones adversas graves (incluso el rechazo del injerto) y otras reacciones adversas posiblemente derivadas

Acta No. 14 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



de una exposición excesiva o subóptima al tacrolimus. Los pacientes deben recibir una única formulación de tacrolimus, con el esquema posológico diario correspondiente, y los cambios de formulación o de esquema solo deben hacerse bajo la estrecha supervisión de un especialista en trasplantes.

Dada la escasez de los datos de seguridad y/o eficacia disponibles, no está recomendado el uso de Prograf XL en niños menores de 18 años.

Aún no se dispone de datos clínicos sobre el uso de la formulación de liberación prolongada Prograf XL en el tratamiento del rechazo de aloinjertos resistente al tratamiento con otros inmunodepresores en pacientes adultos.

Aún no se dispone de datos clínicos sobre el uso de Prograf XL en la profilaxis del rechazo del trasplante en adultos receptores de un aloinjerto cardíaco.

Durante el período postrasplante inmediato, se deben vigilar en forma rutinaria los siguientes parámetros: presión arterial, ECG, estado neurológico y visual, glucemia en ayunas, electrolitos (sobre todo el potasio), pruebas de funcionamiento hepático y renal, parámetros hemáticos y de coagulación y valores de proteínas plasmáticas.

Si se observan cambios de interés clínico, debe considerarse la conveniencia de ajustar el esquema inmunodepresor.

Uso con inhibidores e inductores de la CYP3A4

Cuando se coadministre tacrolimus con fármacos capaces de causar interacciones, en especial con inhibidores potentes de la CYP3A4 (p. ej., telaprevir, boceprevir, ritonavir, ketoconazol, voriconazol, itraconazol, telitromicina o claritromicina) o inductores de la CYP3A4 (p. ej., rifampicina o rifabutina), deben vigilarse las concentraciones sanguíneas del tacrolimus para ajustar su dosis si corresponde a fin de mantener una exposición similar al tacrolimus. Es altamente recomendada la monitorización temprana y continua de los niveles sanguíneos de tacrolimus durante los primeros días de la coadministración, así como la monitorización de la función renal, la prolongación del intervalo QT con ECG y otros efectos secundarios cuando se coadministra con inhibidores del CYP3A4.

Los pacientes tratados con Prograf XL deben abstenerse de consumir productos de fitoterapia que contengan hipérico (hierba de San Juan, *Hypericum perforatum*) u otros productos de fitoterapia, debido a la posibilidad de que se produzcan interacciones que den lugar a una disminución de las concentraciones sanguíneas del tacrolimus y de su efecto clínico, o a un aumento de dichas concentraciones y del riesgo de toxicidad por tacrolimus.

Uso en pacientes que reciben ciclosporina

Acta No. 14 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Debe evitarse la coadministración de ciclosporina y tacrolimus y debe tenerse precaución cuando se administre tacrolimus a pacientes que hayan estado tomando ciclosporina.

Hiperpotasemia

Se han informado casos de hiperpotasemia con el uso de tacrolimus. Deben vigilarse las concentraciones séricas de potasio y debe evitarse el uso simultáneo de diuréticos ahorradores de potasio y el consumo abundante de potasio.

Nefrotoxicidad

El tacrolimus puede ocasionar disfunción renal en pacientes que han recibido transplante debido a su efecto vasoconstrictor en los vasos sanguíneos renales. La disfunción renal aguda, que suele ser reversible, puede causar concentraciones altas de creatinina sérica, hiperpotasemia, disminución de la secreción de urea e hiperuricemia. Los pacientes con disfunción renal deben vigilarse atentamente, ya que puede ser necesario disminuir la dosis o suspender transitoriamente la administración de tacrolimus. Cuando la disfunción renal aguda no se controla eficazmente puede volverse disfunción renal crónica, caracterizada por una disfunción renal progresiva, aumento de la urea en la sangre y proteinuria.

La coadministración del tacrolimus con ciertos fármacos de efectos nefrotóxicos o neurotóxicos conocidos puede aumentar el riesgo de aparición de tales efectos.

Vacunas

Los inmunodepresores pueden afectar la reacción a las vacunas. Durante el tratamiento con tacrolimus, la vacunación podría ser menos eficaz. Se debe evitar el uso de vacunas de organismos vivos atenuados.

Trastornos gastrointestinales

Se han comunicado casos de perforación gastrointestinal en pacientes tratados con tacrolimus.

Debido a que la perforación gastrointestinal es un evento médico importante capaz de provocar una situación grave o potencialmente mortal, una vez que aparezcan síntomas o signos sospechosos debe contemplarse la instauración inmediata de los tratamientos pertinentes.

Las concentraciones sanguíneas del tacrolimus pueden cambiar significativamente durante los episodios de diarrea, por lo cual se recomienda una mayor vigilancia de las concentraciones de tacrolimus durante tales episodios.

Acta No. 14 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Trastornos cardíacos

En pacientes tratados con Prograf se han observado casos poco frecuentes de hipertrofia ventricular o de hipertrofia septal (notificados como miocardiopatías) que podrían aparecer también con Prograf XL. En su mayoría se trató de casos reversibles que se produjeron con concentraciones sanguíneas valle de tacrolimus muy superiores a las concentraciones máximas recomendadas. Se ha observado que la preexistencia de cardiopatías, el uso de corticosteroides, la hipertensión arterial, la disfunción renal o hepática, las infecciones, la sobrecarga de líquidos y el edema son factores que aumentan el riesgo de aparición de estos trastornos clínicos. Por lo tanto, los pacientes de alto riesgo sometidos a una inmunodepresión importante deben ser supervisados con técnicas como la ecocardiografía o el ECG antes y después del trasplante (por ejemplo, primero a los 3 meses y después a los 9-12 meses). En caso de observarse anomalías, debe contemplarse la conveniencia de reducir la dosis de Prograf XL o de cambiar el tratamiento a otro inmunodepresor.

El tacrolimus puede prolongar el intervalo QT y causar taquicardia ventricular helicoidal (*Torsades de Pointes*). Debe tenerse precaución en los pacientes que presenten factores de riesgo de prolongación del intervalo QT, como por ejemplo aquellos con antecedentes personales o familiares de prolongación del intervalo QT, insuficiencia cardíaca congestiva, bradiarritmias y desequilibrios electrolíticos. También debe tenerse precaución en los pacientes con diagnóstico o sospecha de síndrome congénito de QT prolongado o de prolongación adquirida del QT, así como en los pacientes que estén recibiendo tratamientos concomitantes conocidos por prolongar el intervalo QT, por inducir desequilibrios electrolíticos o por aumentar la exposición al tacrolimus.

Trastornos linfoproliferativos y neoplasias malignas

En pacientes tratados con tacrolimus se ha descrito la aparición de trastornos linfoproliferativos asociados al virus de Epstein-Barr (EBV). La coadministración de ciertos inmunodepresores, como por ejemplo los anticuerpos antilinfocíticos (tales como el basiliximab o el daclizumab), aumenta el riesgo de aparición de trastornos linfoproliferativos asociados al EBV. Se ha descrito que los pacientes que no presentan el antígeno de la cápside viral (VCA) del EBV corren más riesgo de desarrollar trastornos linfoproliferativos, por lo que en este grupo de pacientes debe determinarse la presencia o ausencia del VCA del EBV antes de iniciar el tratamiento con Prograf XL. Se recomienda una vigilancia estrecha mediante la reacción en cadena de la polimerasa (RCP) para el EBV durante el tratamiento. La positividad al EBV por RCP puede persistir por varios meses y no es, por sí misma, indicativa de la existencia de un linfoma o un trastorno linfoproliferativo.

Acta No. 14 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Como sucede con otros inmunodepresores potentes, se desconoce cuál es el riesgo de aparición de neoplasias malignas secundarias.

Como sucede con otros inmunodepresores, debido al riesgo de aparición de cambios cutáneos malignos, debe restringirse la exposición a la luz solar y a la luz ultravioleta mediante el uso de ropa protectora y de protectores solares con un factor de protección elevado.

Infecciones

Los pacientes tratados con inmunodepresores, entre ellos Prograf XL, corren más riesgo de contraer infecciones oportunistas (bacterianas, fúngicas, virales y protozoarias), entre las cuales

figuran la nefropatía asociada al virus BK y la leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) asociada al virus JC. Estas infecciones se deben a menudo a un elevado grado total de inmunodepresión y pueden provocar problemas médicos graves o mortales que los médicos deben tener en cuenta al efectuar el diagnóstico diferencial en los pacientes inmunodeprimidos que presenten deterioro del funcionamiento renal o síntomas neurológicos.

Neurotoxicidad

En pacientes tratados con tacrolimus se han descrito casos de aparición del síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR). Si un paciente tratado con tacrolimus presenta síntomas indicadores de SEPR (p. ej., dolor de cabeza, alteración del estado mental, convulsiones o alteraciones visuales), deberá hacerse un estudio radiológico (p. ej., una resonancia magnética).

Si se diagnostica el SEPR, se aconseja instaurar medidas suficientes de control de la presión arterial y de las convulsiones, así como suspender de inmediato la administración sistémica de tacrolimus. La mayoría de los pacientes se recupera por completo una vez tomadas las medidas pertinentes.

Trastornos oculares:

Se han notificado trastornos oculares, en ocasiones con progresión a pérdida de la visión, en pacientes tratados con tacrolimus. En algunos casos se ha notificado su resolución al cambiar a otro tratamiento inmunosupresor. Se debe advertir a los pacientes que comuniquen la aparición de cambios de agudeza visual, cambios en la visión de los colores, visión borrosa o defectos del campo visual; en todos estos casos se recomienda una evaluación inmediata, con derivación al oftalmólogo si procede.

Acta No. 14 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Eritroblastopenia

En pacientes tratados con tacrolimus se han notificado casos de eritroblastopenia. Todos los pacientes presentaban factores de riesgo para ella, como por ejemplo infección por el parvovirus B19, enfermedades subyacentes o tratamiento concomitante con medicamentos asociados a la eritroblastopenia.

Poblaciones especiales

La experiencia en pacientes de raza diferente a la blanca y en pacientes con riesgo inmunitario elevado (p. ej., pacientes retrasplantados o con alto porcentaje de anticuerpos anti-HLA) es escasa.

En los pacientes con insuficiencia hepática grave puede ser necesario reducir la dosis.

Excipientes

Prograf XL cápsulas contiene lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, insuficiencia de lactasa de los lapones o malabsorción de glucosagalactosa no deben tomar este medicamento. La tinta que se emplea para las leyendas marcadas en las cápsulas de Prograf XL contiene lecitina de soya. En los pacientes hipersensibles al maní o a la soya, el riesgo y la gravedad de tal hipersensibilidad deberán sopesarse frente al beneficio que conlleve el uso de Prograf XL.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Los datos obtenidos en seres humanos indican que el tacrolimus atraviesa la placenta y los niños por nacer que están expuestos al tacrolimus en el útero pueden estar en riesgo de nacer prematuramente, presentar defectos congénitos, tener un bajo peso al nacer y tener sufrimiento fetal. El uso de tacrolimus durante el embarazo se ha asociado a partos prematuros, hiperpotasemia neonatal y disfunción renal. Sin embargo, se han descrito casos de aborto espontáneo.

El tacrolimus puede aumentar la hiperglucemia en las embarazadas que padecen diabetes (incluida la diabetes gestacional). Debe vigilarse con regularidad la glucemia de la madre. El tacrolimus puede empeorar la hipertensión en las embarazadas y aumentar la preeclampsia. Debe vigilarse y regularse la presión arterial. Las mujeres y los hombres capaces de tener hijos deben pensar en la posibilidad de usar anticonceptivos adecuados antes de comenzar el tratamiento con tacrolimus.

Acta No. 14 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



El tratamiento con tacrolimus de mujeres embarazadas debe considerarse cuando no haya opciones más seguras y los beneficios previstos justifiquen el posible riesgo que conlleva para el feto. En caso de exposición en el útero, se recomienda vigilar al recién nacido para descartar posibles eventos adversos derivados del tacrolimus (sobre todo los de tipo renal). Existe riesgo de parto prematuro (< 37 semanas), que se observó con una incidencia de 66 de 123 nacimientos, es decir, 53.7% (aunque los datos indican que la mayoría de los recién nacidos tenían un peso normal para su edad gestacional), y de hiperpotasemia en el recién nacido (que se observó con una incidencia de 8 de 111 recién nacidos, es decir 7.2%) y que se normaliza de forma espontánea.

En ratas y conejos, el tacrolimus causó toxicidad embriofetal en dosis que dieron lugar a toxicidad en las madres.

Lactancia

Según los informes, el tacrolimus se excreta en la leche materna humana. No se han evaluado los efectos del tacrolimus en los lactantes ni en la producción de leche. Como no es posible descartar efectos perjudiciales para el recién nacido, las mujeres que estén tomando Prograf XL no deben amamantar durante el tratamiento.

Fertilidad

Se ha observado en ratas un efecto negativo del tacrolimus sobre la fertilidad de los machos en forma de reducción de las cifras y la movilidad de los espermatozoides.

Efectos sobre la capacidad para manejar y utilizar máquinas

El tacrolimus puede causar trastornos visuales y neurológicos, y estos efectos pueden potenciarse si se ingiere con alcohol.

No se han hecho estudios de los efectos del tacrolimus (Prograf XL) sobre la capacidad para manejar y utilizar máquinas.

NUEVAS REACCIONES ADVERSAS

El perfil de reacciones adversas de los inmunodepresores suele ser difícil de precisar debido a la enfermedad subyacente y al uso conjunto de muchos medicamentos.

Las reacciones adversas comunicadas con más frecuencia (aparecidas en > 10% de los pacientes) son temblor, insuficiencia renal, estados hiperglucémicos, diabetes mellitus, hiperpotasemia, infecciones, hipertensión arterial e insomnio.

Acta No. 14 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



La frecuencia de las reacciones adversas se define de la siguiente manera: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes (de $\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras (de $\geq 1/10,000$ a $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10,000$), frecuencia desconocida (no puede calcularse con los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan por orden de mayor a menor gravedad.

Infecciones e infestaciones

Como es bien conocido para otros inmunodepresores potentes, los pacientes tratados con tacrolimus suelen correr mayor riesgo de infecciones (virales, bacterianas, fúngicas o protozoarias). El curso de las infecciones preexistentes puede empeorar, y pueden presentarse infecciones tanto generalizadas como locales.

En pacientes tratados con inmunodepresores, entre ellos Prograf XL, se han descrito casos de nefropatía asociada al virus BK y de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) asociada al virus JC.

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas

Los pacientes tratados con inmunodepresores tienen mayor riesgo de contraer cáncer. En asociación con el tratamiento con tacrolimus se han comunicado neoplasias benignas y malignas, como por ejemplo trastornos linfoproliferativos asociados al EBV y cáncer de piel.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Frecuentes: anemia, trombocitopenia, leucocitopenia, análisis de glóbulos rojos anormal, leucocitosis

Poco frecuentes: coagulopatías, pancitopenia, neutropenia, análisis de coagulación y hemorragia anormales

Raras: púrpura trombocitopénica trombótica, hipoprotrombinemia

Desconocida: eritroblastopenia, agranulocitosis, anemia hemolítica, neutropenia febril

Trastornos del sistema inmunitario

En pacientes tratados con tacrolimus se han observado reacciones alérgicas y anafilactoides.

Acta No. 14 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Trastornos endocrinos

Raras: hirsutismo

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Muy frecuentes: diabetes mellitus, estados hiperglucémicos, hiperpotasemia

Frecuentes: acidosis metabólica, otras anomalías electrolíticas, hiponatremia, sobrecarga de líquidos, hiperuricemia, hipomagnesemia, hipopotasemia, hipocalcemia, disminución del apetito, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipofosfatemia

Poco frecuentes: deshidratación, hipoglucemia, hipoproteinemia, hiperfosfatemia

Trastornos psiquiátricos

Muy frecuentes: insomnio

Frecuentes: confusión y desorientación, depresión, síntomas de ansiedad, alucinaciones, trastornos mentales, ánimo deprimido, trastornos y alteraciones del estado de ánimo, pesadillas

Poco frecuentes: trastorno psicótico

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: cefalea, temblor

Frecuentes: trastornos del sistema nervioso, convulsiones, alteraciones de la consciencia, neuropatías periféricas, mareo, parestesias y disestesias, dificultad para la escritura

Poco frecuentes: encefalopatía, hemorragias del sistema nervioso central y accidentes cerebrovasculares, coma, alteraciones del habla y del lenguaje, parálisis y paresia, amnesia

Raras: hipertonía

Muy raras: miastenia

Desconocida: síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR)

Trastornos oculares

Frecuentes: trastornos oculares, visión borrosa, fotofobia

Poco frecuentes: cataratas

Acta No. 14 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Raras: ceguera

Desconocida: neuropatía óptica

Trastornos del oído y del laberinto

Frecuentes: acúfenos

Poco frecuentes: hipoacusia

Raras: sordera neurosensorial

Muy raras: deficiencia auditiva

Trastornos cardíacos

Frecuentes: trastornos isquémicos de las arterias coronarias, taquicardia

Poco frecuentes: insuficiencia cardíaca, arritmias ventriculares y paro cardíaco, arritmias supraventriculares, miocardiopatías, hipertrofia ventricular, palpitaciones

Raras: derrame pericárdico

Muy raras: taquicardia ventricular helicoidal (*Torsades de Pointes*)

Trastornos vasculares

Muy frecuentes: hipertensión

Frecuentes: eventos tromboembólicos e isquémicos, trastornos vasculares hipotensores, hemorragias, vasculopatías periféricas

Poco frecuentes: trombosis venosa profunda en extremidades, shock, infarto

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuentes: alteraciones del parénquima pulmonar, disnea, derrame pleural, tos, faringitis, congestión e inflamación nasal

Poco frecuentes: insuficiencia respiratoria, trastornos del aparato respiratorio, asma

Raras: síndrome de dificultad respiratoria aguda

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: diarrea, náuseas

Frecuentes: signos y síntomas gastrointestinales, vómitos, dolores gastrointestinales y abdominales, trastornos inflamatorios gastrointestinales,

Acta No. 14 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



hemorragias gastrointestinales, perforación y úlcera gastrointestinal, ascitis, estomatitis y úlceras, estreñimiento, signos y síntomas dispépticos, flatulencia, hinchazón y distensión abdominal, heces blandas

Poco frecuentes: pancreatitis aguda y crónica, íleo paralítico, enfermedad por reflujo gastroesofágico, alteración del vaciamiento gástrico

Raras: pseudoquiste pancreático, subíleo

Trastornos hepatobiliares

Frecuentes: trastornos de las vías biliares, daño hepatocelular y hepatitis, colestasis e ictericia

Raras: enfermedad hepática venooclusiva, trombosis de la arteria hepática

Muy raras: insuficiencia hepática

Trastornos de la piel y del tejido celular subcutáneo

Frecuentes: erupción, prurito, alopecia, acné, diaforesis

Poco frecuentes: dermatitis, fotosensibilidad

Raras: necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell)

Muy raras: síndrome de Stevens-Johnson

Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo

Frecuentes: artralgia, lumbalgia, espasmos musculares, dolor en las extremidades*

Poco frecuentes: artropatías

Raras: disminución de la movilidad

Trastornos renales y urinarios

Muy frecuentes: disfunción renal

Frecuentes: insuficiencia renal, insuficiencia renal aguda, nefropatía tóxica, necrosis tubular renal, alteraciones urinarias, oliguria, síntomas vesicouretrales

Poco frecuentes: síndrome urémico hemolítico, anuria

Muy raras: nefropatía, cistitis hemorrágica

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Acta No. 14 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Poco frecuentes: dismenorrea y hemorragia uterina

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes: alteraciones febriles, dolor y malestar, estados asténicos, edema, alteración de la percepción de la temperatura corporal

Poco frecuentes: afección seudogripal, nerviosismo, sensación de anomalía, insuficiencia multiorgánica, sensación de opresión en el pecho, intolerancia a la temperatura

Raras: caída, úlcera, tensión torácica, sed

Muy raras: aumento del tejido adiposo

Exploraciones complementarias

Muy frecuentes: pruebas de funcionamiento hepático anormales

Frecuentes: aumento de la fosfatasa alcalina sanguínea, aumento de peso

Poco frecuentes: aumento de la amilasa, parámetros electrocardiográficos anormales, parámetros de frecuencia cardíaca y pulso anormales, disminución de peso, aumento de la lactato-deshidrogenasa sanguínea

Muy raras: ecocardiograma anormal, prolongación del QT en el electrocardiograma

Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos

Frecuentes: disfunción primaria del injerto

Se han producido errores de medicación consistentes en cambios involuntarios, accidentales o no supervisados entre las formulaciones de tacrolimus de liberación inmediata y de liberación prolongada, y se han comunicado algunos casos de rechazo del trasplante asociados con esos errores (no es posible calcular la frecuencia con los datos disponibles).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante que se notifiquen las sospechas de reacciones adversas observadas después de la autorización del medicamento, ya que permite el seguimiento constante del balance beneficio/riesgo del medicamento. Se solicita a los profesionales de la salud que notifiquen cualquier sospecha de reacción adversa a través del sistema nacional de notificación que se indica en el apéndice V.

Acta No. 14 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



*** Se informaron muy pocos casos de dolor en las extremidades como parte del síndrome de dolor inducido por inhibidores de la calcineurina (Calcineurin-Inhibitor Induced Pain Syndrome, CIPS), que habitualmente presenta dolor intenso, ascendente, bilateral y simétrico en las extremidades inferiores.**

NUEVAS INTERACCIONES

El tacrolimus presente en la circulación sistémica se metaboliza a través de la CYP3A4 hepática, y también hay pruebas de su metabolismo gastrointestinal a través de la CYP3A4 de la pared intestinal. El uso concomitante de sustancias de efecto inhibidor o inductor de la CYP3A4 conocido puede afectar el metabolismo del tacrolimus y de ese modo aumentar o disminuir la concentración sanguínea del tacrolimus.

Siempre que se coadministren sustancias capaces de alterar el metabolismo mediado por la CYP3A4 o influir de alguna manera en las concentraciones sanguíneas del tacrolimus, es muy recomendable vigilar estrechamente las concentraciones sanguíneas de tacrolimus, la posible prolongación del intervalo QT (mediante un ECG), el funcionamiento renal y otros efectos secundarios, así como interrumpir o ajustar según corresponda la dosis del tacrolimus para mantener exposiciones similares de este.

Inhibidores de la CYP3A4 capaces de provocar aumentos en la concentración sanguínea del tacrolimus

Se ha demostrado clínicamente que las sustancias citadas a continuación aumentan las concentraciones sanguíneas de tacrolimus.

Se han observado fuertes interacciones con antimicóticos (p. ej., ketoconazol, fluconazol, itraconazol y voriconazol), con los antibióticos macrólidos eritromicina y claritromicina, con inhibidores de la proteasa del VIH (p. ej., ritonavir, nelfinavir, saquinavir), inhibidores de la proteasa del VHC (p. ej., telaprevir, boceprevir), o letermovir como antiviral para la infección por citomegalovirus (CMV – por sus siglas en inglés). El uso concomitante de estas sustancias requiere la reducción de la dosis de tacrolimus en casi la totalidad de los pacientes. En los estudios farmacocinéticos se ha observado que el aumento de las concentraciones sanguíneas se debe sobre todo al aumento de la biodisponibilidad oral del tacrolimus provocado por la inhibición del metabolismo gastrointestinal, mientras que el efecto sobre la depuración hepática es menos marcado.

Puede ocurrir un rápido aumento en el nivel de tacrolimus cuando se coadministra con inhibidores de CYP3A4. Se han reportado casos en los que se produjo un aumento brusco de los niveles de tacrolimus muy rápidamente, tan temprano como

Acta No. 14 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



dentro de 1-3 días después de la coadministración con un inhibidor potente del CYP3A4, claritromicina, a pesar de la reducción inmediata de la dosis de tacrolimus. Por lo tanto, es altamente recomendada la monitorización temprana y continuada de los niveles sanguíneos de tacrolimus en los primeros días de la coadministración, así como la monitorización de la función renal, la prolongación del intervalo QT con ECG y otros efectos secundarios.

Se han observado interacciones más débiles con clotrimazol, josamicina, nifedipina, nicardipina, diltiazem, verapamilo, amiodarona, danazol, etinilestradiol, omeprazol, nefazodona y productos fitoterapéuticos (chinos) que contienen extractos de *Schisandra sphenanthera*.

En estudios *in vitro* se ha demostrado que las siguientes sustancias podrían inhibir el metabolismo del tacrolimus: bromocriptina, cortisona, dapsona, ergotamina, gestodeno, lidocaína, mefenitoína, miconazol, midazolam, nilvadipina, noretindrona, quinidina, tamoxifeno y troleandomicina.

Se ha descrito que el zumo de toronja (pomelo) aumenta la concentración sanguínea de tacrolimus y, por lo tanto, debe evitarse.

El lansoprazol y la ciclosporina pueden inhibir el metabolismo del tacrolimus mediado por la CYP3A4, y aumentar de ese modo las concentraciones sanguíneas del tacrolimus.

Otras interacciones que podrían aumentar la concentración sanguínea del tacrolimus

El tacrolimus se une en elevado porcentaje a las proteínas plasmáticas. Debe tenerse en cuenta la posibilidad de interacciones con otros principios activos de gran afinidad conocida por las proteínas plasmáticas (por ejemplo, los AINE, los anticoagulantes orales o los antidiabéticos orales).

Otros fármacos cuya interacción podría aumentar la exposición sistémica al tacrolimus son los procinéticos (p. ej., metoclopramida y cisaprida), la cimetidina y el hidróxido de magnesioaluminio.

Inductores de la CYP3A4 que podrían disminuir la concentración sanguínea del tacrolimus

Se ha demostrado clínicamente que las sustancias citadas a continuación disminuyen las concentraciones sanguíneas de tacrolimus.

Se han observado fuertes interacciones con rifampicina, fenitoína e hipérico (hierba de San Juan, *Hypericum perforatum*) que requieren el aumento de la dosis de tacrolimus en casi todos los pacientes. También se han observado interacciones clínicamente importantes con fenobarbital, y se ha demostrado que las dosis de

Acta No. 14 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



mantenimiento de los corticosteroides reducen las concentraciones sanguíneas del tacrolimus.

Las dosis elevadas de prednisolona o metilprednisolona que se administran para el tratamiento del rechazo agudo podrían aumentar o disminuir las concentraciones sanguíneas del tacrolimus.

La carbamazepina, el metamazol y la isoniazida podrían disminuir las concentraciones del tacrolimus.

Efecto del tacrolimus sobre el metabolismo de otros medicamentos

El tacrolimus es un inhibidor conocido de la CYP3A4; por lo tanto, su uso concomitante con medicamentos que se metabolizan a través de CYP3A4 puede afectar el metabolismo de dichos medicamentos.

La semivida de la ciclosporina se prolonga cuando se coadministra tacrolimus, y pueden presentarse efectos nefrotóxicos sinérgicos o aditivos. Por ello, no se recomienda la coadministración de ciclosporina y tacrolimus y debe tenerse precaución al administrar tacrolimus a pacientes que hayan estado tomando ciclosporina.

Se ha demostrado que el tacrolimus aumenta la concentración sanguínea de la fenitoína. Dado que el tacrolimus puede disminuir la depuración de los anticonceptivos esteroideos y provocar así una mayor exposición a las hormonas, se debe tener especial cuidado al decidir métodos anticonceptivos.

Se tiene poca información sobre las interacciones entre el tacrolimus y las estatinas. Los datos clínicos indican que la coadministración del tacrolimus no altera en lo esencial la farmacocinética de las estatinas.

Los datos obtenidos en animales indican que el tacrolimus podría disminuir la depuración del pentobarbital y la antipirina y aumentar la semivida de estos fármacos.

Ácido micofenólico. Se debe tener precaución al cambiar la terapia combinada de ciclosporina, que interfiere con la recirculación enterohepática del ácido micofenólico, por tacrolimus, que carece de este efecto, ya que esto podría resultar en cambios en la exposición al ácido micofenólico. Los fármacos que interfieren con el ciclo enterohepático del ácido micofenólico pueden reducir el nivel plasmático y la eficacia del ácido micofenólico. La monitorización terapéutica del ácido micofenólico puede ser apropiada cuando se cambia de ciclosporina a tacrolimus o viceversa.

Impacto de la terapia antiviral de acción directa (AAD)

Acta No. 14 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



La farmacocinética de tacrolimus puede verse afectada por cambios en la función hepática durante el tratamiento con AAD, relacionados con la eliminación del virus del VHC. Se justifica una estrecha monitorización y un posible ajuste de la dosis de tacrolimus para garantizar la eficacia y seguridad continuas.

Otras interacciones causantes de efectos clínicos perjudiciales

La coadministración de tacrolimus con medicamentos de efectos nefrotóxicos o neurotóxicos conocidos (por ejemplo, antibióticos aminoglucósidos, inhibidores de la girasa, vancomicina, cotrimoxazol, AINE, ganciclovir o aciclovir) puede aumentar tales efectos.

Se ha observado el aumento de la nefrotoxicidad después de la coadministración del tacrolimus con anfotericina B e ibuprofeno.

El tratamiento con tacrolimus puede causar hiperpotasemia o agravar la hiperpotasemia existente, por lo que se debe evitar la ingesta elevada de potasio y el uso de diuréticos ahorradores de potasio (p. ej., amilorida, triamtereno o espironolactona).

Los inmunodepresores pueden afectar la reacción a las vacunas. Durante el tratamiento con tacrolimus, la vacunación podría ser menos eficaz. Se debe evitar el uso de vacunas de organismos vivos atenuados.

Adicionalmente, se requiere al interesado ajustar el Inserto para el usuario e información para el prescriptor, Versión: 286455-PXL-COL al presente concepto y retirar el siguiente texto:

“Tratamiento del rechazo después del trasplante de otros aloinjertos: Si bien no se tiene experiencia clínica con Prograf XL en pacientes sometidos a trasplantes de pulmón, páncreas o intestino, sí se ha utilizado Prograf en pacientes de trasplante de pulmón con dosis orales iniciales de 0.10 a 0.15 mg/kg/día; en pacientes de trasplante de páncreas con dosis orales iniciales de 0.2 mg/kg/día; y en pacientes de trasplante de intestino con dosis orales iniciales de 0.3 mg/kg/día.”

3.1.9.5 PROGRAF® CAPSULAS DE 1 MG PROGRAF® CAPSULAS DE 5 MG PROGRAF® SOLUCION INYECTABLE DE 5MG/ML

Expediente : 19943741 / 19943740/ 19943739
Radicado : 20201186882 / 20201186886 / 20201186893

Acta No. 14 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Fecha : 13/10/2020
Interesado : Astellas Farma Colombia S.A.S.

Composición:

- Cada cápsula contiene tacrolimus monohidrato equivalente a 1 mg de tacrolimus
- Cada cápsula contiene tacrolimus monohidrato equivalente a 5 mg de tacrolimus anhidro
- Cada ml de concentrado para solución para infusión contiene 5 mg de tacrolimus

Forma farmacéutica:

- Capsula dura
- Capsula dura
- Solución inyectable

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 precauciones o advertencias
- Modificación de Reacciones Adversas
- Modificación en Interacciones
- Inserto para el usuario e información para el prescriptor, Versión: 286455-PRG-COL

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

- Dosificación
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de Reacciones Adversas
- Modificación en Interacciones

DOSIFICACIÓN

Esquema posológico y forma de administración

El tratamiento con Prograf® requiere un control cuidadoso realizado por personal debidamente calificado y equipado. Solo un médico con experiencia en tratamiento inmunodepresor y en el tratamiento de pacientes trasplantados debe recetar este medicamento y modificar el tratamiento inmunodepresor.

Acta No. 14 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Los cambios involuntarios, accidentales o no supervisados a formulaciones alternativas de tacrolimus resultan peligrosos y pueden provocar el rechazo del injerto o un aumento de la incidencia de reacciones adversas, incluida la inmunodepresión excesiva o subóptima, debido a diferencias clínicas importantes en la exposición sistémica al tacrolimus. Los pacientes deben recibir una única formulación de tacrolimus, con el esquema posológico diario correspondiente, y los cambios de formulación o de esquema solo deben hacerse bajo la estrecha supervisión de un especialista en trasplantes. Tras el cambio a cualquier otra formulación deben determinarse las concentraciones sanguíneas del fármaco y debe ajustarse la dosis para garantizar que se mantenga la exposición sistémica al tacrolimus.

Consideraciones generales

Las dosis iniciales recomendadas que figuran más adelante son meramente orientativas. La dosificación de Prograf debe basarse principalmente en la evaluación clínica del rechazo y la tolerabilidad para cada paciente, con la ayuda del seguimiento de las concentraciones sanguíneas (véase más adelante las concentraciones sanguíneas valle ideales recomendadas). Si hay signos clínicos evidentes de rechazo, debe contemplarse la conveniencia de cambiar el esquema inmunodepresor.

Prograf se puede administrar por vía intravenosa o por vía oral. En general, el tratamiento puede iniciarse por vía oral; si es necesario, se puede administrar el contenido de la cápsula suspendido en agua por la sonda nasogástrica. Por lo general, Prograf se administra junto con otros inmunodepresores en el postoperatorio inmediato. La dosis de Prograf varía en función del esquema inmunodepresor elegido.

Forma de administración

Cápsulas

Se recomienda que la dosis oral diaria se reparta en dos tomas (p. ej., por la mañana y por la noche). Las cápsulas deben tomarse inmediatamente después de sacarlas del blíster. Debe advertirse a los pacientes que no ingieran el desecante. Las cápsulas deben tragarse con líquido (de preferencia, agua). Para lograr la máxima absorción, las cápsulas deben administrarse en general con el estómago vacío o al menos 1 hora antes o 2 a 3 horas después de una comida.

Solución para infusión

El concentrado solo debe administrarse por infusión intravenosa una vez diluido con un disolvente adecuado. La concentración de la solución de infusión debe oscilar

Acta No. 14 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



entre 0.004 y 0.100 mg/ml. El volumen total infundido durante un período de 24 horas debe oscilar entre 20 y 500 ml.

La solución diluida no debe administrarse en embolada.

Duración del tratamiento

Cápsulas

Puesto que para evitar el rechazo del injerto es necesario mantener la inmunodepresión, no es posible establecer límites en la duración del tratamiento oral.

Solución para infusión

Debe pasarse a los pacientes del tratamiento intravenoso a un tratamiento oral tan pronto como lo permitan las circunstancias individuales. El tratamiento intravenoso no debe mantenerse durante más de 7 días.

Recomendaciones posológicas en casos de trasplante hepático

Profilaxis del rechazo del trasplante en adultos

El tratamiento oral con Prograf debe comenzar en dosis de 0.10 a 0.20 mg/kg/día repartidos en dos tomas (p. ej., por la mañana y por la noche). La administración debe iniciarse aproximadamente 12 horas después del término de la intervención quirúrgica. Si el estado clínico del paciente impide la administración por vía oral, debe instaurarse un tratamiento intravenoso con dosis de 0.01 a 0.05 mg/kg/día administrados en forma de infusión continua las 24 horas.

Profilaxis del rechazo del trasplante en niños

Debe administrarse inicialmente una dosis de 0.30 mg/kg/día repartidos en dos tomas (p. ej., por la mañana y por la noche). Si el estado clínico del paciente impide la administración por vía oral, debe administrarse un tratamiento intravenoso con dosis iniciales de 0.05 mg/kg/día en forma de infusión continua las 24 horas.

Ajustes posológicos durante el período postrasplante en adultos y niños

Las dosis de Prograf suelen reducirse en el período postrasplante. En algunos casos se pueden retirar los inmunodepresores concomitantes y pasar a una monoterapia con Prograf. La mejoría clínica del paciente después del trasplante puede afectar la farmacocinética del tacrolimus y requerir más ajustes de la dosis.

Tratamiento del rechazo en adultos y niños

Acta No. 14 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Para tratar los episodios de rechazo se han utilizado dosis elevadas de Prograf, tratamiento suplementario con corticosteroides y ciclos cortos de anticuerpos mono o policlonales. Si se observan signos de toxicidad (p. ej., reacciones adversas importantes), es posible que haya que reducir la dosis de Prograf. Cuando el tratamiento se cambie a Prograf, deberá iniciarse con la dosis oral inicial recomendada como tratamiento inmunodepresor primario.

En el epígrafe “Ajuste posológico en poblaciones especiales de pacientes” que figura más adelante puede consultarse información sobre el cambio de ciclosporina a Prograf.

Recomendaciones posológicas en casos de trasplante renal

Profilaxis del rechazo del trasplante en adultos

El tratamiento oral con Prograf debe comenzar en dosis de 0.20 a 0.30 mg/kg/día repartidos en dos tomas (p. ej., por la mañana y por la noche). La administración debe iniciarse dentro de las 24 horas posteriores al término de la intervención quirúrgica.

Si el estado clínico del paciente impide la administración por vía oral, debe instaurarse un tratamiento intravenoso con dosis de 0.05 a 0.10 mg/kg/día administrados en forma de infusión continua las 24 horas.

Profilaxis del rechazo del trasplante en niños

Debe administrarse inicialmente una dosis de 0.30 mg/kg/día repartidos en dos tomas (p. ej., por la mañana y por la noche). Si el estado clínico del paciente impide la administración por vía oral, debe administrarse un tratamiento intravenoso con dosis iniciales de 0.075 a 0.100 mg/kg/día en forma de infusión continua las 24 horas.

Ajustes posológicos durante el período postrasplante en adultos y niños

Las dosis de Prograf suelen reducirse en el período postrasplante. En algunos casos se pueden retirar los inmunodepresores concomitantes y pasar a una biterapia con Prograf. La mejoría clínica del paciente después del trasplante puede afectar la farmacocinética del tacrolimus y requerir más ajustes de la dosis.

Tratamiento del rechazo en adultos y niños

Para tratar los episodios de rechazo se han utilizado dosis elevadas de Prograf, tratamiento suplementario con corticosteroides y ciclos cortos de anticuerpos mono o policlonales. Si se observan signos de toxicidad (p. ej., reacciones adversas importantes), es posible que haya que reducir la dosis de Prograf. Cuando el tratamiento se cambie a Prograf, deberá iniciarse con la dosis oral inicial recomendada como tratamiento inmunodepresor primario.

Acta No. 14 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



En el epígrafe “Ajuste posológico en poblaciones especiales de pacientes” que figura más adelante puede consultarse información sobre el cambio de ciclosporina a Prograf.

Recomendaciones posológicas en casos de trasplante cardíaco

Profilaxis del rechazo del trasplante en adultos

Prograf puede usarse después de un tratamiento de inducción con anticuerpos (lo que permite diferir el inicio de la administración de Prograf), o bien sin dicho tratamiento de inducción en el caso de pacientes clínicamente estables.

Luego de la inducción con anticuerpos, el tratamiento oral con Prograf debe comenzar en dosis de 0.075 mg/kg/día repartidos en dos tomas (p. ej., por la mañana y por la noche). La administración debe comenzar en los 5 días posteriores al término de la intervención quirúrgica, tan pronto como el paciente esté clínicamente estable. Si el estado clínico del paciente impide la administración por vía oral, debe instaurarse un tratamiento intravenoso con dosis de 0.01 a 0.02 mg/kg/día administrados en forma de infusión continua las 24 horas.

Se ha publicado otra estrategia consistente en administrar el tacrolimus por vía oral en las 12 horas posteriores al trasplante. Esta estrategia se reservó para los pacientes que no presentaran disfunción orgánica (p. ej., disfunción renal). En esos casos se administraron dosis orales iniciales de 2 a 4 mg de tacrolimus al día junto con micofenolato mofetilo y corticosteroides o junto con sirolimús y corticosteroides.

Profilaxis del rechazo del trasplante en niños

Prograf se ha usado con y sin inducción con anticuerpos en pacientes pediátricos de trasplante cardíaco. En los pacientes que no recibieron dicha inducción, si el tratamiento con Prograf se inicia por vía intravenosa, la dosis inicial recomendada es de 0.03 a 0.05 mg/kg/día en forma de infusión continua las 24 horas a fin de alcanzar unas concentraciones sanguíneas de tacrolimus de 15 a 25

ng/ml. El tratamiento deberá pasarse a vía oral tan pronto como lo permita el estado clínico de los pacientes. La dosis inicial por vía oral deberá ser de 0.30 mg/kg/día y se administrará de 8 a 12 horas después de la suspensión del tratamiento intravenoso.

Luego de la inducción con anticuerpos, si el tratamiento con Prograf se instaura por vía oral, la dosis inicial recomendada es de 0.10 a 0.30 mg/kg/día repartidos en dos tomas (p. ej., por la mañana y por la noche).

Ajustes posológicos durante el período postrasplante en adultos y niños

Acta No. 14 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Las dosis de Prograf suelen reducirse en el período postrasplante. La mejoría clínica del paciente después del trasplante puede afectar la farmacocinética del tacrolimus y requerir más ajustes de la dosis.

Tratamiento del rechazo en adultos y niños

Para tratar los episodios de rechazo se han utilizado dosis elevadas de Prograf, tratamiento suplementario con corticosteroides y ciclos cortos de anticuerpos mono o policlonales.

En los adultos que pasan a recibir Prograf debe administrarse inicialmente una dosis de 0.15 mg/kg/día repartidos en dos tomas (p. ej., por la mañana y por la noche).

En los pacientes pediátricos que pasan a recibir Prograf debe administrarse inicialmente una dosis de 0.20 a 0.30 mg/kg/día repartidos en dos tomas (p. ej., por la mañana y por la noche).

En el epígrafe “Ajuste posológico en poblaciones especiales de pacientes” que figura más adelante puede consultarse información sobre el cambio de ciclosporina a Prograf.

Ajuste posológico en poblaciones especiales de pacientes

Pacientes con insuficiencia hepática

En los pacientes con insuficiencia hepática grave puede ser necesario reducir la dosis para mantener las concentraciones sanguíneas valle del tacrolimus dentro de los límites recomendados.

Pacientes con insuficiencia renal

El funcionamiento renal no afecta la farmacocinética del tacrolimus, y por lo tanto no debiera necesitarse un ajuste de la dosis. Sin embargo, debido al potencial nefrotóxico del tacrolimus, se recomienda una vigilancia estrecha del funcionamiento renal mediante determinaciones seriadas de la concentración de creatinina sérica, el cálculo de la depuración de la creatinina y la supervisión de la diuresis.

Pacientes pediátricos

En general, en los pacientes pediátricos hay que administrar dosis de 1.5 a 2 veces mayores que las de los adultos para alcanzar concentraciones sanguíneas similares.

Pacientes de edad avanzada

Por el momento no hay datos que indiquen la necesidad de efectuar ajustes de la dosis en los pacientes de edad avanzada.

Acta No. 14 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Cambio en pacientes que tomaban ciclosporina

Debe tenerse precaución al cambiar a los pacientes de un tratamiento basado en la ciclosporina a otro basado en Prograf. Antes de comenzar el tratamiento con Prograf deben evaluarse las concentraciones sanguíneas de ciclosporina y la situación clínica del paciente. El tratamiento deberá aplazarse si las concentraciones sanguíneas de ciclosporina son elevadas. En la práctica, el tratamiento con Prograf se ha iniciado de 12 a 24 horas después de la suspensión de la ciclosporina. Después del cambio se deberán seguir vigilando las concentraciones sanguíneas de ciclosporina, ya que la depuración de esta podría verse afectada.

Recomendaciones sobre las concentraciones sanguíneas valle ideales

La dosificación debe basarse principalmente en la evaluación clínica del rechazo y la tolerabilidad para cada paciente.

Se cuenta con varias inmunoanálisis (incluido un inmunoanálisis enzimático semiautomatizado con micropartículas, o MEIA) con los que determinar la concentración del tacrolimus en sangre a fin de optimizar la dosificación. A la hora de contrastar los valores individuales obtenidos en la práctica clínica frente a las concentraciones citadas en los datos publicados debe procederse con cautela y teniendo en cuenta los métodos de análisis utilizados. En la práctica clínica actual, las concentraciones sanguíneas se determinan con métodos de inmunoanálisis.

Durante el período postrasplante deben vigilarse las concentraciones sanguíneas valle del tacrolimus. Cuando el tratamiento se administra por vía oral, las muestras con las que se vaya a determinar la concentración sanguínea valle deben extraerse aproximadamente 12 horas después de la última administración, justo antes de la siguiente toma. La frecuencia de los análisis de las concentraciones sanguíneas se adaptará a las necesidades clínicas. Dado que Prograf es un medicamento con una depuración lenta, luego de un ajuste en el esquema posológico podrían requerirse varios días antes de que se noten cambios en la concentración sanguínea. Las concentraciones sanguíneas valle deben determinarse aproximadamente dos veces por semana en el período postrasplante inicial y después periódicamente a lo largo del tratamiento de mantenimiento. También deben vigilarse las concentraciones sanguíneas valle de tacrolimus después de ajustes en la dosis, cambios en el esquema inmunodepresor o coadministración de sustancias que puedan alterar las concentraciones sanguíneas del tacrolimus.

Los datos de los ensayos clínicos indican que la mayoría de los pacientes pueden ser tratados de manera satisfactoria si las concentraciones sanguíneas valle de tacrolimus se mantienen por debajo de 20 ng/ml. A la hora de interpretar las concentraciones sanguíneas debe tenerse en cuenta el estado clínico del paciente.

Acta No. 14 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



En la práctica clínica, durante el postoperatorio temprano las concentraciones sanguíneas valle suelen oscilar entre 5 y 20 ng/ml en los pacientes de trasplante hepático y entre 10 y 20 ng/ml en los pacientes de trasplante renal y cardíaco. A lo largo del tratamiento de mantenimiento posterior, las concentraciones sanguíneas suelen oscilar entre 5 y 15 ng/ml en los receptores de trasplante hepático, renal y cardíaco.

Cambio a una formulación alternativa

Puede iniciarse un tratamiento con tacrolimus en solución i.v. en pacientes sometidos a transplante que no puedan tomar tacrolimus por vía oral. La solución i.v. de tacrolimus deberá suspenderse y sustituirse por tacrolimus oral en cuanto el tratamiento por vía oral sea tolerable.

Cambio de cápsulas de liberación inmediata (Prograf) a cápsulas de liberación prolongada (Prograf XL)

Al cambiar a una formulación alternativa, los pacientes que reciben cápsulas de liberación inmediata dos veces al día y que requieran sustituir la administración por cápsulas de liberación prolongada una vez al día deberán recibir la misma cantidad total de miligramos al día (1 mg:1 mg).

NUEVAS PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

Errores de medicación Se han producido errores de medicación consistentes en cambios involuntarios, accidentales o no supervisados entre las formulaciones de tacrolimus de liberación inmediata y de liberación prolongada, que han provocado eventos adversos graves (incluso el rechazo del injerto) y otras reacciones adversas posiblemente derivadas de una exposición excesiva o subóptima al tacrolimus. Los pacientes deben recibir una única formulación de tacrolimus, con el esquema posológico diario correspondiente, y los cambios de formulación o de esquema solo deben hacerse bajo la estrecha supervisión de un especialista en trasplantes.

Durante el período postrasplante inmediato, se deben vigilar en forma rutinaria los siguientes parámetros: presión arterial, ECG, estado neurológico y visual, glucemia en ayunas, electrolitos (sobre todo el potasio), pruebas de funcionamiento hepático y renal, parámetros hemáticos y de coagulación y valores de proteínas plasmáticas. Si se observan cambios de interés clínico, debe considerarse la conveniencia de ajustar el esquema inmunodepresor.

Uso con inhibidores e inductores de la CYP3A4

Acta No. 14 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Cuando se coadministre tacrolimus con sustancias susceptibles de causar interacciones, en especial con inhibidores potentes de la CYP3A4 (p. ej., telaprevir, boceprevir, ritonavir, ketoconazol, voriconazol, itraconazol, telitromicina o claritromicina) o inductores de la CYP3A4 (p. ej., rifampicina o rifabutina), deben vigilarse las concentraciones sanguíneas del tacrolimus para ajustar su dosis si corresponde a fin de mantener una exposición similar al tacrolimus. Es altamente recomienda la monitorización temprana y continua de los niveles sanguíneos de tacrolimus durante los primeros días de la coadministración, así como la monitorización de la función renal, la prolongación del intervalo QT con ECG y otros efectos secundarios cuando se coadministra con inhibidores del CYP3A4.

Los pacientes tratados con Prograf deben abstenerse de consumir productos de fitoterapia que contengan hipérico (hierba de San Juan, *Hypericum perforatum*) u otros productos de fitoterapia, debido a la posibilidad de que se produzcan interacciones que den lugar a una disminución de las concentraciones sanguíneas del tacrolimus y de su efecto clínico, o a un aumento de dichas concentraciones y del riesgo de toxicidad por tacrolimus.

Uso en pacientes que reciben ciclosporina Debe evitarse la coadministración de ciclosporina y tacrolimus y debe tenerse precaución cuando se administre tacrolimus a pacientes que hayan estado tomando ciclosporina.

Hiperpotasemia

Se han informado casos de hiperpotasemia con el uso de tacrolimus. Deben vigilarse las concentraciones séricas de potasio y debe evitarse el uso simultáneo de diuréticos ahorradores de potasio y el consumo abundante de potasio.

Nefrotoxicidad

El tacrolimus puede ocasionar disfunción renal en pacientes que han recibido transplante debido a su efecto vasoconstrictor en los vasos sanguíneos renales. La disfunción renal aguda, que suele ser reversible, puede causar concentraciones altas de creatinina sérica, hiperpotasemia, disminución de la secreción de urea e hiperuricemia. Los pacientes con disfunción renal deben vigilarse atentamente, ya que puede ser necesario disminuir la dosis o suspender transitoriamente la administración de tacrolimus. Cuando la disfunción renal aguda no se controla eficazmente puede volverse disfunción renal crónica, caracterizada por una disfunción renal progresiva, aumento de la urea en la sangre y proteinuria.

Acta No. 14 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



La coadministración del tacrolimus con ciertos fármacos de efectos nefrotóxicos o neurotóxicos conocidos puede aumentar el riesgo de aparición de tales efectos.

Vacunas

Los inmunodepresores pueden afectar la reacción a las vacunas. Durante el tratamiento con tacrolimus, la vacunación podría ser menos eficaz. Se debe evitar el uso de vacunas de organismos vivos atenuados.

Trastornos gastrointestinales

Se han comunicado casos de perforación gastrointestinal en pacientes tratados con tacrolimus. Debido a que la perforación gastrointestinal es un evento médico importante capaz de provocar una situación grave o potencialmente mortal, una vez que aparezcan síntomas o signos sospechosos debe contemplarse la instauración inmediata de los tratamientos pertinentes.

Las concentraciones sanguíneas del tacrolimus pueden cambiar significativamente durante los episodios de diarrea, por lo cual se recomienda una mayor vigilancia de las concentraciones de tacrolimus durante tales episodios.

Trastornos cardíacos

Se han observado casos poco frecuentes de hipertrofia ventricular o de hipertrofia septal (notificados como miocardiopatías). En su mayoría se trató de casos reversibles que se produjeron principalmente en niños que presentaban concentraciones sanguíneas valle de tacrolimus muy superiores a las concentraciones máximas recomendadas. Se ha observado que la preexistencia de cardiopatías, el uso de corticosteroides, la hipertensión arterial, la disfunción

renal o hepática, las infecciones, la sobrecarga de líquidos y el edema son factores que aumentan el riesgo de aparición de estos trastornos clínicos. Por lo tanto, los pacientes de alto riesgo, sobre todo los niños pequeños y los pacientes sometidos a una inmunodepresión importante deben ser supervisados con técnicas como la ecocardiografía o el ECG antes y después del trasplante (por ejemplo, primero a los 3 meses y después a los 9-12 meses). En caso de observarse anomalías, debe contemplarse la conveniencia de reducir la dosis de Prograf o de cambiar el tratamiento a otro inmunodepresor. El tacrolimus puede prolongar el intervalo QT y causar taquicardia ventricular helicoidal (*Torsades de Pointes*). Debe tenerse precaución en los pacientes que presenten factores de riesgo de prolongación del intervalo QT, como por ejemplo aquellos con antecedentes personales o familiares de prolongación del intervalo QT, insuficiencia cardíaca congestiva, bradiarritmias y

Acta No. 14 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



desequilibrios electrolíticos. También debe tenerse precaución en los pacientes con diagnóstico o sospecha de síndrome congénito de QT prolongado o de prolongación adquirida del QT, así como en los pacientes que estén recibiendo tratamientos concomitantes conocidos por prolongar el intervalo QT, por inducir desequilibrios electrolíticos o por aumentar la exposición al tacrolimus.

Trastornos linfoproliferativos y neoplasias malignas

En pacientes tratados con Prograf se ha descrito la aparición de trastornos linfoproliferativos asociados al virus de Epstein-Barr (EBV). Los pacientes que hayan estado recibiendo otros esquemas y pasen a recibir Prograf no deben recibir fármacos antilinfocitarios concomitantes. Se ha descrito que los niños muy pequeños (menores de 2 años) con seronegatividad al VCA del EBV corren más riesgo de presentar trastornos linfoproliferativos, por lo que en este grupo de pacientes debe determinarse la presencia o ausencia de la VCA del EBV antes de iniciar el tratamiento con Prograf. Se recomienda una vigilancia estrecha mediante la reacción en cadena de la polimerasa (RCP) para el EBV durante el tratamiento. La positividad al EBV por RCP puede persistir por varios meses y no es, por sí misma, indicativa de la existencia de un linfoma o un trastorno linfoproliferativo.

Como sucede con otros inmunodepresores, debido al riesgo de aparición de cambios cutáneos malignos, debe restringirse la exposición a la luz solar y a la luz ultravioleta mediante el uso de ropa protectora y de protectores solares con un factor de protección elevado.

Como sucede con otros inmunodepresores potentes, se desconoce cuál es el riesgo de aparición de neoplasias malignas secundarias.

Neurotoxicidad

En pacientes tratados con tacrolimus se han descrito casos de aparición del síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR). Si un paciente tratado con tacrolimus presenta síntomas indicadores de SEPR (p. ej., dolor de cabeza, alteración del estado mental, convulsiones o alteraciones visuales), deberá hacerse un estudio radiológico (p. ej., una resonancia magnética). Si se diagnostica el SEPR, se aconseja instaurar medidas suficientes de control de la presión arterial y suspender de inmediato la administración sistémica de tacrolimus. La mayoría de los pacientes se recupera por completo una vez tomadas las medidas pertinentes.

Infecciones oportunistas

Acta No. 14 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Los pacientes tratados con inmunodepresores, entre ellos Prograf, corren más riesgo de contraer infecciones oportunistas (bacterianas, fúngicas, virales y protozoarias), entre las cuales figuran la nefropatía asociada al virus BK y la leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) asociada al virus JC. Estas infecciones se deben a menudo a un elevado grado total de inmunodepresión y pueden provocar problemas médicos graves o mortales que los médicos deben tener en cuenta al efectuar el diagnóstico diferencial en los pacientes que presenten deterioro del funcionamiento renal o síntomas neurológicos.

Trastornos oculares:

Se han notificado trastornos oculares, en ocasiones con progresión a pérdida de la visión, en pacientes tratados con tacrolimus. En algunos casos se ha notificado su resolución al cambiar a otro tratamiento inmunosupresor. Se debe advertir a los pacientes que comuniquen la aparición de cambios de agudeza visual, cambios en la visión de los colores, visión borrosa o defectos del campo visual; en todos estos casos se recomienda una evaluación inmediata, con derivación al oftalmólogo si procede.

Eritroblastopenia

En pacientes tratados con tacrolimus se han notificado casos de eritroblastopenia. Todos los pacientes presentaban factores de riesgo para ella, como por ejemplo infección por el parvovirus B19, enfermedades subyacentes o tratamiento concomitante con medicamentos asociados a la eritroblastopenia.

Excipientes

Cápsulas

Prograf contiene lactosa, por lo que deberá tenerse precaución especial en los pacientes que presenten problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa de los lapones o malabsorción de glucosa-galactosa.

La tinta que se emplea para las leyendas marcadas en las cápsulas de Prograf de 0.5 y 1 mg contiene lecitina de soya. En los pacientes hipersensibles al maní o a la soya, el riesgo y la gravedad de tal hipersensibilidad deberán sopesarse frente al beneficio que conlleve el uso de Prograf.

Solución para infusión

Acta No. 14 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Reacciones anafilactoides con la solución para infusión de tacrolimus

Prograf 5 mg/ml concentrado para solución para infusión contiene aceite de ricino polioxietilenado hidrogenado, con el cual se han descrito reacciones anafilactoides. Por ese motivo debe tenerse precaución en los pacientes que anteriormente hayan recibido por vía intravenosa (incluida la infusión) preparados que contuvieran derivados del aceite de ricino polioxietilenado, así como en pacientes con predisposición alérgica. El riesgo de anafilaxia puede disminuirse mediante la infusión lenta de la solución preparada a partir de Prograf 5 mg/ml concentrado para solución para infusión o mediante la administración previa de un antihistamínico. Deberá mantenerse a los pacientes bajo estrecha observación durante los primeros 30 minutos de infusión para descartar la aparición de reacciones anafilactoides.

Debe tenerse presente el contenido de etanol (638 mg por ml) de Prograf 5 mg/ml concentrado para solución para infusión.

Si la solución que se prepara a partir del concentrado para solución para infusión Prograf 5 mg/ml se administra accidentalmente en una arteria o en el espacio perivascular, puede producir irritación en el lugar de la inyección.

NUEVAS REACCIONES ADVERSAS

El perfil de reacciones adversas de los inmunodepresores suele ser difícil de precisar debido a la enfermedad subyacente y al uso conjunto de muchos medicamentos.

Muchas de las reacciones adversas citadas a continuación son reversibles y/o mejoran al disminuir la dosis. La incidencia de reacciones adversas es menor con la administración oral que con la intravenosa. A continuación, se enumeran las reacciones adversas por orden de mayor a menor frecuencia de aparición: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes (de $\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras (de $\geq 1/10,000$ a $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10,000$); frecuencia desconocida (no puede calcularse con los datos disponibles).

Infecciones e infestaciones

Como es bien conocido para otros inmunodepresores potentes, los pacientes tratados con tacrolimus suelen correr mayor riesgo de infecciones (virales, bacterianas, fúngicas o protozoarias). El curso de las infecciones preexistentes puede empeorar, y pueden presentarse infecciones tanto generalizadas como locales.

Acta No. 14 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



En pacientes tratados con inmunodepresores, entre ellos Prograf, se han descrito casos de nefropatía asociada al virus BK y de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) asociada al virus JC.

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)

Los pacientes tratados con inmunodepresores tienen mayor riesgo de contraer cáncer. En asociación con el tratamiento con tacrolimus se han comunicado neoplasias benignas y malignas, como por ejemplo trastornos linfoproliferativos asociados al EBV y cáncer de piel.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Frecuentes: anemia, leucocitopenia, trombocitopenia, leucocitosis, análisis de glóbulos rojos anormal

Poco frecuentes: coagulopatías, análisis de coagulación y hemorragia anormales, pancitopenia, neutropenia

Raras: púrpura trombocitopénica trombótica, hipoprotrombinemia

Desconocida: eritroblastopenia, agranulocitosis, anemia hemolítica, neutropenia fébril

Trastornos del sistema inmunitario

En pacientes tratados con tacrolimus se han observado reacciones alérgicas y anafilactoides.

Trastornos endocrinos

Raras: hirsutismo

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Muy frecuentes: estados hiperglucémicos, diabetes mellitus, hiperpotasemia

Frecuentes: hipomagnesemia, hipofosfatemia, hipopotasemia, hipocalcemia, hiponatremia, sobrecarga de líquidos, hiperuricemia, apetito disminuido, acidosis metabólica, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, otras anomalías electrolíticas

Poco frecuentes: deshidratación, hipoproteinemia, hiperfosfatemia, hipoglucemia

Trastornos psiquiátricos

Acta No. 14 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Muy frecuentes: insomnio

Frecuentes: síntomas de ansiedad, confusión y desorientación, depresión, ánimo deprimido, trastornos y alteraciones del estado de ánimo, pesadillas, alucinaciones, trastornos mentales

Poco frecuentes: trastorno psicótico

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: temblor, cefalea

Frecuentes: convulsiones, alteraciones de la consciencia, parestesias y disestesias, neuropatías periféricas, mareos, dificultad para la escritura, trastornos del sistema nervioso

Poco frecuentes: coma, hemorragias del sistema nervioso central y accidentes cerebrovasculares, parálisis y paresia, encefalopatía, alteraciones del habla y del lenguaje, amnesia

Raras: hipertonía

Muy raras: miastenia

Desconocida: síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR)

Trastornos oculares

Frecuentes: visión borrosa, fotofobia, trastornos oculares

Poco frecuentes: cataratas

Raras: ceguera

Desconocida: neuropatía óptica

Trastornos del oído y del laberinto

Frecuentes: acúfenos

Poco frecuentes: hipoacusia

Raras: sordera neurosensorial

Muy raras: deficiencia auditiva

Acta No. 14 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Trastornos cardíacos

Frecuentes: trastornos isquémicos de las arterias coronarias, taquicardia

Poco frecuentes: arritmias ventriculares y paro cardíaco, insuficiencia cardíaca, miocardiopatías, hipertrofia ventricular, arritmias supraventriculares, palpitaciones

Raras: derrame pericárdico

Muy raras: taquicardia ventricular helicoidal (Torsades de Pointes)

Trastornos vasculares

Muy frecuentes: hipertensión

Frecuentes: hemorragias, eventos tromboembólicos e isquémicos, vasculopatías periféricas, trastornos vasculares hipotensivos

Poco frecuentes: infarto, trombosis venosa profunda en extremidades, shock

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuentes: disnea, alteraciones del parénquima pulmonar, derrame pleural, faringitis, tos, congestión e inflamación nasal

Poco frecuentes: insuficiencia respiratoria, trastornos del aparato respiratorio, asma

Raras: síndrome de dificultad respiratoria aguda

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: diarrea, náuseas

Frecuentes: trastornos inflamatorios gastrointestinales, perforación y úlcera gastrointestinal, hemorragias gastrointestinales, estomatitis y úlceras, ascitis, vómitos, dolores gastrointestinales y abdominales, signos y síntomas dispépticos, estreñimiento, flatulencia, hinchazón y distensión abdominal, heces blandas, signos y síntomas gastrointestinales

Poco frecuentes: íleo paralítico, pancreatitis aguda y crónica, enfermedad por reflujo gastroesofágico, alteración del vaciamiento gástrico

Raras: subíleo, pseudoquiste pancreático

Trastornos hepato biliares

Acta No. 14 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Frecuentes: colestasis e ictericia, daño hepatocelular y hepatitis, colangitis

Raras: trombosis de la arteria hepática, enfermedad hepática venooclusiva

Muy raras: insuficiencia hepática, estenosis de vías biliares

Trastornos de la piel y del tejido celular subcutáneo

Frecuentes: prurito, erupción, alopecia, acné, diaforesis

Poco frecuentes: dermatitis, fotosensibilidad

Raras: necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell)

Muy raras: síndrome de Stevens-Johnson

Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo

Frecuentes: artralgia, espasmos musculares, dolor en las extremidades*, lumbalgia

Poco frecuentes: artropatías

Raras: disminución de la movilidad

Trastornos renales y urinarios

Muy frecuentes: disfunción renal

Frecuentes: insuficiencia renal, insuficiencia renal aguda, oliguria, necrosis tubular renal, nefropatía tóxica, alteraciones urinarias, síntomas vesicouretrales

Poco frecuentes: anuria, síndrome urémico hemolítico

Muy raras: nefropatía, cistitis hemorrágica

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Poco frecuentes: dismenorrea y hemorragia uterina

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes: estados asténicos, alteraciones febriles, edema, dolor y malestar, alteración de la percepción de la temperatura corporal

Poco frecuentes: insuficiencia multiorgánica, afección seudogripal, intolerancia a la temperatura, sensación de opresión en el pecho, nerviosismo, sensación de anomalía

Acta No. 14 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Raras: sed, caída, tensión torácica, úlcera

Muy raras: aumento del tejido adiposo

Exploraciones complementarias

Frecuentes: pruebas de enzimas hepáticas y funcionamiento hepático anormales, aumento de la fosfatasa alcalina sanguínea, aumento de peso

Poco frecuentes: aumento de la amilasa, parámetros electrocardiográficos anormales, parámetros de frecuencia cardíaca y pulso anormales, disminución de peso, aumento de la lactato-deshidrogenasa sanguínea

Muy raras: ecocardiograma anormal, prolongación del QT en el electrocardiograma

Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos

Frecuentes: disfunción primaria del injerto

Se han producido errores de medicación consistentes en cambios involuntarios, accidentales o no supervisados entre las formulaciones de tacrolimus de liberación inmediata y de liberación

prolongada, y se han comunicado algunos casos de rechazo del trasplante asociados con esos errores (no es posible calcular la frecuencia con los datos disponibles).

NUEVAS INTERACCIONES

Interacciones metabólicas

El tacrolimus presente en la circulación sistémica se metaboliza a través de la CYP3A4 hepática, y también hay pruebas de su metabolismo gastrointestinal a través de la CYP3A4 de la pared intestinal. El uso concomitante de medicamentos o productos fitoterapéuticos de efecto inhibidor o inductor de la CYP3A4 conocido puede afectar el metabolismo del tacrolimus y de ese modo aumentar o disminuir la concentración sanguínea del tacrolimus. Por ello, siempre que se coadministren sustancias capaces de alterar el metabolismo mediado por la CYP3A4 es muy recomendable vigilar estrechamente las concentraciones sanguíneas de tacrolimus, la posible prolongación del intervalo QT (mediante un ECG), el funcionamiento renal y otros efectos secundarios, así como interrumpir o ajustar según corresponda la dosis del tacrolimus para mantener exposiciones similares de este.

Inhibidores del metabolismo

Acta No. 14 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



Se ha demostrado clínicamente que las sustancias citadas a continuación aumentan las concentraciones sanguíneas de tacrolimus. Se han observado fuertes interacciones con antimicóticos (p. ej., ketoconazol, fluconazol, itraconazol y voriconazol), con los antibióticos macrólidos eritromicina y claritromicina, con inhibidores de la proteasa del VIH (p. ej., ritonavir, nelfinavir, saquinavir), inhibidores de la proteasa del VHC (p. ej., telaprevir, boceprevir), o letermovir como antiviral para la infección por citomegalovirus (CMV – por sus siglas en inglés). El uso concomitante de estas sustancias requiere la reducción de la dosis de tacrolimus en casi la totalidad de los pacientes.

Puede ocurrir un rápido aumento en el nivel de tacrolimus cuando se coadministra con inhibidores de CYP3A4. Se han reportado casos en los que se produjo un aumento brusco de los niveles de tacrolimus muy rápidamente, tan temprano como dentro de 1-3 días después de la coadministración con un inhibidor potente del CYP3A4, claritromicina, a pesar de la reducción inmediata de la dosis de tacrolimus. Por lo tanto, es altamente recomendada la monitorización temprana y continuada de los niveles sanguíneos de tacrolimus en los primeros días de la coadministración, así como la monitorización de la función renal, la prolongación del intervalo QT con ECG y otros efectos secundarios.

Se han observado interacciones más débiles con clotrimazol, josamicina, nifedipina, nicardipina, diltiazem, verapamilo, amiodarona, danazol, etinilestradiol, omeprazol, nefazodona y productos fitoterapéuticos (chinos) que contienen extractos de *Schisandra sphenanthera*.

En estudios in vitro se ha demostrado que las siguientes sustancias podrían inhibir el metabolismo del tacrolimus: bromocriptina, cortisona, dapsona, ergotamina, gestodeno, lidocaína, mefenitoína, miconazol, midazolam, nilvadipina, noretisterona, quinidina, tamoxifeno y troleandomicina. Se ha descrito que el zumo de toronja (pomelo) aumenta la concentración sanguínea de tacrolimus y, por lo tanto, debe evitarse.

El lansoprazol y la ciclosporina pueden inhibir el metabolismo del tacrolimus mediado por la CYP3A4, y aumentar de ese modo las concentraciones sanguíneas del tacrolimus.

Otras interacciones que podrían aumentar la concentración sanguínea del tacrolimus

El tacrolimus se une en elevado porcentaje a las proteínas plasmáticas. Debe tenerse en cuenta la posibilidad de interacciones con otros medicamentos de gran afinidad

Acta No. 14 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



conocida por las proteínas plasmáticas (por ejemplo, los AINE, los anticoagulantes orales o los antidiabéticos orales).

Otros fármacos cuya interacción podría aumentar la exposición sistémica al tacrolimus son el procinético metoclopramida, la cimetidina y el hidróxido de magnesio-aluminio.

Inductores del metabolismo

Se ha demostrado clínicamente que las sustancias citadas a continuación disminuyen las concentraciones sanguíneas de tacrolimus. Se han observado fuertes interacciones con rifampicina, fenitoína e hipérico (hierba de San Juan, *Hypericum perforatum*) que podrían requerir el aumento de la dosis de tacrolimus en casi todos los pacientes. También se han observado interacciones clínicamente importantes con fenobarbital, y se ha demostrado que las dosis de mantenimiento de los corticosteroides reducen las concentraciones sanguíneas del tacrolimus.

Las dosis elevadas de prednisolona o metilprednisolona que se administran para el tratamiento del rechazo agudo podrían aumentar o disminuir las concentraciones sanguíneas del tacrolimus.

La carbamazepina, el metamizol y la isoniazida podrían disminuir las concentraciones del tacrolimus.

Efecto del tacrolimus sobre el metabolismo de otros medicamentos

El tacrolimus es un inhibidor conocido de la CYP3A4; por lo tanto, su uso concomitante con medicamentos que se metabolizan a través de CYP3A4 puede afectar el metabolismo de dichos medicamentos.

La semivida de la ciclosporina se prolonga cuando se coadministra tacrolimus, y pueden presentarse efectos nefrotóxicos sinérgicos o aditivos. Por ello, no se recomienda la coadministración de ciclosporina y tacrolimus y debe tenerse precaución al administrar tacrolimus a pacientes que hayan estado tomando ciclosporina.

Se ha demostrado que el tacrolimus aumenta la concentración sanguínea de la fenitoína. Dado que el tacrolimus puede disminuir la depuración de los anticonceptivos esteroideos y provocar así una mayor exposición a las hormonas, se debe tener especial cuidado al decidir métodos anticonceptivos.

Acta No. 14 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Se tiene poca información sobre las interacciones entre el tacrolimus y las estatinas. Los datos disponibles indican que la coadministración del tacrolimus no altera en lo esencial la farmacocinética de las estatinas. Los datos obtenidos en animales indican que el tacrolimus podría disminuir la depuración del pentobarbital y de la fenazona y aumentar la semivida de estos fármacos.

Ácido micofenólico. Se debe tener precaución al cambiar la terapia combinada de ciclosporina, que interfiere con la recirculación enterohepática del ácido micofenólico, por tacrolimus, que carece de este efecto, ya que esto podría resultar en cambios en la exposición al ácido micofenólico. Los fármacos que interfieren con el ciclo enterohepático del ácido micofenólico pueden reducir el nivel plasmático y la eficacia del ácido micofenólico. La monitorización terapéutica del ácido micofenólico puede ser apropiada cuando se cambia de ciclosporina a tacrolimus o viceversa.

Impacto de la terapia antiviral de acción directa (AAD)

La farmacocinética de tacrolimus puede verse afectada por cambios en la función hepática durante el tratamiento con AAD, relacionados con la eliminación del virus del VHC. Se justifica una estrecha monitorización y un posible ajuste de la dosis de tacrolimus para garantizar la eficacia y seguridad continuas.

Otras interacciones causantes de efectos clínicos perjudiciales

La coadministración de tacrolimus con medicamentos de efectos nefrotóxicos o neurotóxicos conocidos (por ejemplo, antibióticos aminoglucósidos, inhibidores de la girasa, vancomicina, sulfametoxazol + trimetoprim, AINE, ganciclovir o aciclovir) puede aumentar tales efectos.

Se ha observado el aumento de la nefrotoxicidad después de la coadministración del tacrolimus con anfotericina B e ibuprofeno.

El tratamiento con tacrolimus puede causar hiperpotasemia o agravar la hiperpotasemia existente, por lo que se debe evitar la ingesta elevada de potasio y el uso de diuréticos ahorradores de potasio (p. ej., amilorida, triamtereno o espironolactona).

Los inmunodepresores pueden afectar la reacción a las vacunas. Durante el tratamiento con tacrolimus, la vacunación podría ser menos eficaz. Se debe evitar el uso de vacunas de organismos vivos atenuados.

Acta No. 14 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Adicionalmente, se requiere al interesado ajustar el Inserto para el usuario e información para el prescriptor, Versión: 286455-PRG-COL al presente concepto y retirar el siguiente texto:

“Recomendaciones posológicas para el tratamiento del rechazo de otros aloinjertos

Las recomendaciones posológicas relativas a los trasplantes pulmonares, pancreáticos e intestinales están basadas en un cuerpo reducido de datos de ensayos clínicos prospectivos. Se ha utilizado Prograf en pacientes de trasplante de pulmón con dosis orales iniciales de 0.10 a 0.15 mg/kg/día; en pacientes de trasplante de páncreas con dosis orales iniciales de 0.2 mg/kg/día; y en pacientes de trasplante de intestino con dosis orales iniciales de 0.3 mg/kg/día. “

3.1.9.6 EFEXOR® XR 37.5 MG CAPSULAS

Expediente : 19931663
Radicado : 20191173445 / 20201226386
Fecha : 01/12/2020
Interesado : PFIZER S.A.S.

Composición:

Cada cápsula de liberación prolongada contiene 37.5 mg de Venlafaxina Base

Forma farmacéutica: Cápsula de liberación prolongada

Indicaciones:

Tratamiento de depresión, incluyendo depresión asociada con ansiedad.

Para la prevención de la recaída y de la recurrencia de la depresión

Tratamiento de la ansiedad y del trastorno de ansiedad generalizada, incluyendo el tratamiento a largo plazo.

Tratamiento del trastorno de ansiedad social, incluyendo el tratamiento a largo plazo.

Tratamiento del trastorno de pánico, incluyendo el tratamiento a largo plazo.

Contraindicaciones:

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al medicamento, embarazo, lactancia y menores de 18 años. Tratamiento concomitante con inhibidores de la mao. No administrar antes de 14 días después de haber suspendido los inhibidores de la mao, ni administrar inhibidores mao antes de 7 días de haber suspendido la venlafaxina. Hipertensión persistente o no controlada. Debe

Acta No. 14 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



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.

Hipersensibilidad al medicamento, embarazo, lactancia y menores de 18 años. Tratamiento concomitante con inhibidores de la mao. No administrar antes de 14 días después de haber suspendido los inhibidores de la mao, ni administrar inhibidores mao antes de 7 días de haber suspendido la venlafaxina. Hipertensión persistente o no controlada. Debe administrarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal y/o hepática, los cuales requieren ajustes en la dosificación. Después de administrar el medicamento durante varios días, su supresión requiere un descenso gradual de la medicación. Debe establecerse un monitoreo periódico de la presión arterial

Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias especiales.

Suicidio / pensamientos suicidas o empeoramiento clínico.

Todos los pacientes tratados con venlafaxina deben ser monitoreados apropiadamente y observados estrechamente por un empeoramiento o suicidalidad. A los pacientes, familiares y sus cuidadores, se les debe advertir acerca de la aparición de ansiedad, agitación, ataques de pánico, insomnio, irritabilidad, hostilidad, agresividad, impulsividad, acatisia (inquietud psicomotora), hipomanía, manía, otros cambios inusuales en el comportamiento, empeoramiento de la depresión y generación de ideas suicidas, especialmente al inicio de la terapia o durante cualquier cambio de la dosis o del régimen de dosificación. Se debe considerar el riesgo de intento de suicidio especialmente en pacientes con depresión y se debe proporcionar la menor cantidad de medicamento, que sea consistente con el buen manejo del paciente, para reducir el riesgo de sobredosis.

El suicidio es un riesgo conocido de la depresión y de ciertos otros trastornos psiquiátricos, y estos trastornos, por sí mismos, son fuertes predictores de suicidio.

Análisis conjuntos de ensayos de corto plazo controlados con placebo, de medicamentos 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

Acta No. 14 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



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 descontinuación del tratamiento con antidepresivos, y algunas veces estos efectos pueden ser prolongados y severos. Se han observado suicidio/pensamientos suicidas y comportamientos agresivos en pacientes durante los cambios en el régimen de dosificación de venlafaxina, incluida la descontinuación 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 descontinuación. En algunos pacientes, la descontinuación puede durar meses o periodos más largos.

Disfunción sexual

Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (isrs) y los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (irsn) pueden causar síntomas de disfunción sexual como retraso o ausencia de la eyaculación, anorgasmia, priapismo, galactorrea. Se han notificado casos de disfunción sexual de larga duración en los que los síntomas persisten a pesar de la suspensión del isrs/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.

Acta No. 14 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



Reacciones similares al snm.

Como con otros agentes serotoninérgicos, puede ocurrir síndrome de la serotonina, una afección potencialmente mortal o reacciones similares al snm que potencialmente amenazan la vida, en el tratamiento con venlafaxina, particularmente con el uso concomitante de otros medicamentos serotoninérgicos incluidos irss, irns, anfetaminas y triptanos, fentanil, dextrometorfano, tramadol, tapentadol, meperidina, metadona y pentazocina, con medicamentos que deterioran el metabolismo de la serotonina incluidos los imao, por ejemplo, azul de metileno, o con antipsicóticos u otros antagonistas de la dopamina. Los síntomas del síndrome de serotonina pueden incluir cambios en el estado mental (por ejemplo, agitación, alucinaciones y coma), inestabilidad autonómica (por ejemplo, taquicardia, tensión arterial inestable e hipertermia), afecciones neuromusculares (por ejemplo, hiperreflexia, falta de coordinación), y/o síntomas gastrointestinales (por ejemplo, náuseas, vómito y diarrea). El síndrome de serotonina, en su forma más grave, puede asemejarse al snm, que incluye hipertermia, rigidez muscular, inestabilidad autonómica con posible fluctuación rápida de los signos vitales y cambios en el estado mental.

Si el tratamiento concomitante con venlafaxina y otros medicamentos que pueden afectar el sistema neurotransmisor serotoninérgico y/o dopaminérgico se justifica clínicamente, se aconseja observación cuidadosa del paciente, específicamente durante el inicio del tratamiento y cuando se incrementa la dosis.

No se recomienda la utilización concomitante de venlafaxina con precursores de la serotonina, por ejemplo, suplementos de triptófano.

Glaucoma de ángulo estrecho.

Puede ocurrir midriasis asociada al uso de venlafaxina. Se recomienda que los pacientes que presenten presión intraocular elevada o pacientes en riesgo de un glaucoma agudo de ángulo estrecho (glaucoma de ángulo cerrado) sean vigilados estrechamente.

Sistema cardiovascular.

La venlafaxina no ha sido evaluada en pacientes con una historia reciente de infarto de miocardio o con enfermedad cardíaca inestable. Por lo tanto, debe usarse con precaución en estos pacientes.

Se han reportado aumentos en la tensión arterial relacionados con la dosis en algunos pacientes tratados con venlafaxina. En la experiencia poscomercialización se han reportado casos de tensión arterial elevada que requirieron tratamiento inmediato. Se recomienda monitorear la tensión arterial para pacientes que reciben venlafaxina. La hipertensión pre-

Acta No. 14 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



existente debe ser controlada antes de iniciar el tratamiento con venlafaxina. Se debe tener precaución con los pacientes cuyas otras condiciones de base pueden verse comprometidas con un incremento en la presión sanguínea.

Se pueden presentar aumentos en la frecuencia cardíaca, particularmente con dosis elevadas. Debe ejercerse precaución en pacientes cuyas condiciones subyacentes puedan comprometerse con aumentos en la frecuencia cardíaca.

Se han informado casos de prolongación de la qtc, torsade de pointes (tdp), taquicardia ventricular y muerte súbita durante el uso posterior a la comercialización de venlafaxina. La mayoría de los informes ocurrió en asociación con sobredosis o en pacientes con otros factores de riesgo para prolongación de la qtc/tdp. Por lo tanto, la venlafaxina debe emplearse con precaución en pacientes con factores de riesgo para prolongación de la qtc.

Convulsiones.

Las convulsiones pueden ocurrir con la terapia de venlafaxina. Como con todos los antidepresivos, la venlafaxina debe ser iniciada con precaución en pacientes con antecedentes de convulsiones.

Manía/ hipomanía.

Puede ocurrir manía/hipomanía en una pequeña proporción de pacientes con trastornos del humor y que hayan recibido antidepresivos, incluyendo la venlafaxina. Como con otros antidepresivos, la venlafaxina debe usarse con precaución en pacientes con historia o con antecedentes familiares de trastorno bipolar.

Hiponatremia.

Pueden ocurrir casos de hiponatremia y/o el síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (siadh) con venlafaxina, usualmente en pacientes con un volumen disminuido o pacientes deshidratados. Pacientes ancianos, pacientes que toman diuréticos y pacientes quienes están de una u otra manera con un volumen disminuido, pueden tener un mayor riesgo en este evento.

Hemorragia.

Los inhibidores de la recaptación de serotonina pueden producir anormalidades 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

Acta No. 14 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



hemorragias que incluyen a los pacientes bajo tratamiento con anticoagulantes e inhibidores plaquetarios.

Pérdida de peso.

La seguridad y eficacia de la terapia con venlafaxina en combinación con los agentes para perder peso, incluyendo la fentermina, no han sido establecidas. La administración de venlafaxina clorhidrato concomitantemente con agentes para perder peso no está recomendada. La venlafaxina clorhidrato no está indicada para la pérdida de peso por sí sola o en combinación con otros productos.

Colesterol sérico.

En estudios controlados con placebo de al menos 3 meses de duración, se han registrado incrementos del colesterol sérico clínicamente relevantes en 5,3% de los pacientes tratados con venlafaxina y en 0,0% de los pacientes tratados con placebo. Deben considerarse las mediciones del colesterol sérico en pacientes con tratamientos prolongados.

Abuso y dependencia.

Los estudios clínicos no mostraron evidencia de búsqueda compulsiva del medicamento desarrollo de tolerancia o aumento escalado de dosis en el tiempo. Los estudios in vitro revelaron que la venlafaxina virtualmente no tiene ninguna afinidad con los receptores opiáceos, de benzodiazepinas, de fenciclidina (pcp), o sobre los receptores del ácido n-metil-D-aspartico (nmda). Tampoco se encontró que la venlafaxina tenga una actividad estimulante significativa sobre el sistema nervioso central (snc) de roedores. En estudios de discriminación de la droga realizados en primates, la venlafaxina no mostró 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.

Fertilidad, embarazo y lactancia.

La seguridad de la venlafaxina en el embarazo en humanos no se ha establecido. La venlafaxina debe administrarse a mujeres embarazadas únicamente si los beneficios esperados superan los riesgos posibles. Si se utiliza la venlafaxina hasta o un poco antes del nacimiento, los efectos de discontinuación de la venlafaxina en el recién nacido debe ser considerados. Algunos neonatos expuestos a venlafaxina, al final del tercer trimestre han desarrollado complicaciones que requieren alimentación por sonda nasogástrica soporte respiratorio u hospitalización prolongada. Tales complicaciones pueden surgir inmediatamente después del parto.

Acta No. 14 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Pueden observarse los siguientes síntomas en los recién nacidos si la madre ha usado un inhibidor de la recaptación de serotonina (isrs) al final del embarazo: irritabilidad, temblores, hipotonía, llanto persistente y dificultad para la succión o para dormir.

Cuando la venlafaxina fue administrada oralmente a ratas embarazadas durante la gestación y la lactancia, hubo una disminución de peso en las crías, un incremento en las crías nacidas muertas durante los 5 primeros días de lactancia, cuando las dosis comienzan durante el embarazo y continúa hasta el destete. La causa de estas muertes es desconocida. Estos efectos ocurren a 10 veces la dosis diaria humana (sobre una base de mg/kg) o 2,5 veces (sobre una base de mg/m²) de la dosis diaria humana de 375 mg de venlafaxina. La dosis sin efectos en la mortalidad de las crías fue 1,4 veces la dosis humana sobre una base de mg/kg o 0,25 veces la dosis humana en mg/m².

Un estudio prospectivo longitudinal de 201 mujeres con historia de depresión mayor, quienes fueron eutímicas en el comienzo del embarazo, mostró que las mujeres que descontinuaron el medicamento antidepresivo durante el embarazo eran más susceptibles a mostrar una recaída de la depresión mayor, comparadas con mujeres que continuaron con su tratamiento antidepresivo.

La exposición a irsn desde la mitad hasta las etapas finales del embarazo puede incrementar el riesgo de preeclampsia, y la exposición a irsn cercana al parto puede incrementar el riesgo de hemorragia posparto.

La venlafaxina y la odv se excretan en la leche humana; de tal forma que se debe tomar la decisión si continuar / interrumpir la lactancia o continuar / interrumpir el tratamiento, teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para un niño y el beneficio de la terapia para la mujer.

Efectos indeseables.

En la siguiente tabla se enumeran las reacciones adversas al medicamento (ram) conforme a la clasificación por órganos y sistemas (soc) en orden decreciente de gravedad médica.

Clasificación por órganos y sistemas	reacciones adversas al medicamento
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	agranulocitosis*, anemia aplásica*, pancitopenia*. Neutropenia*, trombocitopenia*
Trastornos del sistema inmunitario	reacción anafiláctica*
Trastornos endocrinos	secreción inapropiada de hormona antidiurética*, incremento de la prolactina en sangre*.
Trastornos metabólicos y nutricionales	hiponatremia*, disminución del apetito

Acta No. 14 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Trastornos psiquiátricos delirio*, estado de confusión*, manía, hipomanía, despersonalización*, alucinaciones, insomnio, sueños anormales, nerviosismo, disminución de la libido, agitación*, anorgasmia, orgasmo anormal, bruxismo*, apatía

Trastornos del sistema nervioso síndrome neuroléptico maligno*, síndrome serotoninérgico*, acatisia*, síncope, convulsiones, cefalea*, mareos, sedación, temblor, parestesia, disgeusia, mioclonos, trastorno del equilibrio*, coordinación anormal*, discinesia*, distonía*, discinesia tardía*

Trastornos oculares glaucoma de ángulo estrecho*, trastorno visual, trastornos de la acomodación, midriasis

Trastornos del oído y del laberinto tinnitus*

Trastornos cardíacos cardiomiopatía inducida por estrés (cardiomiopatía de takotsubo), torsade de pointes*, taquicardia ventricular*, fibrilación ventricular, prolongación del segmento qt en el electrocardiograma*, taquicardia, palpitaciones*

Trastornos vasculares hipertensión, hipotensión ortostática, hipotensión*, sofocos

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos disnea*, enfermedad pulmonar intersticial, eosinofilia pulmonar*, bostezos

Trastornos gastrointestinales hemorragia gastrointestinal*, pancreatitis*, diarrea*, vómitos, náuseas, boca seca, estreñimiento

Trastornos hepatobiliares hepatitis*, pruebas de función hepática anormales*

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo síndrome de stevens-johnson*, necrosis epidérmica tóxica*, angioedema*, eritema multiforme*, sarpullido, hiperhidrosis*, prurito*, sudoración nocturna*, urticaria*, alopecia*, equimosis, reacción fotosensible

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo rabdomiólisis*, hipertonía

Trastornos renales y urinarios micción trastornada, retención urinaria, incontinencia urinaria*, polaquiuria*

Trastornos del sistema reproductivo y de las mamas problemas de eyaculación, disfunción eréctil, metrorragia*, menorragia*

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración fatiga, astenia, escalofríos*, sangrado en membranas mucosas*

Pruebas complementarias prolongación del tiempo de sangrado*, pérdida de peso, aumento de peso, aumento del colesterol en sangre*

Lesión, envenenamiento y complicaciones del procedimiento fractura ósea

*reacciones adversas al medicamento identificadas durante la poscomercialización.

Pacientes pediátricos.

En general el perfil de reacciones adversas de venlafaxina (en estudios controlados con placebo), en niños y adolescentes (de 6 a 17 años de edad), fue similar al observado en los adultos. Como con los adultos se observó disminución en el apetito, pérdida de peso, incremento en la presión sanguínea e incremento del colesterol sérico.

Acta No. 14 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



En estudios clínicos con pacientes pediátricos se ha observado como reacción adversa la ideación suicida. También se ha observado aumento de reportes de hostilidad especialmente lesiones autoinflingidas en el trastorno depresivo mayor.

Particularmente, fueron observadas las siguientes reacciones adversas: dolor abdominal, agitación, dispepsia, equimosis epistaxis y mialgia.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020008518 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 allegado mediante radicado No. 20201226386

Nueva dosificación:

Dosis y método de administración.

Se recomienda que las cápsulas de liberación prolongada sean tomadas con la comida y aproximadamente a la misma hora cada día. Las cápsulas deben ser tragadas enteras con líquido y no deben ser partidas, trituradas, masticadas o disueltas, o también puede ser administrado abriendo cuidadosamente la cápsula y colocando el contenido completo en una cucharada de compota de manzana. Esta mezcla debe ser ingerida inmediatamente, sin masticar, y debe estar seguida de un vaso de agua que asegure la ingestión completa de los microgránulos.

Con la excepción de los pacientes con trastorno de ansiedad social (TAS) (ver abajo), 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

Acta No. 14 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



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.

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 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.

Acta No. 14 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



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. (Ver las secciones 4.4 y 4.8).

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



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 (monoaminooxidasa). No administrar antes de 14 días después de haber suspendido los inhibidores de la MAO, ni administrar inhibidores MAO antes de 7 días de haber suspendido la Venlafaxina.

Hipertensión persistente o no controlada. Debe administrarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal y/o hepática, los cuales requieren ajustes en la dosificación. Después de administrar el medicamento durante varios días, su supresión requiere un descenso gradual de la medicación. Debe establecerse un monitoreo periódico de la presión arterial.

Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias especiales

Suicidio / pensamientos suicidas o empeoramiento clínico.

Todos los pacientes tratados con venlafaxina deben ser monitoreados apropiadamente y observados estrechamente por un empeoramiento o suicidalidad. A los pacientes, familiares y sus cuidadores, se les debe advertir acerca de la aparición de ansiedad, agitación, ataques de pánico, insomnio, irritabilidad, hostilidad, agresividad, impulsividad, acatisia (inquietud psicomotora), hipomanía, manía, otros cambios inusuales en el comportamiento, empeoramiento de la depresión y generación de ideas suicidas, especialmente al inicio de la terapia o durante cualquier cambio de la dosis o del régimen

Acta No. 14 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



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 (ver también la sección 4.8).

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 (Ver sección 4.8). Se han observado suicidio/pensamientos suicidas y comportamientos agresivos en pacientes durante los cambios en el régimen de dosificación de venlafaxina, incluida la discontinuación del tratamiento (Ver arriba en sección 4.4 Suicidio / Pensamientos suicidas o Agravamiento clínico y Agresión). 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 (Ver sección 4.2). 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.

Acta No. 14 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Fracturas Óseas

Los estudios epidemiológicos muestran aumento en el riesgo de fracturas óseas en pacientes que están recibiendo inhibidores de la recaptación de serotonina (IRS) incluida venlafaxina. Aún no se comprende completamente el mecanismo que conlleva a ese riesgo.

Uso en niños y Adolescentes.

Venlafaxina no debe usarse en el tratamiento de niños y adolescentes menores de 18 años. Los comportamientos suicidas (intentos de suicidio e ideas de suicidio), y la hostilidad (predominantemente agresión, comportamiento de confrontación e irritación) fueron constatados con más frecuencia en ensayos clínicos con niños y adolescentes tratados con antidepresivos frente a aquellos tratados con placebo. Además, no hay evidencia sobre la seguridad a largo plazo en niños y adolescentes en lo referente al crecimiento, madurez y el desarrollo cognitivo y conductual.

Los estudios que se han realizado sugieren que venlafaxina podría afectar adversamente el peso y la estatura. La seguridad de venlafaxina para el tratamiento de pacientes pediátricos no se ha evaluado de forma sistemática para el tratamiento crónico mayor a seis meses de duración. En los estudios realizados en pacientes pediátricos (edades de 6 a 17), la ocurrencia de aumento en la presión arterial y en el colesterol considerado clínicamente relevante en pacientes pediátricos fue similar a la observada en pacientes adultos. En consecuencia, las precauciones para adultos se aplican para pacientes pediátricos. La seguridad de venlafaxina en niños menores de 6 años no ha sido evaluada.

Reacciones similares al SNM.

Como con otros agentes serotoninérgicos, puede ocurrir síndrome de la serotonina, una afección potencialmente mortal o reacciones similares al SNM que potencialmente amenazan la vida, en el tratamiento con venlafaxina, particularmente con el uso concomitante de otros medicamentos serotoninérgicos incluidos IRSS, IRNS, anfetaminas y triptanos, fentanil, dextrometorfano, tramadol, tapentadol, meperidina, metadona y pentazocina, con medicamentos que deterioran el metabolismo de la serotonina incluidos los IMAO, por ejemplo, azul de metileno, o con antipsicóticos u otros antagonistas de la dopamina. Los síntomas del síndrome de serotonina pueden incluir cambios en el estado mental (por ejemplo, agitación, alucinaciones y coma), inestabilidad autonómica (por ejemplo, taquicardia, tensión arterial inestable e hipertermia), afecciones neuromusculares (por ejemplo, hiperreflexia, falta de coordinación), y/o síntomas gastrointestinales (por ejemplo, náuseas, vómito y diarrea). El síndrome de serotonina, en su forma más grave, puede asemejarse al SNM, que incluye hipertermia, rigidez muscular, inestabilidad

Acta No. 14 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



autonómica con posible fluctuación rápida de los signos vitales y cambios en el estado mental (ver sección 4.5).

Si el tratamiento concomitante con venlafaxina y otros medicamentos que pueden afectar el sistema neurotransmisor serotoninérgico y/o dopaminérgico se justifica clínicamente, se aconseja observación cuidadosa del paciente, específicamente durante el inicio del tratamiento y cuando se incrementa la dosis.

No se recomienda la utilización concomitante de venlafaxina con precursores de la serotonina, por ejemplo, suplementos de triptófano.

Glaucoma de Ángulo Estrecho.

Puede ocurrir midriasis asociada al uso de venlafaxina. Se recomienda que los pacientes que presenten presión intraocular elevada o pacientes en riesgo de un glaucoma agudo de ángulo estrecho (glaucoma de ángulo cerrado) sean vigilados estrechamente.

Sistema cardiovascular.

La venlafaxina no ha sido evaluada en pacientes con una historia reciente de infarto de miocardio o con enfermedad cardíaca inestable. Por lo tanto, debe usarse con precaución en estos pacientes.

Se han reportado aumentos en la tensión arterial relacionados con la dosis en algunos pacientes tratados con venlafaxina. En la experiencia poscomercialización se han reportado casos de tensión arterial elevada que requirieron tratamiento inmediato. Se recomienda monitorear la tensión arterial para pacientes que reciben venlafaxina. La hipertensión pre-existente debe ser controlada antes de iniciar el tratamiento con venlafaxina. Se debe tener precaución con los pacientes cuyas otras condiciones de base pueden verse comprometidas con un incremento en la presión sanguínea.

Se pueden presentar aumentos en la frecuencia cardíaca, particularmente con dosis elevadas. Debe ejercerse precaución en pacientes cuyas condiciones subyacentes puedan comprometerse con aumentos en la frecuencia cardíaca.

Se han informado casos de prolongación de la QTc, Torsade de Pointes (TdP), taquicardia ventricular y muerte súbita durante el uso posterior a la comercialización de venlafaxina. La mayoría de los informes ocurrió en asociación con sobredosis o en pacientes con otros factores de riesgo para prolongación de la QTc/TdP. Por lo tanto, la venlafaxina debe emplearse con precaución en pacientes con factores de riesgo para prolongación de la QTc.

Acta No. 14 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



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

Acta No. 14 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



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.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado en respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No. 27 de 2019, numeral 3.1.9.6., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar las modificaciones solicitadas por el interesado para el producto de la referencia, con la siguiente información:

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de contraindicaciones**
- **Modificación de precauciones o advertencias**
- **Información para prescribir CDS versión 34.0 10 Julio del 2019 allegado mediante radicado No. 20201226386**

Nueva dosificación:

Dosis y método de administración.

Se recomienda que las cápsulas de liberación prolongada sean tomadas con la comida y aproximadamente a la misma hora cada día. Las cápsulas deben ser tragadas enteras con líquido y no deben ser partidas, trituradas, masticadas o disueltas, o también puede ser administrado abriendo cuidadosamente la cápsula y colocando el contenido completo en una cucharada de compota de manzana. Esta mezcla debe ser ingerida inmediatamente, sin masticar, y debe estar seguida de un vaso de agua que asegure la ingestión completa de los microgránulos.

Acta No. 14 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Con la excepción de los pacientes con trastorno de ansiedad social (TAS) (ver abajo), 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. 14 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



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 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. (Ver las secciones 4.4 y 4.8).

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

Acta No. 14 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



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



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 (ver también la sección 4.8).

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 (Ver sección 4.8). Se han observado suicidio/pensamientos suicidas y comportamientos agresivos en pacientes durante los cambios en el régimen de dosificación de venlafaxina, incluida la discontinuación del tratamiento (Ver arriba en sección 4.4 Suicidio / Pensamientos suicidas o Agravamiento clínico y Agresión). Por lo tanto, se recomienda que la dosificación de venlafaxina sea reducida gradualmente y de manera individual, también que los pacientes sean monitoreados

Acta No. 14 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



estrechamente durante la discontinuación (Ver sección 4.2). 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

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

Acta No. 14 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



potencialmente amenazan la vida, en el tratamiento con venlafaxina, particularmente con el uso concomitante de otros medicamentos serotoninérgicos incluidos IRSS, IRNS, anfetaminas y triptanos, fentanil, dextrometorfano, tramadol, tapentadol, meperidina, metadona y pentazocina, con medicamentos que deterioran el metabolismo de la serotonina incluidos los IMAO, por ejemplo, azul de metileno, o con antipsicóticos u otros antagonistas de la dopamina. Los síntomas del síndrome de serotonina pueden incluir cambios en el estado mental (por ejemplo, agitación, alucinaciones y coma), inestabilidad autonómica (por ejemplo, taquicardia, tensión arterial inestable e hipertermia), afecciones neuromusculares (por ejemplo, hiperreflexia, falta de coordinación), y/o síntomas gastrointestinales (por ejemplo, náuseas, vómito y diarrea). El síndrome de serotonina, en su forma más grave, puede asemejarse al SNM, que incluye hipertermia, rigidez muscular, inestabilidad autonómica con posible fluctuación rápida de los signos vitales y cambios en el estado mental (ver sección 4.5).

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

Acta No. 14 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



tratamiento con venlafaxina. Se debe tener precaución con los pacientes cuyas otras condiciones de base pueden verse comprometidas con un incremento en la presión sanguínea.

Se pueden presentar aumentos en la frecuencia cardíaca, particularmente con dosis elevadas. Debe ejercerse precaución en pacientes cuyas condiciones subyacentes puedan comprometerse con aumentos en la frecuencia cardíaca.

Se han informado casos de prolongación de la QTc, Torsade de Pointes (TdP), taquicardia ventricular y muerte súbita durante el uso posterior a la comercialización de venlafaxina. La mayoría de los informes ocurrió en asociación con sobredosis o en pacientes con otros factores de riesgo para prolongación de la QTc/TdP. Por lo tanto, la venlafaxina debe emplearse con precaución en pacientes con factores de riesgo para prolongación de la QTc.

Convulsiones.

Las convulsiones pueden ocurrir con la terapia de venlafaxina. Como con todos los antidepresivos, la venlafaxina debe ser iniciada con precaución en pacientes con antecedentes de convulsiones.

Manía/ Hipomanía.

Puede ocurrir manía/hipomanía en una pequeña proporción de pacientes con trastornos del humor y que hayan recibido antidepresivos, incluyendo la venlafaxina. Como con otros antidepresivos, la venlafaxina debe usarse con precaución en pacientes con historia o con antecedentes familiares de trastorno bipolar.

Hiponatremia.

Pueden ocurrir casos de hiponatremia y/o el síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH) con venlafaxina, usualmente en pacientes con un volumen disminuido o pacientes deshidratados. Pacientes ancianos, pacientes que toman diuréticos y pacientes quienes están de una u otra manera con un volumen disminuido, pueden tener un mayor riesgo en este evento.

Hemorragia.

Los inhibidores de la recaptación de serotonina pueden producir anormalidades 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

Acta No. 14 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



pacientes con predisposición a hemorragias que incluyen a los pacientes bajo tratamiento con anticoagulantes e inhibidores plaquetarios.

Pérdida de peso.

La seguridad y eficacia de la terapia con venlafaxina en combinación con los agentes para perder peso, incluyendo la fentermina, no han sido establecidas. La administración de venlafaxina clorhidrato concomitantemente con agentes para perder peso no está recomendada. La venlafaxina clorhidrato no está indicada para la pérdida de peso por sí sola o en combinación con otros productos.

Colesterol sérico.

En estudios controlados con placebo de al menos 3 meses de duración, se han registrado incrementos del colesterol sérico clínicamente relevantes en 5,3% de los pacientes tratados con venlafaxina y en 0,0% de los pacientes tratados con placebo. Deben considerarse las mediciones del colesterol sérico en pacientes con tratamientos prolongados.

Abuso y Dependencia.

Los estudios clínicos no mostraron evidencia de búsqueda compulsiva del medicamento desarrollo de tolerancia o aumento escalado de dosis en el tiempo.

Los estudios in vitro revelaron que la venlafaxina virtualmente no tiene ninguna afinidad con los receptores opiáceos, de benzodiazepinas, de fenciclidina (PCP), o sobre los receptores del ácido N-metil-D-aspartico (NMDA). Tampoco se encontró que la venlafaxina tenga una actividad estimulante significativa sobre el sistema nervioso central (SNC) de roedores. En estudios de discriminación de la droga realizados en primates, la venlafaxina no mostró 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.

Finalmente, la Sala recomienda aprobar la información para prescribir CDS versión 34.0 10 Julio del 2019 allegado mediante radicado No. 20201226386.

3.1.9.7 COMBIVIR® TABLETAS

Expediente : 224991
Radicado : 20201258378
Fecha : 30/12/2020

Acta No. 14 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Interesado : GLAXOSMITHKLINE COLOMBIA S.A.

Composición:

Cada tableta cubierta con película contiene lamivudina 150,0 mg, zidovudina 300,0 mg

Forma farmacéutica: Tableta cubierta con película

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

- Inserto para usuario, versión: GDS21/ IPI09 de 14 de septiembre de 2020
- Información para prescriptor: GDS21/ IPI09 de 14 de septiembre de 2020
- Modificación de Dosificación
- Modificación de Contraindicaciones
- Modificación de Precauciones y Advertencias
- Modificación de Reacciones Adversas
- Modificación de Interacciones

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

- **Inserto para usuario, versión: GDS21/ IPI09 de 14 de septiembre de 2020**
- **Información para prescriptor: GDS21/ IPI09 de 14 de septiembre de 2020**
- **Modificación de Dosificación**
- **Modificación de Contraindicaciones**
- **Modificación de Precauciones y Advertencias**
- **Modificación de Reacciones Adversas**
- **Modificación de Interacciones**

NUEVA DOSIFICACIÓN

Forma farmacéutica: Tabletas recubiertas.

La terapia con COMBIVIR debe ser iniciada y vigilada por un médico con experiencia en el tratamiento de la infección ocasionada por el VIH.

COMBIVIR puede ser administrado con o sin alimentos.

Para garantizar la administración de la dosis completa, sería ideal que la(s) tableta(s)

Acta No. 14 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



fueran(n) deglutidas sin triturarse. Para aquellos pacientes que no puedan deglutir tabletas, éstas pueden ser trituradas y adicionadas a una pequeña cantidad de líquido o alimento semisólido, que deberá consumirse inmediatamente.

Poblaciones

- **Adultos y adolescentes con un peso corporal de cuando menos 30 kg**

La dosis recomendada de COMBIVIR consiste en una tableta administrada dos veces al día.

- **Niños con un peso corporal entre 21 kg y 30 kg**

La dosis oral recomendada de COMBIVIR consiste en media tableta tomada en la mañana y una tableta completa tomada en la noche.

- **Niños con un peso corporal de 14 kg a 21 kg**

La dosis oral recomendada de COMBIVIR consiste en media tableta tomada dos veces al día.

Para niños con un peso corporal menor de 14 kg, la lamivudina (EPIVIRMR) y la zidovudina (RETROVIRMR) deben ser tomadas como formulaciones separadas, de conformidad con la dosis prescrita para estos productos.

Si se indica clínicamente que debe reducirse la dosificación de COMBIVIR, o si se requiere reducir la dosis o interrumpir la administración de alguno de los componentes de COMBIVIR (lamivudina o zidovudina), existen preparaciones separadas de lamivudina (EPIVIR) y zidovudina (RETROVIR) en tabletas/cápsulas y solución oral.

- **Pacientes de edad avanzada**

No se dispone de datos específicos, sin embargo, se recomienda tener un cuidado especial en este grupo de edad debido a los cambios asociados con la edad, como la disminución de la función renal y la alteración en los parámetros hematológicos.

- **Insuficiencia renal**

Se requiere realizar ajustes en la dosificación de lamivudina en aquellos pacientes que exhiben una depuración de creatinina inferior a 30 mL/min. Por tanto, es recomendable administrar preparaciones separadas de lamivudina y zidovudina a estos pacientes.

- **Insuficiencia hepática**

Es posible que se requiera realizar ajustes en la dosificación de zidovudina en aquellos pacientes con insuficiencia hepática. Por tanto, es recomendable administrar preparaciones separadas de lamivudina y zidovudina a los pacientes que padecen insuficiencia hepática severa.

- **Ajustes de dosificación en los pacientes con efectos adversos hematológicos**

Es posible que se requiera realizar ajustes en la dosificación de zidovudina si los niveles de hemoglobina descienden a un valor inferior a 9 g/dL ó 5.59 mmol/L, o si el recuento de neutrófilos desciende a un valor inferior a $1.0 \times 10^9/L$. Como no es posible realizar ajustes en la dosificación de COMBIVIR, deberán emplearse preparaciones

Acta No. 14 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



separadas de zidovudina y lamivudina.

NUEVAS CONTRAINDICACIONES

El uso de **COMBIVIR** se contraindica en aquellos pacientes con hipersensibilidad conocida a la lamivudina, zidovudina o a cualquiera de los ingredientes de la preparación.

La zidovudina se contraindica en los pacientes con recuentos de neutrófilos anormalmente bajos (inferiores a $0.75 \times 10^9/L$) o niveles de hemoglobina anormalmente bajos (menores de 7.5 g/dL ó 4.65 mmol/L). Por tanto, se contraindica el uso de **COMBIVIR** en estos pacientes.

NUEVAS PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

En esta sección se incluyen las advertencias y precauciones especiales concernientes tanto a la lamivudina como a la zidovudina. No existen advertencias o precauciones adicionales que sean pertinentes a la combinación **COMBIVIR**.

En los casos en que se requiera realizar ajustes en la dosificación, es recomendable administrar preparaciones separadas de lamivudina y zidovudina.

En dichos casos, el médico deberá consultar la información individual sobre prescripción de estos medicamentos.

Se debe advertir a los pacientes que no deben emplear concomitantemente medicamentos autoadministrados.

Existe la posibilidad de que los pacientes tratados con **COMBIVIR**, o con cualquier otra terapia antirretrovírica, sigan desarrollando infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección ocasionada por el VIH.

Por tanto, los pacientes deben permanecer bajo estrecha observación clínica por médicos con experiencia en el tratamiento de la infección ocasionada por el VIH.

- **Transmisión de la infección**

Si bien se ha demostrado que la supresión viral eficaz con terapia antirretrovírica reduce sustancialmente el riesgo de transmisión sexual, no se puede excluir un riesgo residual. Se deben tomar precauciones para prevenir la transmisión de acuerdo con las guías nacionales.

Riesgo de presentar acidosis láctica.

Riesgo de lipoatrofia.

Acta No. 14 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



Osteonecrosis: se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con infección avanzada por el VIH y/o exposición prolongada al tratamiento antirretroviral combinado (TARC), aunque se considera que la etiología es multifactorial (incluyendo uso de corticoesteroides, consumo de alcohol, inmunodepresión grave, índice de masa corporal elevado). Se debe aconsejar a los pacientes que consulten al médico si experimentan molestias o dolor articular, rigidez articular o dificultad para moverse.

Disfunción mitocondrial tras la exposición *in utero*:

Los análogos de nucleós(t)idos pueden afectar a la función mitocondrial en un grado variable, siendo más marcado con la estavudina, la didanosina y la zidovudina. Ha habido informes de disfunción mitocondrial en bebés VIH negativo-expuestos in útero y/o post-parto a análogos de nucleósidos; estos concernieron predominantemente al tratamiento con regímenes que contenían zidovudina. Las principales reacciones adversas notificadas fueron trastornos hematológicos (anemia, neutropenia) y trastornos metabólicos (hiperlactatemia, hiperlipasemia). Estas reacciones fueron a menudo transitorias. Se han notificado raramente trastornos neurológicos de aparición tardía (hipertonía, convulsión, comportamiento anormal). Actualmente no se sabe si estos trastornos neurológicos son transitorios o permanentes. Estos hallazgos se deben considerar en cualquier niño expuesto *in utero* a análogos de nucleós(t)idos que presenten hallazgos clínicos graves de etiología desconocida, especialmente hallazgos neurológicos.

Estos hallazgos no afectan a las recomendaciones nacionales actuales para utilizar tratamiento antirretroviral en mujeres embarazadas para prevenir la transmisión vertical del VIH.

- **Efectos adversos hematológicos**

Se puede esperar que los pacientes que reciben tratamiento con zidovudina presenten anemia, neutropenia y leucopenia (*usualmente* secundaria a la neutropenia). Estos trastornos ocurren con mayor frecuencia cuando se administran dosis superiores de zidovudina (1200 a 1500 mg/día), en pacientes con enfermedad por VIH en etapa avanzada y en aquellos que exhiben una reserva medular deficiente antes del tratamiento. Por tanto, se deben vigilar cuidadosamente los parámetros hematológicos en los pacientes que reciben tratamiento con **COMBIVIR**.

Generalmente, no se observan estos efectos hematológicos antes de transcurrir de cuatro a seis semanas de terapia. Por lo general, en aquellos pacientes que presentan enfermedad sintomática por VIH en etapa avanzada, es recomendable realizar análisis de sangre cuando menos cada 2 semanas, durante los primeros 3 meses de terapia, y cuando menos una vez al mes en lo sucesivo. En los pacientes que padecen enfermedad por VIH en etapa temprana, casi no se presentan efectos adversos hematológicos.

Acta No. 14 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Dependiendo del estado general del paciente, los análisis de sangre pueden realizarse con menor frecuencia, por ejemplo, cada mes o cada tres meses.

Es posible que se requiera realizar un ajuste adicional en la dosificación de zidovudina, en caso de que se presente una *mielosupresión* o anemia severa durante el tratamiento con **COMBIVIR**, o en aquellos pacientes con un deterioro medular preexistente, como, por ejemplo, niveles de hemoglobina inferiores a 9 g/dL (5.59 mmol/L) o recuentos de neutrófilos inferiores a $1.0 \times 10^9/L$. Como no es posible realizar ajustes en la dosificación de **COMBIVIR**, deberán emplearse preparaciones separadas de zidovudina y lamivudina

- **Pancreatitis**

En raras ocasiones se han observado casos de pancreatitis en algunos pacientes tratados con lamivudina y zidovudina. Sin embargo, no es claro si estos casos se debieron al tratamiento medicamentoso, o a la enfermedad por VIH ya existente. Se debe considerar la posibilidad de ocurrencia de pancreatitis cada vez que un paciente desarrolle dolor abdominal, náuseas, vómito o se le detecten marcadores bioquímicos elevados. Se debe suspender la administración de **COMBIVIR** hasta descartar un diagnóstico de pancreatitis.

- **Acidosis láctica/hepatomegalia severa con esteatosis**

Se han comunicado casos de acidosis láctica y hepatomegalia severa con esteatosis, con inclusión de casos mortales, al usar análogos de nucleósido antirretrovíricos, ya sea solos o en combinación, incluyendo lamivudina y zidovudina. La mayoría de estos casos ha tenido lugar en mujeres.

Las manifestaciones clínicas que pueden indicar el desarrollo de acidosis láctica incluyen debilidad generalizada, anorexia y pérdida de peso súbita e inexplicable, así como síntomas gastrointestinales y síntomas respiratorios (disnea y taquipnea).

Se debe tener precaución al administrar **COMBIVIR** particularmente a los que se sabe exhiben factores de riesgo de padecer enfermedades hepáticas. Se debe suspender el tratamiento con **COMBIVIR** en cualquier paciente que desarrolle hallazgos clínicos o de laboratorio que sugieran la presencia de acidosis láctica con o sin hepatitis (que pueden incluir hepatomegalia y esteatosis, aún en ausencia de elevaciones muy notables en los niveles de aminotransferasas).

- **Lipoatrofia**

El tratamiento con zidovudina se ha asociado con pérdida de grasa subcutánea. La incidencia y gravedad de la lipoatrofia están relacionadas con la exposición acumulativa. Esta pérdida de grasa es más evidente en la cara, extremidades y nalgas, y sólo puede ser parcialmente reversible y la mejoría puede tomar varios meses cambiando a un régimen libre de zidovudina. Los pacientes *deben* ser regularmente evaluados para signos de lipoatrofia durante la terapia con **COMBIVIR**

Acta No. 14 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



y otros productos conteniendo zidovudina (Retrovir y Trizivir), y si es factible se debería cambiar la terapia a un régimen alternativo si se sospecha el desarrollo de lipoatrofia.

- **Lípidos séricos y glucosa en sangre**

Los niveles de lípidos séricos y glucosa en sangre pueden aumentar durante la terapia *antirretrovírica*. El control de la enfermedad y los cambios en el estilo de vida también pueden ser factores contribuyentes. Se debe tener en consideración la medición de los niveles de lípidos séricos y glucosa en sangre. Las alteraciones de lípidos deben ser manejadas apropiadamente de acuerdo con la clínica.

- **Síndrome de Reconstitución Inmunológica**

En aquellos pacientes infectados por el VIH, que presentan una deficiencia inmunitaria de grado severo al momento de iniciar la terapia antirretrovírica (TAR), puede ocurrir una reacción inflamatoria, a las infecciones oportunistas asintomáticas o residuales, que ocasionen serios trastornos clínicos o un agravamiento de los síntomas. Normalmente estas reacciones se observan dentro de las primeras semanas o meses posteriores a la iniciación de la TAR. Ejemplos importantes son la retinitis citomegalovírica, infecciones micobacterianas generalizadas o focales, o ambas, así como neumonía ocasionada por cepas de *Pneumocystis jiroveci* (a menudo referido como NPC).

Se debe evaluar, sin demora alguna, cualquier síntoma inflamatorio que se presente y, cuando sea necesario, iniciar un tratamiento. También se ha reportado la ocurrencia de trastornos autoinmunes (tales como enfermedad de Graves, polimiositis y síndrome de Guillain-Barre) al presentarse la reconstitución inmunológica, sin embargo, el tiempo para su aparición es *más variable*, y puede ocurrir muchos meses después del inicio del tratamiento y algunas veces puede haber una presentación atípica.

- **Pacientes coinfectados por el virus de Hepatitis B**

Las pruebas clínicas, así como el uso comercial de la lamivudina, han mostrado que algunos pacientes que padecen enfermedad crónica ocasionada por el virus de hepatitis B (VHB) pueden experimentar indicios clínicos, o de laboratorio, de hepatitis recurrente a la suspensión de la terapia con lamivudina, lo cual podría tener consecuencias más severas en aquellos pacientes con enfermedad hepática descompensada. Si se suspende la administración de *COMBIVIR* en los pacientes coinfectados con el virus de hepatitis B, debe considerarse una vigilancia periódica tanto de las pruebas de función hepática como de los marcadores de replicación del VHB.

- **Pacientes coinfectados por el virus de Hepatitis C**

Acta No. 14 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



Al administrar zidovudina como parte del régimen utilizado en el tratamiento del VIH, se han notificado casos de exacerbación de anemia ocasionada por la administración de ribavirina. Sin embargo, aún no se ha dilucidado el mecanismo exacto.

Por tanto, no se recomienda administrar ribavirina y zidovudina de manera concomitante y, si esto ya se encuentra establecido, se debe contemplar un reemplazo de la zidovudina en un régimen terapéutico antirretrovírico de combinación (ART por sus siglas en inglés), ya establecido. Esto es particularmente importante en pacientes con antecedentes conocidos de anemia inducida por la administración de zidovudina.

NUEVAS REACCIONES ADVERSAS

Efectos Adversos

Se han producido comunicaciones de efectos adversos durante el tratamiento de la enfermedad ocasionada por el VIH, con lamivudina y zidovudina administradas de manera individual o en combinación. En muchos casos, no es claro si esos eventos se relacionan con la lamivudina, la zidovudina o la gran gama de medicamentos empleados en el tratamiento de la enfermedad ocasionada por el VIH, o si son el resultado del proceso patológico subyacente. Como COMBIVIR contiene lamivudina y zidovudina, se pueden esperar el tipo y la severidad de los efectos adversos que se asocian con cada uno de los compuestos, mismos listados más adelante. No existen indicios de toxicidad añadida después de administrar concomitantemente ambos compuestos.

Se ha empleado la siguiente convención para la clasificación de los efectos adversos: muy común ($>1/10$), común ($>1/100$, $<1/10$), no común ($>1/1,000$, $<1/100$), raro ($>1/10,000$, $<1/1,000$) muy raro ($<1/10,000$).

Lamivudina:

Trastornos sanguíneos y del sistema linfático

No comunes: Neutropenia, anemia, trombocitopenia.

Muy raro: Aplasia eritrocítica pura.

Trastornos metabólicos y nutricionales

Común: Hiperlactatemia.

Raro: Acidosis láctica

Trastornos del sistema nervioso

Común: Cefalea.

Muy raros: Parestesia. Se han comunicado casos de neuropatía periférica, aunque no se sabe con precisión si existe alguna relación causal con el tratamiento.

Acta No. 14 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



Trastornos gastrointestinales

Comunes: Náuseas, vómito, dolor en el abdomen superior, diarrea.

Raros: Pancreatitis, aunque no se sabe con precisión si existe alguna relación causal con el tratamiento.

Aumentos en los niveles séricos de amilasa.

Trastornos hepatobiliares

No comunes: Elevaciones transitorias en los niveles de enzimas hepáticas (ASAT, ALAT).

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Comunes: Exantema, alopecia.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Comunes: Artralgia, trastornos musculares.

Raro: Rabdomiólisis.

Trastornos generales y en el sitio de administración

Comunes: Fatiga, malestar general, fiebre.

Zidovudina:

Trastornos sanguíneos y del sistema linfático

Comunes: Anemia (que puede requerir transfusiones), neutropenia y leucopenia.

Estos trastornos ocurren con mayor frecuencia al administrar dosis mayores (1200 a 1500mg/día) y en pacientes que padecen la enfermedad por VIH en etapa avanzada (especialmente si hay una reserva medular deficiente antes del tratamiento) y, en particular, en los pacientes cuyos recuentos de células CD4 son inferiores a 100/mm³. Es posible que se vuelva necesario hacer una reducción en la dosificación o interrumpir la terapia. También se observó un aumento en la incidencia de casos de neutropenia en aquellos pacientes cuyos recuentos de neutrófilos, niveles de hemoglobina y niveles séricos de vitamina B12 fueron bajos al inicio de la terapia con zidovudina.

No comunes: Trombocitopenia y pancitopenia (con hipoplasia medular).

Raro: Aplasia eritrocítica pura.

Muy raro: Anemia aplásica.

Trastornos metabólicos y nutricionales

Común: Hiperlactatemia.

Raros: Acidosis láctica, anorexia.

El tratamiento con zidovudina se ha asociado con pérdida de grasa subcutánea.

Trastornos psiquiátricos

Acta No. 14 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



Raros: Ansiedad y depresión.

Trastornos del sistema nervioso

Muy común: Cefalea.

Común: Mareos.

Raros: Insomnio, parestesia, somnolencia, pérdida de agudeza mental, convulsiones.

Trastornos cardiacos

Raro: Miocardiopatía.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

No común: Disnea.

Raro: Tos.

Trastornos gastrointestinales

Muy común: Náuseas.

Comunes: Vómito, dolor abdominal y diarrea.

No común: Flatulencia.

Raros: Pigmentación de la mucosa bucal, perturbación del sentido del gusto y dispepsia.

Pancreatitis.

Trastornos hepatobiliares

Comunes: Elevaciones en los niveles sanguíneos de enzimas hepáticas y bilirrubina.

Raros: Trastornos hepáticos, como hepatomegalia severa con esteatosis.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

No comunes: Exantema y prurito.

Raros: Pigmentación de las uñas y la piel, urticaria y sudoración.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Común: Mialgia.

No común: Miopatía.

Trastornos renales y urinarios

Raro: Polaquiuria.

Trastornos mamarios y del aparato reproductor

Raro: Ginecomastia.

Trastornos generales y en el sitio de administración

Acta No. 14 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



Común: Malestar general.

No comunes: Fiebre, dolor generalizado y astenia.

Raros: Escalofríos, dolor torácico y síndrome similar a la influenza.

NUEVAS INTERACCIONES

Como la formulación COMBIVIR contiene lamivudina y zidovudina, existe la posibilidad de que cualesquier interacciones identificadas individualmente con estos agentes tengan lugar al administrar COMBIVIR. Las interacciones que se listan a continuación no deben considerarse exhaustivas, pero son representativas de las clases de medicamentos con los cuales debe tenerse precaución.

Efecto de Lamivudina sobre la Farmacocinética de Otros Agentes

In vitro, lamivudina no demostró o lo hizo débilmente inhibición de los transportadores de aniones orgánicos 1B1 (OATP1B1 por sus siglas en inglés), OATP1B3, proteína resistente del cáncer de mama (BCRP por sus siglas en inglés) o P-glicoproteína (Pgp), proteína de extrusión de multifármacos y toxinas 1 (MATE1 por sus siglas en inglés), MATE2-K o transportador de cationes orgánicos 3 (OCT3 por sus siglas en inglés). Por lo tanto, no se espera que la Lamivudina afecte las concentraciones plasmáticas de los fármacos que son sustratos de estos transportadores.

Lamivudina es un inhibidor de OCT1 y OCT2 in vitro con valores IC₅₀ de 17 y 33 uM, respectivamente, sin embargo, lamivudina tiene bajo potencial para afectar las concentraciones plasmáticas de los sustratos de OCT1 y OCT2 a exposiciones terapéuticas del fármaco (hasta 300 mg).

Efecto de Otros Agentes sobre la Farmacocinética de Lamivudina

Lamivudina es sustrato de MATE1, MATE2-K y OCT2 in vitro. Trimetoprim (un inhibidor de estos transportadores) ha demostrado que aumenta las concentraciones plasmáticas de lamivudina, sin embargo, esta interacción no se considera clínicamente significativa ya que no se necesita ajuste de lamivudina.

Lamivudina es un sustrato del transportador de captación hepática OCT1. Debido a que la eliminación hepática juega un papel menor en la depuración de lamivudina, es poco probable que las interacciones farmacológicas debidas a la inhibición de OCT1 tengan significancia clínica.

Lamivudina es un sustrato de Pgp y BCRP, sin embargo, debido a su alta biodisponibilidad es improbable que estos transportadores jueguen un papel significativo en la absorción de lamivudina. Por lo tanto, es poco probable que la

Acta No. 14 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



coadministración de fármacos que son inhibidores de estos transportadores de salida afecten la disponibilidad y eliminación de lamivudina.

Interacciones pertinentes a la lamivudina

La probabilidad de que se presenten interacciones metabólicas con la lamivudina es baja, ya que tanto la fijación a proteínas plasmáticas como el metabolismo son limitados y, además, casi toda la lamivudina se elimina por la vía renal en forma inalterada.

La lamivudina se elimina principalmente por secreción catiónica orgánica activa. Se debe considerar la posibilidad de que se presenten interacciones con otros medicamentos administrados concurrentemente, en particular cuando su principal ruta de eliminación sea la secreción renal activa por medio del sistema de transporte catiónico orgánico, p.ej., el trimetoprim.

Otras sustancias activas (p.ej., ranitidina, cimetidina) sólo se eliminan parcialmente a través de este mecanismo, demostrándose que no interactúan con la lamivudina. No es probable que las sustancias activas que se excretan principalmente por la vía aniónica orgánica activa, o por filtración glomerular, produzcan interacciones clínicamente significativas con la lamivudina.

Sorbitol: La administración concomitante de solución de sorbitol (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g) con una dosis única de 300 mg de lamivudina en solución oral resultó en disminuciones dosis-dependientes del 14%, 32% y 36% en la exposición a lamivudina (ABC_{∞}) y 28%, 52% y 55% en la C_{max} de lamivudina en adultos. Cuando sea posible, evite la coadministración crónica de los medicamentos que contienen sorbitol con COMBIVIR.

Considere un monitoreo más frecuente de la carga viral del VIH-1 cuando la coadministración crónica no pueda evitarse.

Trimetoprim: La administración de 160 mg/800 mg de trimetoprim/sulfametoxazol (cotrimoxazol) provoca un aumento del 40% en la exposición a la lamivudina, debido al componente trimetoprim. Sin embargo, a menos que el paciente padezca insuficiencia renal, no es necesario realizar ajustes en la dosificación de lamivudina. La lamivudina no tiene efecto alguno sobre la farmacocinética del trimetoprim o del sulfametoxazol.

No se ha estudiado el efecto resultante de la coadministración de lamivudina, con dosis elevadas de cotrimoxazol, para el tratamiento de toxoplasmosis y neumonía ocasionada por cepas de *Pneumocystis jiroveci*.

Emtricitabina: La lamivudina puede inhibir la fosforilación intracelular de emtricitabina cuando se usan concomitantemente los dos medicamentos.

Acta No. 14 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



Adicionalmente, el mecanismo de resistencia viral para ambos, lamivudina y emtricitabina, es mediado vía mutación del mismo gene viral de la transcriptasa reversa (M184V) y por lo tanto puede limitarse la eficacia terapéutica de esta terapia medicamentosa combinada. No se recomienda el uso combinado de lamivudina en combinación con emtricitabina o combinaciones fijas conteniendo emtricitabina.

Interacciones pertinentes a la zidovudina

La zidovudina se elimina principalmente mediante conjugación hepática, convirtiéndose en un metabolito glucurónido inactivo. Las sustancias activas que se eliminan principalmente mediante metabolismo hepático, especialmente por glucuronidación, pueden poseer el potencial de inhibir el metabolismo de la zidovudina.

Atovacuona: la zidovudina no parece afectar el perfil farmacocinético de la atovacuona. Sin embargo, la información farmacocinética ha demostrado que la atovacuona aparentemente disminuye la velocidad de metabolización de la zidovudina a su metabolito glucurónido (el ABC en estado estacionario de la zidovudina experimentó un aumento de 33%, mientras las concentraciones plasmáticas máximas del glucurónido disminuyeron 19%). Al administrar dosis de zidovudina de 500 ó 600 mg/día, parecería improbable que un ciclo terapéutico concomitante de tres semanas de duración con atovacuona administrada en el tratamiento de neumonía aguda por *Pneumocystis jiroveci*, sea capaz de producir un aumento en la tasa de incidencia de efectos adversos atribuibles a las elevadas concentraciones plasmáticas de zidovudina.

Se deberá tener más cuidado al vigilar a pacientes que reciban tratamiento con atovacuona durante un periodo prolongado.

Claritromicina: las tabletas de claritromicina reducen el grado de absorción de la zidovudina. Esto puede evitarse al separar la administración de zidovudina y claritromicina por un intervalo de cuando menos dos horas.

Lamivudina: La coadministración de zidovudina con lamivudina ocasiona un aumento del 13% en el grado de exposición a la zidovudina y un aumento del 28% en los niveles plasmáticos máximos. Sin embargo, no se observa alteración significativa en la exposición general (ABC). La zidovudina carece de efectos sobre la farmacocinética de la lamivudina.

Fenitoína: En algunos pacientes que reciben zidovudina, se ha comunicado que los niveles sanguíneos de fenitoína son bajos, aunque un paciente exhibió niveles elevados. Estas observaciones sugieren que las concentraciones de fenitoína deben vigilarse cuidadosamente en aquellos pacientes que reciben COMBIVIR y fenitoína.

Acta No. 14 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



Probenecid: Los pocos datos existentes sugieren que el probenecid aumenta la vida media promedio y el ABC de la zidovudina, por disminución de la glucuronidación. En presencia de probenecid, hay una reducción en la excreción renal del glucurónido (y posiblemente de la propia zidovudina).

Rifampicina: Los pocos datos existentes sugieren que la coadministración de zidovudina y rifampicina disminuye el ABC de la zidovudina en un 48% □ 34%. Sin embargo, se desconoce su importancia clínica.

Estavudina: La zidovudina es capaz de inhibir la fosforilación intracelular de la estavudina, al administrar ambos medicamentos en forma concurrente. Por tanto, no se recomienda emplear estavudina en combinación con COMBIVIR.

Varios: Otros medicamentos, incluyendo, pero sin limitación alguna, la aspirina, codeína, morfina, metadona, indometacina, ketoprofeno, naproxeno, oxacepam, loracepam, cimetidina, clofibrato, dapsona e isoprinosina, son capaces de alterar el metabolismo de la zidovudina, inhibiendo competitivamente la glucuronidación, o inhibiendo directamente el metabolismo microsómico hepático. Antes de emplear estos medicamentos, particularmente en terapia crónica y en combinación con COMBIVIR, debe considerarse cuidadosamente la posibilidad de que se presenten interacciones.

Especialmente en terapia aguda, el tratamiento concomitante con medicamentos potencialmente nefrotóxicos o mielosupresores (por ejemplo, pentamidina sistémica, dapsona, pirimetamina, cotrimoxazol, anfotericina, flucitosina, ganciclovir, interferón, vincristina, vinblastina y doxorubicina) también puede aumentar el riesgo de ocurrencia de reacciones adversas a la zidovudina. Si se requiere administrar una terapia concomitante con COMBIVIR y cualquiera de estos medicamentos, debe tenerse un cuidado adicional al vigilar la función renal y los parámetros hematológicos. Si es necesario, debe hacerse una reducción en la dosificación de uno o más agentes.

Como existe la posibilidad de que algunos pacientes bajo tratamiento con COMBIVIR sigan experimentando infecciones oportunistas, es posible que se requiera tomar en cuenta la administración concomitante de una terapia antimicrobiana profiláctica. Tal profilaxis ha incluido cotrimoxazol, pentamidina aerosolizada, pirimetamina y aciclovir. Los pocos datos obtenidos a partir de pruebas clínicas no indican la existencia de algún aumento significativo en el riesgo de ocurrencia de reacciones adversas a la zidovudina con estos medicamentos.

Acta No. 14 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto para usuario, versión: GDS21/ IPI09 de 14 de septiembre de 2020 y la información para prescriptor: GDS21/ IPI09 de 14 de septiembre de 2020.

3.1.9.8 STUGERON TABLETAS 75 MG

Expediente : 21463
Radicado : 20191250153 / 20211012390
Fecha : 27/01/2021
Interesado : JANSSEN CILAG S.A.

Composición:
Cada tableta contiene 75 mg de Cinarizina

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones:

Tratamiento sintomático de la vasoconstricción periférica.

Contraindicaciones:

Primer trimestre del embarazo, adminístrese con precaución a pacientes con hipotensión, puede producir somnolencia. En la promoción al cuerpo médico deberá advertirse que su eficacia depende de la capacidad funcional del paciente.

Solicitud: El interesado presenta la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020013154 emitido mediante Acta 13 del 2020 SEM numeral 3.1.9.2 con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Modificación de dosificación
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto Versión CCDS 31 MAYO 2019 allegado mediante radicado No. 20211012390
- Información para Prescribir Versión CCDS 31 MAYO 2019 allegado mediante radicado No. 20211012390

Nueva dosificación

Acta No. 14 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Dosis y administración

Dosis

Trastornos de equilibrio - Adultos
Tableta de 75 mg: 1 tableta al día.

Administración

STUGERON® se debe tomar de preferencia después de las comidas.

Nuevas reacciones adversas

En esta sección se presentan las reacciones adversas. Las reacciones adversas son eventos adversos que fueron considerados estar razonablemente asociados con el uso de cinarizina en base a una evaluación exhaustiva de la información disponible de evento adverso. Una relación causal con cinarizina no puede ser establecida de forma confiable en casos individuales. Además, debido a que los estudios clínicos son realizados bajo condiciones ampliamente variables, las tasas de la reacción adversa observada en los estudios clínicos de un fármaco no pueden ser directamente comparadas a las tasas en los estudios clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

Datos de estudios clínicos

Datos de estudios doble ciego, controlados con placebo- reacciones adversas reportadas con una incidencia $\geq 1\%$.

La seguridad de STUGERON® (entre 30 y 225 mg/día) se evaluó en 601 sujetos (de los cuales 303 fueron tratados con STUGERON®, 298 con placebo) que participaron en 6 estudios clínicos doble ciego, controlados con placebo: 2 en el tratamiento de los trastornos de la circulación periférica, 1 en el tratamiento de trastornos de la circulación cerebral, 1 en el tratamiento del vértigo y 1 en la prevención de cinetosis y 1 en el tratamiento del vértigo y de los trastornos circulatorios cerebrales.

Las reacciones adversas reportadas por $\geq 1\%$ de los sujetos tratados con STUGERON® en los estudios clínicos doble ciego se describen en la Tabla 1.

Tabla 1. Reacciones adversas reportadas por $\geq 1\%$ de los sujetos tratados con STUGERON® en 7 estudios clínicos doble ciego, controlados con placebo, con STUGERON®.

Acta No. 14 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Clasificación por órganos y sistemas Término preferido	STUGERON® (n=303) %	Placebo (n=298) %
Trastornos del sistema nervioso		
Somnolencia	9.9	5.4
Trastornos gastrointestinales		
Náuseas	3.0	1.7

Datos de estudios abiertos con comparador - Reacciones adversas reportadas con una incidencia $\geq 1\%$

Se seleccionaron 6 estudios con comparador y 13 estudios abiertos para determinar la incidencia de las reacciones adversas. En estos 19 estudios, 937 sujetos fueron tratados con dosis en un rango de 25 a 450 mg/día de STUGERON®, en el tratamiento de trastornos de la circulación periférica, trastornos de la circulación cerebral y vértigos.

Las reacciones adversas reportadas por $\geq 1\%$ de los sujetos tratados con STUGERON® en los estudios clínicos abiertos y con comparador se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2. Reacciones adversas reportadas por $\geq 1\%$ de los sujetos tratados con STUGERON® en 6 estudios clínicos con comparador y 13 estudios clínicos abiertos con STUGERON®.

Clasificación por órganos y sistemas Término preferido	STUGERON® (n=937) %
Investigaciones	
Aumento de peso	1.5

Datos de estudios abiertos, con comparador y con placebo- Reacciones adversas reportadas con una incidencia $< 1\%$

En la Tabla 3 se describen reacciones adversas adicionales que ocurrieron en $< 1\%$ de los sujetos tratados con STUGERON® en los 2 conjuntos de datos de los estudios clínicos descritos anteriormente (25 estudios con un total de 1240 sujetos tratados con dosis que oscilaron de 25 a 450 mg/día).

Tabla 3. Reacciones adversas reportadas por $< 1\%$ de los sujetos tratados con STUGERON® en estudios clínicos abiertos, con comparador controlado y placebo controlado

Acta No. 14 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Clasificación por órganos y sistemas Término preferido	STUGERON® (n = 1240) %
Trastornos del sistema nervioso	
Hipersomnia	0.16
Trastornos gastrointestinales	
Vómitos	0.24
Dolor abdominal superior	0.08
Dispepsia	0.08
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Hiperhidrosis	0.32
Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración	
Fatiga	0.40

Datos posteriores a la comercialización

Los primeros eventos adversos identificados como reacciones adversas durante la experiencia posterior a la comercialización con cinarizina están descritas en la Tabla 4. La revisión posterior a la comercialización está basada en la revisión de todos los casos en los que se utilizó cinarizina. Las frecuencias en esta tabla están basadas en la siguiente convención:

Muy frecuente $\geq 1/10$ ($\geq 10\%$)

Frecuente $\geq 1/100$ y $<1/10$ ($\geq 1\%$ y $< 10\%$)

Poco frecuente $\geq 1/1000$ y $<1/100$ ($\geq 0.1\%$ y $<1\%$)

Raro $\geq 1/10000$ y $<1/1000$ ($\geq 0.01\%$ y $< 0.1\%$)

Muy raro $<1/10000$, incluyendo reportes aislados ($< 0.01\%$)

Desconocido No se puede estimar de los datos disponibles

Tabla 4: Reacciones adversas identificadas durante la experiencia posterior a la comercialización con cinarizina (STUGERON®) clasificadas según categoría por frecuencia

Acta No. 14 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Clasificación por órganos y sistemas Término preferido	Frecuencia estimada de las tasas de los reportes espontáneos
Trastornos del sistema nervioso	
Disquinesia	Muy raro
Síndrome extrapiramidal	Muy raro
Parkinsonismo	Muy raro
Temblor	Muy raro
Trastornos hepatobiliares	
Ictericia colestática	Muy raro
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Queratosis liquenoide	Muy raro
Liquen plano	Muy raro
Lupus eritematoso cutáneo subagudo	Muy raro
Trastornos musculoesqueléticos, óseos y del tejido conectivo	
Rigidez muscular	Muy raro

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado en respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No. 13 de 2020, numeral 3.1.9.2., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora encuentra que la información presentada por el interesado corresponde a un estudio clínico realizado en 1969 a 1970 con 46 pacientes, el cual incluyó 4 pacientes con síndrome de méniere y 5 pacientes con mareos y/o vértigos de origen desconocido, no hubo grupo comparador ni análisis estadísticos de los resultados, lo que conlleva a poner en duda la real eficacia y seguridad del medicamento el cual empleó dosis muy variables de 50 a 150 mg/día.

El interesado informa que la indicación anticinetósico corresponde a las concentraciones de 15 y 25mg, pero no presenta información clínica adecuada que respalde la indicación “trastorno vertiginoso o trastorno del equilibrio” a la luz del estado del arte para la presentación de 75mg. Lo anterior, aunado a los riesgos conocidos, particularmente el relacionado con la aparición de alteraciones de tipo extrapiramidal (temblor, rigidez, acatisia y síndrome de párkinson), resulta en un balance de eficacia y seguridad desfavorable.

Por lo anterior, la Sala recomienda retirar las presentaciones de cinarizina de 75mg.

3.1.9.9 ALKA-SELTZER® EXTREME

Expediente : 20009866
Radicado : 20211017283
Fecha : 04/02/2021
Interesado : BAYER S.A.

Acta No. 14 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Composición:

Cada sobre de 3340mg de polvo contiene:

Ácido Acetil Salicílico 500 mg

Bicarbonato de sodio 1400 mg

Ácido cítrico polvo 1000 mg

Cafeína polvo 65 mg

Forma farmacéutica: Polvo efervescente

Indicaciones:

Analgésico, antiácido, coadyuvante en el tratamiento de trastornos dispépticos generados por exceso en bebidas no alcohólicas y comidas.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los principios activos o a los excipientes, broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico, reacciones alérgicas al ácido acetilsalicílico o a sus derivados, úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedentes de enfermedad ácido péptica, disfunción hepática severa, discrasias sanguíneas. En mujeres embarazadas o en periodo de lactancia, pacientes que padecen de gota. Pacientes en tratamiento con anticoagulantes o que tengan una cirugía en 7 días, en pacientes con asma, insuficiencia hepática o renal, úlcera gástrica o duodenal, diátesis hemorrágica. Niños menores de 15 años no deben usar este producto bajo ninguna circunstancia. Atención deportistas, este producto produce resultados positivos de dopaje debido a su contenido de cafeína. Pacientes con dieta hiposódica no tomar más de 3 sobres al día. Contiene 415 mg de sodio total. No tome este producto con otros productos que contengan ácido acetilsalicílico en caso de sobredosis consulte de inmediato a su médico.

Advertencias:

Insuficiencia renal grave, (depuración de la creatinina $<30\text{ml/min}$). Se recomienda que se debe iniciar el tratamiento con las dosis más bajas. 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 dosificación
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Información para prescribir versión 01 basado en CCDS 04

Acta No. 14 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

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

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

www.invima.gov.co





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 advertencias y precauciones**
- **Información para prescribir versión 01 basado en CCDS 04**

Nueva dosificación:

Posología y método de administración

Método de administración

Para uso por vía oral.

- **El polvo efervescente debe disolverse en un vaso de agua antes de su administración.**

Posología

Adultos: de uno a dos sobres disueltos en agua cada 6 horas, no deben tomarse más de 6 sobres en 24 horas, si los síntomas persisten consulte a su médico.

Pacientes pediátricos

N/A

Pacientes con insuficiencia hepática

El ácido acetilsalicílico debe usarse con precaución en pacientes con disfunción hepática.

Pacientes con insuficiencia renal

El ácido acetilsalicílico debe usarse con precaución en pacientes con disfunción renal.

Nuevas contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los principios activos o a los excipientes, broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico, reacciones alérgicas al ácido acetilsalicílico o a AINES, úlcera gástrica o duodenal, sangrado gastrointestinal y antecedentes de enfermedad ácido-péptica, discrasias sanguíneas. En mujeres embarazadas o lactando. Pacientes que padecen gota y/o que están en tratamiento con anticoagulantes o que tengan una cirugía en 7 días, en pacientes con asma, insuficiencia hepática, renal (grave: depuración de la creatinina <30ml/min) y cardíaca, hipertensión severa y enfermedad cardíaca. Combinado con metotrexate a

Acta No. 14 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



dosis de 15mg/semana o más. Niños menores de 15 años no deben usar este producto bajo ninguna circunstancia. Este producto produce resultados positivos de dopaje debido a su contenido de cafeína. Pacientes con dieta hiposódica no tomar más de 3 sobres al día. Contiene 415 mg de sodio total. No tome este producto con otros productos que contengan ácido acetilsalicílico; en caso de sobredosis consulte de inmediato a su médico.

Nuevas advertencias y precauciones:

Hipersensibilidad a los analgésicos, antiinflamatorios y antirreumáticos y si tiene otras alergias. Hipertiroidismo. No usar en adolescentes para infecciones virales, con o sin fiebre, sin consultar a un médico. En pacientes con deficiencia grave de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa. Se recomienda que se debe iniciar el tratamiento con las dosis más bajas. Evítese tomar este producto simultáneamente con el consumo excesivo de alcohol.

Finalmente, la Sala recomienda aprobar la información para prescribir versión 01 basado en CCDS 04.

3.1.9.10 FLUIMUCIL® 600 MG

Expediente : 19939035
Radicado : 20201257456
Fecha : 12/02/2021
Interesado : ZAMBON COLOMBIA S.A. / El Grupo de Apoyo de las Salas Especializadas de la Comisión Revisora

Composición:

Cada sobre de 1,5 g de granulado contiene 600 mg de N-Acetilcisteína

Forma farmacéutica: gránulos

Indicaciones:

Mucolítico la N-Acetil cisteína está indicada junto con un esquema de hidratación a altas dosis como medida nefroprotectora, en pacientes que requieran el uso de medios de contraste intravenosa y se encuentra en riesgo de desarrollar nefropatía.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al medicamento, adminístrese con precaución a pacientes ancianos con insuficiencia respiratoria severa y a pacientes asmáticos. Los pacientes con fenilketonuria no deben consumir este producto ya que contiene aspártame, que se metaboliza en

Acta No. 14 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



fenilalanina, los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa no deben consumir las formulaciones que contienen sorbitol.

Solicitud: El Grupo de Apoyo de las Salas Especializadas de la Comisión Revisora, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora concepto con respecto a la posología del producto FLUIMUCIL® 600 mg.

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

3.1.9.11 FLUIMUCIL® 600 EFERVESCENTE

Expediente : 19988136

Radicado : 20201257462

Fecha : 18/02/2021

Interesado : ZAMBON COLOMBIA S.A. / Grupo de Apoyo a las Sala Especializada de la Comisión Revisora

Composición:

Cada tableta efervescente contiene 600 mg de N-Acetilcisteína

Forma farmacéutica: tableta efervescente

Indicaciones:

Mucolítico.

La N-Acetilcisteína está indicada junto con un esquema de hidratación a altas dosis como medida nefroprotectora, en pacientes que requieran el uso de medios de contraste intravenosa y se encuentra en riesgo de desarrollar nefropatía.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a cualquiera de sus componentes. adminístrese con precaución en pacientes ancianos con insuficiencia respiratoria severa y a pacientes asmáticos. este producto contiene aspartame, no administrar en pacientes con fenilcetonuria.

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 FLUIMUCIL® 600 mg tableta efervescente.

Acta No. 14 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



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

3.1.9.12 MESILAX®

Expediente : 20065382
Radicado : 20211035335
Fecha : 26/02/2021
Interesado : HUMAX PHARMACEUTICAL S.A / Grupo de Apoyo de las Salas Especializadas de la Comisión Revisora

Composición:
Cada 100 mL de suspensión contienen mesalazina 6667,000 mg

Forma farmacéutica: suspensión para administrar por vía rectal

Solicitud: El Grupo de Apoyo de las Salas Especializadas de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar acerca de la dosificación para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora indica que la posología para el producto de la referencia es como se menciona a continuación:

Dosificación y grupo etario:

Posología:

El tratamiento con mesalazina 4g/60 mL suspensión rectal, debe utilizarse de manera regular y uniforme, para lograr los efectos terapéuticos deseados.

Mesalazina 4g/60 mL suspensión rectal debe administrarse 1 vez al día, antes de acostarse (retener durante 8 horas) o según criterio médico.

Adultos y ancianos:

En los pacientes con inflamación aguda, el contenido de la suspensión (frasco-enema) se administrará en el intestino haciendo un lavado una vez al día, en la noche, antes de acostarse.

Niños:

Acta No. 14 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Mesalazina no está recomendado para uso en niños menores de 5 años debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia. Aunque existe escasa experiencia y documentación limitada en ensayos clínicos controlados sobre el efecto en niños, la dosis recomendada es:

Tratamiento de la enfermedad activa:

Niños de 5 años en adelante: Determinar de forma individual, comenzando con 30-50 mg/kg de peso diarios en dosis divididas.

Dosis máxima: 75 mg/kg/día en dosis divididas. El total de la dosis no debe exceder los 4 g diarios (dosis máxima en adultos).

Tratamiento de mantenimiento:

Niños de 5 años en adelante: Dosis individual, comenzando con 15-30 mg/kg de peso diarios en dosis divididas. La dosis total no debe exceder los 2 g/día (dosis recomendada en adultos).

Se recomienda en general que la mitad de la dosis en adultos se administre a niños de peso corporal de hasta 40 Kg y la dosis normal en adultos para aquellos por encima de los 40 kg.

Forma de administración:

Vía rectal.

Los mejores resultados se obtienen si el intestino se vacía antes de la administración de mesalazina 4g/60 mL suspensión rectal.

Preparación:

- Agitar el frasco durante 30 segundos
- Retirar la tapa protectora del aplicador
- La posición correcta para la administración es la siguiente: El paciente debe estar de costado (medio lado) sobre su lado izquierdo, con la pierna izquierda estirada y la pierna derecha doblada. Esto hace que la suspensión rectal se administre más fácilmente y sea más efectiva.

Administración de la suspensión rectal:

- La punta del aplicador debe insertarse profundamente en el recto.
- El frasco se debe inclinar ligeramente hacia abajo y presionar lentamente.
- Una vez que el frasco esté vacío, la punta del aplicador debe extraerse lentamente del recto.

Acta No. 14 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



- El paciente debe permanecer en esta posición durante al menos 30 minutos para permitir que todo el contenido del enema se disperse por el recto.
- De ser posible, debe permitirse que la suspensión rectal ejerza su efecto durante toda la noche.

Adicionalmente, la Sala recomienda ajustar la información para prescribir (IPP) V1 al presente concepto.

3.1.9.13 FORADIL® 12 MCG POLVO SECO CAPSULAS PARA INHALACIÓN

Expediente : 19974537
Radicado : 20211040825
Fecha : 04/03/2021
Interesado : NOVARTIS PHARMA AG

Composición:

Cada cápsula contiene formoterol fumarato dihidrato 12.0 µg.

Forma farmacéutica: Capsula dura para administrar por inhalador (oral)

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

- Inserto para el usuario Versión: IPL N.A de 4 de Diciembre de 2020
- Declaración sucinta Versión BSS N.A de 4 de Diciembre de 2020

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

- Dosificación
- Inserto para el usuario Versión: IPL N.A de 4 de Diciembre de 2020
- Declaración sucinta Versión BSS N.A de 4 de Diciembre de 2020

DOSIFICACIÓN

Población destinataria general

Adultos

Asma

Acta No. 14 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Para el tratamiento de mantenimiento habitual, una o dos cápsulas de polvo para inhalación (que equivalen a 12 o 24 µg de formoterol) dos veces al día. Foradil se debe prescribir únicamente en combinación con un CEI.

La dosis máxima de mantenimiento recomendada es de 48 µg al día.

Si es necesario, pueden administrarse una o dos cápsulas más al día para aliviar los síntomas ordinarios, a condición de no sobrepasar la dosis máxima diaria recomendada de 48 µg al día.

No obstante, si la necesidad de dosis adicionales se torna frecuente (es decir, más de 2 días por semana), será preciso consultar al médico y evaluar nuevamente el tratamiento, ya que esto podría indicar un recrudecimiento de la enfermedad subyacente. Foradil no debe utilizarse para aliviar los síntomas agudos de una crisis asmática. Ante una crisis aguda, se ha de administrar un agonista β₂ de acción breve. Prevención del broncoespasmo inducido por el ejercicio o antes de la exposición a un alérgeno conocido ineludible

El paciente debe inhalar el contenido de una cápsula (12 µg) al menos 15 minutos antes del ejercicio o de la exposición. En pacientes con antecedentes de broncoespasmo severo, es posible que se necesiten dos cápsulas de polvo para inhalación (24 µg) como tratamiento preventivo.

En pacientes con asma persistente puede estar clínicamente indicado el uso de Foradil para la prevención del broncoespasmo inducido por el ejercicio o antes de la exposición a un alérgeno conocido ineludible, pero el tratamiento del asma debe incluir también un CEI.

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Para el tratamiento de mantenimiento regular, 1 o 2 cápsulas de polvo para inhalación (12 o 24 µg de formoterol) dos veces al día.

Poblaciones especiales

Disfunción renal

El formoterol no se ha estudiado en pacientes con disfunción renal.

Disfunción hepática

El formoterol no se ha estudiado en pacientes con disfunción hepática.

Pacientes pediátricos (niños mayores de 5 años)

Asma

Para el tratamiento de mantenimiento regular, 1 cápsula de polvo para inhalación (12 µg) dos veces al día. Foradil se debe prescribir únicamente en combinación con un CEI.

En niños de entre 5 y 12 años, se recomienda el tratamiento con un producto que contenga una combinación de un CEI con un agonista β₂ de acción prolongada (ABAP), salvo en los casos que requieran la administración separada de un CEI y un ABAP.

La máxima dosis recomendada es de 24 µg al día.

Acta No. 14 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



Foradil no debe utilizarse para aliviar los síntomas agudos de una crisis asmática. Ante una crisis aguda, se ha de administrar un agonista β_2 de acción breve.

Prevención del broncoespasmo inducido por el ejercicio o antes de la exposición a un alérgeno conocido ineludible

El paciente debe inhalar el contenido de una cápsula (12 μ g) al menos 15 minutos antes del ejercicio o de la exposición.

En pacientes con asma persistente, el uso de Foradil para la prevención del broncoespasmo inducido por el ejercicio o antes de la exposición a un alérgeno conocido ineludible puede estar clínicamente indicado, pero el tratamiento del asma debe incluir también un CEI.

No se recomienda el uso de Foradil en menores de 5 años.

Adultos y niños mayores de 5 años

Foradil sigue teniendo un efecto broncodilatador importante 12 horas después de la inhalación.

Por consiguiente, en la mayoría de los casos, un tratamiento de mantenimiento con dos administraciones diarias controlará la broncoconstricción asociada a las enfermedades crónicas, tanto de día como de noche.

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

No se ha estudiado la farmacocinética del formoterol en personas de edad avanzada. Los datos disponibles procedentes de ensayos clínicos realizados en pacientes ancianos no sugieren que la posología deba ser diferente de la de otros adultos.

Modo de administración

Para inhalación en adultos y niños mayores de 5 años.

Las cápsulas de polvo para inhalación de Foradil deben usarse únicamente con el inhalador Aerolizer® incluido en el envase.

Para garantizar la correcta administración del fármaco, el médico u otro profesional sanitario debe:

- Enseñar al paciente a utilizar el inhalador.
- Dispensar las cápsulas solamente con el inhalador.
- Advertir al paciente que las cápsulas son únicamente para uso inhalatorio y que no deben ingerirse.

El prospecto incluido en el envase contiene instrucciones detalladas sobre la manipulación de este medicamento.

Es importante que el paciente comprenda que la cápsula de gelatina puede romperse en pequeños fragmentos que llegan a la boca o la garganta luego de la inhalación. La tendencia de la cápsula a romperse será mínima si no se perfora más de una vez. La cápsula de gelatina comestible no es nociva si se ingiere.

Las cápsulas solo deben extraerse del blíster justo antes de usarlas.

Acta No. 14 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto para el usuario Versión: IPL N.A de 4 de Diciembre de 2020 y la declaración sucinta Versión BSS N.A de 4 de Diciembre de 2020.

3.1.9.14 MICARDIS® COMPRIMIDOS 40 mg

Expediente : 19988586
Radicado : 20201030379 / 20211001588 / 20211104213 / 20211239396
Fecha : 11/11/2021
Interesado : BOEHRINGER INGELHEIM S.A.

Composición:
Cada tableta contiene 40 mg de Telmisartan

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones
Tratamiento de la hipertensión esencial.

Contraindicaciones

nuevas contraindicaciones:
hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes
embarazo
lactancia
obstrucción biliar
insuficiencia hepática grave
menores de 18 años
a combinación de aliskireno con ieca o ara ii (micardis®) en pacientes con insuficiencia renal moderada-grave o diabetes está contraindicada (índice de filtrado glomerular <60 ml/min/1.73 m²)
hipertensión renovascular
hiperaldosteronismo primario.

está contraindicado en los casos de afecciones hereditarias raras que pueden presentar incompatibilidad con uno o más excipientes del producto.

nuevas advertencias y precauciones especiales

embarazo

Acta No. 14 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



los antagonistas del receptor de la angiotensina ii no se deben administrar como tratamiento inicial durante el embarazo.

a menos que el tratamiento continuo con antagonistas del receptor de la angiotensina ii se considere esencial, la paciente que prevé quedar embarazada debe cambiar por tratamientos antihipertensivos alternativos para los cuales se haya establecido el perfil de seguridad durante el embarazo.

cuando se diagnostica el embarazo, se debe interrumpir de inmediato el tratamiento con antagonistas del receptor de la angiotensina ii y, de ser necesario, empezar un tratamiento alternativo.

hipertensión renovascular

se produce un aumento del riesgo de hipotensión arterial grave e insuficiencia renal cuando los pacientes que presentan estenosis bilateral de la arteria renal o estenosis de la arteria de un riñón funcional único son tratados con fármacos que afectan el sistema renina - angiotensina - aldosterona.

insuficiencia renal y trasplante de riñón

cuando se administra micardis® a pacientes con insuficiencia renal se recomienda monitorear periódicamente el nivel sérico de potasio y creatinina. no se han hecho estudios clínicos con micardis® en pacientes con trasplante reciente de riñón.

hipovolemia intravascular

en los pacientes que presentan disminución del volumen plasmático o de la concentración de sodio en plasma debido a tratamiento diurético intensivo, dieta restringida en sal, diarrea o vómitos, pueden presentarse síntomas de hipotensión arterial, especialmente después de la primera dosis. estos trastornos, particularmente la disminución del volumen plasmático o de la concentración de sodio en plasma, se deben corregir antes de empezar el tratamiento con micardis®.

bloqueo dual del sistema renina - angiotensina - aldosterona

se han descritos cambios en la función renal (insuficiencia renal aguda) en individuos con sensibilidad como resultado de la inhibición del sistema renina - angiotensina - aldosterona, especialmente si se combinan fármacos que afectan este sistema. el bloqueo dual del sistema renina - angiotensina - aldosterona (por ej., por agregado de un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina ii (ieca), o aliskiren el inhibidor directo de renina, a un antagonista del receptor de la angiotensina ii) se debe limitar a cada caso en particular, con monitoreo de la función renal.

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 con experiencia en el

Acta No. 14 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



tratamiento de este tipo de pacientes, vigilando estrechamente la función renal, el balance hidroelectrolítico y la tensión arterial.

no se recomienda el uso de la terapia combinada de ieca con ara ii, en particular en pacientes con nefropatía diabética
otros trastornos que cursan con estimulación del sistema renina - angiotensina - aldosterona

en los pacientes cuyo tono vascular y función renal dependen predominantemente de la actividad del sistema renina - angiotensina - aldosterona (por ej., pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave o enfermedad renal subyacente, como estenosis de la arteria renal), el tratamiento con fármacos que afectan este sistema se ha asociado con hipotensión aguda, hiperazoemia, oliguria e insuficiencia renal aguda poco frecuente.

aldosteronismo primario

el paciente con aldosterismo primario generalmente no responde a los medicamentos antihipertensivos que actúan inhibiendo el sistema renina - angiotensina. por ello, en este caso no se recomienda la administración de micardis®.

estenosis aórtica y de válvula mitral, cardiomiopatía hipertrófica obstructiva
de la misma manera como se actúa con otros vasodilatadores, se indica especial precaución con el paciente que tiene estos trastornos.

hiperkalemia

durante el tratamiento con medicamentos que afectan el sistema renina - angiotensina - aldosterona podría presentarse hiperkalemia, especialmente en presencia de insuficiencia renal o insuficiencia cardíaca. se recomienda monitoreo del nivel sérico del potasio en los pacientes de riesgo.

tomando en cuenta la experiencia con los fármacos que afectan al sistema renina - angiotensina, el uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos potásicos de la sal u otros medicamentos que pueden producir aumento del potasio (heparina, etc.), puede aumentar el nivel plasmático del potasio. por esta razón, la co-administración de estos fármacos con micardis® debe ser muy prudente.

insuficiencia hepática

la mayor parte del telmisartán se elimina en la bilis, por lo que los pacientes con trastornos obstructivos biliares o insuficiencia hepática pueden presentar retardo en su eliminación. micardis® debe ser indicado con precaución a estos pacientes.

sorbitol:

Acta No. 14 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



este producto contiene 338 mg de sorbitol por dosis diaria máxima recomendada. el paciente que tiene la enfermedad hereditaria rara que consiste en intolerancia a la fructosa no debe tomar este medicamento.

diabetes mellitus

en el paciente diabético que también tiene riesgo cardiovascular, es decir, diabetes mellitus y arteriopatía coronaria (ac), el riesgo de infarto de miocardio fatal y muerte cardiovascular imprevista puede aumentar con el tratamiento con agentes antihipertensivos, como los bloqueadores del receptor de la angiotensina (bra) o los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ieca). en el paciente con diabetes mellitus, la ac puede ser asintomática y, por lo tanto, no estar diagnosticada. al paciente con diabetes mellitus se le deben hacer evaluaciones de diagnóstico adecuadas, por ej., pruebas de esfuerzo con estrés, para detectar y tratar la ac en forma correcta antes de empezar el tratamiento con micardis®.

otros:

tal como se ha observado que ocurre con los ieca, los bra, micardis® incluido, aparentemente son menos eficaces para disminuir la presión arterial en el paciente de raza negra, posiblemente debido a una mayor prevalencia del bajo nivel de renina en la población hipertensa negra.

tal como ocurre con cualquier otro fármaco antihipertensivo, la disminución excesiva de la presión sanguínea en el paciente con cardiopatía isquémica o enfermedad cardiovascular isquémica puede causar infarto de miocardio o accidente cerebrovascular.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recurso de reposición contra la Resolución No. 2021047910 de 26 de octubre de 2021 en el sentido de:

- *Revocar parcialmente el artículo primero de la resolución No. 2021047910 de 26 de octubre de 2021 en el sentido de aprobar:*

Que el ARTICULO PRIMERO: MODIFIQUE la Resolución No. 2008011560 del 30 de abril de 2008, Registro Sanitario No. INVIMA 2008M-0008053, a favor BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH con domicilio en Alemania, para el producto MICARDIS ® COMPRIMIDOS 40 mg, en la modalidad de Importar y Vender, en el sentido de APROBAR:

- 1. Ajuste de dosificación / grupo etario*
- 2. Nuevas reacciones adversas*

Acta No. 14 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



- Incluir un Artículo que APRUEBE: el inserto Versión 2013JUN17_V16Mod e Información para prescribir Versión V_16Mod allegados mediante Radicados 20201030379 y 20201030383 del 17 de febrero de 2020

CONCEPTO: Revisada la solicitud allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la Sala aclarar el concepto del Acta 17 de 2021 numeral 3.3.7 en el sentido de que las indicaciones para el principio activo telmisartán son:

Presentación de 40mg:

- Hipertensión arterial esencial.

Presentación de 80mg:

- Hipertensión arterial esencial
- Complemento del tratamiento en mayores de 55 años con alto riesgo de presentar un evento cardiovascular relacionado con:
 - Enfermedad cardiovascular aterotrombótica manifiesta (antecedentes de enfermedad coronaria, ictus o enfermedad arterial periférica) o
 - Diabetes mellitus tipo 2 con lesión de órganos diana documentada.

En cuanto a la posología, es la siguiente:

Tratamiento de la hipertensión esencial

La dosis generalmente eficaz es de 40 mg una vez al día. Algunos pacientes pueden experimentar ya un beneficio con una dosis diaria de 20 mg. En aquellos casos en que no se consiga alcanzar la presión arterial deseada, puede aumentarse la dosis de telmisartán hasta un máximo de 80 mg una vez al día. Alternativamente, puede administrarse telmisartán en asociación con diuréticos tiazídicos, tales como hidroclorotiazida, que han demostrado ejercer un efecto hipotensor aditivo con telmisartán. Cuando se considere un aumento de la dosis, debe tenerse en cuenta que el efecto antihipertensivo máximo se alcanza, generalmente, de cuatro a ocho semanas después del inicio del tratamiento.

Insuficiencia renal

Se dispone de una experiencia limitada en pacientes con insuficiencia renal grave o en hemodiálisis.

En estos pacientes se recomienda una dosis inicial menor, de 20 mg. No se precisa un ajuste de la posología en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada.

Insuficiencia hepática

Acta No. 14 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Micardis está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave. En pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada, la posología no debe superar los 40 mg diarios.

Adultos con alto riesgo cardiovascular

Como tratamiento adyuvante a la corrección de otros factores de riesgo en adultos considerados de alto riesgo de sufrir un evento cardiovascular.

La dosis recomendada es 80 mg una vez al día. Se desconoce si dosis menores que 80 mg son eficaces para reducir el riesgo de la morbilidad cardiovascular.

Al empezar el tratamiento con telmisartán para reducir el riesgo de la morbilidad cardiovascular, es aconsejable monitorear la presión arterial, y modificar la dosis de los medicamentos antihipertensivos según la necesidad.

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia:

Contraindicaciones

nuevas contraindicaciones:

hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes

embarazo

lactancia

obstrucción biliar

insuficiencia hepática grave

menores de 18 años

a combinación de aliskireno con ieca o ara ii (micardis®) en pacientes con insuficiencia renal moderada-grave o diabetes está contraindicada (índice de filtrado glomerular <60 ml/min/1.73 m²)

hipertensión renovascular

hiperaldosteronismo primario.

está contraindicado en los casos de afecciones hereditarias raras que pueden presentar incompatibilidad con uno o más excipientes del producto.

nuevas advertencias y precauciones especiales

embarazo

los antagonistas del receptor de la angiotensina ii no se deben administrar como tratamiento inicial durante el embarazo.

Acta No. 14 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



a menos que el tratamiento continuo con antagonistas del receptor de la angiotensina ii se considere esencial, la paciente que prevé quedar embarazada debe cambiar por tratamientos antihipertensivos alternativos para los cuales se haya establecido el perfil de seguridad durante el embarazo.

cuando se diagnostica el embarazo, se debe interrumpir de inmediato el tratamiento con antagonistas del receptor de la angiotensina ii y, de ser necesario, empezar un tratamiento alternativo.

hipertensión renovascular

se produce un aumento del riesgo de hipotensión arterial grave e insuficiencia renal cuando los pacientes que presentan estenosis bilateral de la arteria renal o estenosis de la arteria de un riñón funcional único son tratados con fármacos que afectan el sistema renina - angiotensina - aldosterona.

insuficiencia renal y trasplante de riñón

cuando se administra micardis® a pacientes con insuficiencia renal se recomienda monitorear periódicamente el nivel sérico de potasio y creatinina. no se han hecho estudios clínicos con micardis® en pacientes con trasplante reciente de riñón.

hipovolemia intravascular

en los pacientes que presentan disminución del volumen plasmático o de la concentración de sodio en plasma debido a tratamiento diurético intensivo, dieta restringida en sal, diarrea o vómitos, pueden presentarse síntomas de hipotensión arterial, especialmente después de la primera dosis. estos trastornos, particularmente la disminución del volumen plasmático o de la concentración de sodio en plasma, se deben corregir antes de empezar el tratamiento con micardis®.

bloqueo dual del sistema renina - angiotensina - aldosterona

se han descritos cambios en la función renal (insuficiencia renal aguda) en individuos con sensibilidad como resultado de la inhibición del sistema renina - angiotensina - aldosterona, especialmente si se combinan fármacos que afectan este sistema. el bloqueo dual del sistema renina - angiotensina - aldosterona (por ej., por agregado de un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina ii (ieca), o aliskiren el inhibidor directo de renina, a un antagonista del receptor de la angiotensina ii) se debe limitar a cada caso en particular, con monitoreo de la función renal.

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 con

Acta No. 14 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



experiencia en el tratamiento de este tipo de pacientes, vigilando estrechamente la función renal, el balance hidroelectrolítico y la tensión arterial.

no se recomienda el uso de la terapia combinada de ieca con ara ii, en particular en pacientes con nefropatía diabética
otros trastornos que cursan con estimulación del sistema renina - angiotensina - aldosterona

en los pacientes cuyo tono vascular y función renal dependen predominantemente de la actividad del sistema renina - angiotensina - aldosterona (por ej., pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave o enfermedad renal subyacente, como estenosis de la arteria renal), el tratamiento con fármacos que afectan este sistema se ha asociado con hipotensión aguda, hiperazoemia, oliguria e insuficiencia renal aguda poco frecuente.

aldosteronismo primario

el paciente con aldosterismo primario generalmente no responde a los medicamentos antihipertensivos que actúan inhibiendo el sistema renina - angiotensina. por ello, en este caso no se recomienda la administración de micardis®.

estenosis aórtica y de válvula mitral, cardiomiopatía hipertrófica obstructiva
de la misma manera como se actúa con otros vasodilatadores, se indica especial precaución con el paciente que tiene estos trastornos.

hiperkalemia

durante el tratamiento con medicamentos que afectan el sistema renina - angiotensina -aldosterona podría presentarse hiperkalemia, especialmente en presencia de insuficiencia renal o insuficiencia cardíaca. se recomienda monitoreo del nivel sérico del potasio en los pacientes de riesgo.

tomando en cuenta la experiencia con los fármacos que afectan al sistema renina - angiotensina, el uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos potásicos de la sal u otros medicamentos que pueden producir aumento del potasio (heparina, etc.), puede aumentar el nivel plasmático del potasio. por esta razón, la co-administración de estos fármacos con micardis? debe ser muy prudente.

insuficiencia hepática

Acta No. 14 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



la mayor parte del telmisartán se elimina en la bilis, por lo que los pacientes con trastornos obstructivos biliares o insuficiencia hepática pueden presentar retardo en su eliminación. micardis® debe ser indicado con precaución a estos pacientes.

sorbitol:

este producto contiene 338 mg de sorbitol por dosis diaria máxima recomendada. el paciente que tiene la enfermedad hereditaria rara que consiste en intolerancia a la fructosa no debe tomar este medicamento.

diabetes mellitus

en el paciente diabético que también tiene riesgo cardiovascular, es decir, diabetes mellitus y arteriopatía coronaria (ac), el riesgo de infarto de miocardio fatal y muerte cardiovascular imprevista puede aumentar con el tratamiento con agentes antihipertensivos, como los bloqueadores del receptor de la angiotensina (bra) o los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ieca). en el paciente con diabetes mellitus, la ac puede ser asintomática y, por lo tanto, no estar diagnosticada. al paciente con diabetes mellitus se le deben hacer evaluaciones de diagnóstico adecuadas, por ej., pruebas de esfuerzo con estrés, para detectar y tratar la ac en forma correcta antes de empezar el tratamiento con micardis®.

otros:

tal como se ha observado que ocurre con los ieca, los bra, micardis® incluido, aparentemente son menos eficaces para disminuir la presión arterial en el paciente de raza negra, posiblemente debido a una mayor prevalencia del bajo nivel de renina en la población hipertensa negra.

tal como ocurre con cualquier otro fármaco antihipertensivo, la disminución excesiva de la presión sanguínea en el paciente con cardiopatía isquémica o enfermedad cardiovascular isquémica puede causar infarto de miocardio o accidente cerebrovascular.

**Nuevas reacciones
adversas:**

En ensayos clínicos comparados de pacientes tratados por hipertensión arterial, la incidencia global de los eventos adversos informados con telmisartán (41,4%) fue similar a la informada en el grupo placebo (43,9%). La incidencia de los eventos adversos no tuvo relación con la dosis, ni con el género, la edad o la raza de los pacientes.

Acta No. 14 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Las reacciones adversas medicamentosas que se enumeran a continuación se recopilaban de ensayos clínicos comparados de pacientes tratados por hipertensión, y de informes posventa. El listado también incluye los eventos adversos graves y los que determinaron la interrupción del tratamiento que se informaron en tres ensayos clínicos a largo plazo de 21.642 pacientes tratados con telmisartán para la reducción del riesgo de la morbilidad cardiovascular durante un período máximo de 6 años.

Infecciones e
infestaciones

Infecciones de las vías urinarias (cistitis), infecciones de las vías respiratorias superiores, sepsis con desenlace fatal

**Trastornos del sistema hematológico y
linfático** Anemia, eosinofilia,
trombocitopenia

**Trastornos del sistema
inmunológico** Reacción
anafiláctica, hipersensibilidad

Trastornos metabólicos y nutricionales
Hiperkalemia, hipoglucemia (en pacientes diabéticos)

Trastornos psiquiátricos
Insomnio, depresión, angustia

Trastornos del sistema nervioso
Síncope (desvanecimiento)

Trastornos visuales
Alteración de la vista

**Trastornos del oído y el
laberinto** Vértigo

Trastornos cardíacos
Bradicardia, taquicardia

Trastornos vasculares
Hipotensión, hipotensión ortostática

**Trastornos respiratorios, de tórax y
mediastino** Disnea

Acta No. 14 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**Trastornos
gastrointestinales**

Dolor abdominal, diarrea, dispepsia, flatulencia, vómitos, sequedad de boca, malestar estomacal

**Trastornos hepato
biliares**

Alteración de la función hepática / trastornos hepáticos*

* La mayoría de los casos de alteración de la función hepática / trastornos hepáticos causados por telmisartán, conocidos por la experiencia posventa, se presentaron en Japón, donde estas reacciones adversas son más probables

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

Prurito, hiperhidrosis, exantema, angioedema (con desenlace fatal), eccema, eritema, urticaria, erupción causada por fármacos, erupción dérmica tóxica

**Trastornos musculoesqueléticos, del tejido
conectivo y óseos**

Dolor de espalda, espasmos musculares (calambres en las piernas), mialgia, artralgia, dolor en las extremidades (dolor de piernas), dolor de tendones (síntomas tipo tendinitis)

**Trastornos renales y
urinarios**

Disfunción renal con insuficiencia renal aguda (ver también Advertencias y precauciones especiales)

**Trastornos generales y del sitio de
administración**

Dolor de pecho, astenia (debilidad), síntomas tipo gripe

Laboratorio

Aumento de la creatinina en sangre, disminución de la hemoglobina, aumento del ácido úrico en sangre, aumento de las enzimas hepáticas, aumento de la creatinina fosfocinasa (CPK) en sangre”

Acta No. 14 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



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

3.1.9.15 MICARDIS® COMPRIMIDOS 80 mg

Expediente : 19901852
Radicado : 20201030383 / 20211001589 / 20211104213 / 20211239376
Fecha : 11/11/2021
Interesado : BOEHRINGER INGELHEIM S.A.

Composición:
Cada tableta contiene 80 mg de Telmisartan

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones
Tratamiento de la hipertensión esencial

Contraindicaciones
Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes
embarazo

Lactancia

Obstrucción biliar

Insuficiencia hepática grave

Menores de 18 años

La combinación de aliskireno con ieca o ara ii (micardis®) en pacientes con insuficiencia renal moderada-grave o diabetes está contraindicada (índice de filtrado glomerular <60 ml/min/1,73 m²)

Hipertensión renovascular

Hiperaldosteronismo primario.

Está contraindicado en los casos de afecciones hereditarias raras que pueden presentar incompatibilidad con uno o más excipientes del producto.

Nuevas advertencias y precauciones especiales

Embarazo

Los antagonistas del receptor de la angiotensina ii no se deben administrar como tratamiento inicial durante el embarazo.

Acta No. 14 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



A menos que el tratamiento continuo con antagonistas del receptor de la angiotensina ii se considere esencial, la paciente que prevé quedar embarazada debe cambiar por tratamientos antihipertensivos alternativos para los cuales se haya establecido el perfil de seguridad durante el embarazo.

Cuando se diagnostica el embarazo, se debe interrumpir de inmediato el tratamiento con antagonistas del receptor de la angiotensina ii y, de ser necesario, empezar un tratamiento alternativo.

Hipertensión renovascular

Se produce un aumento del riesgo de hipotensión arterial grave e insuficiencia renal cuando los pacientes que presentan estenosis bilateral de la arteria renal o estenosis de la arteria de un riñón funcional único son tratados con fármacos que afectan el sistema renina - angiotensina - aldosterona.

Insuficiencia renal y trasplante de riñón

Cuando se administra micardis? A pacientes con insuficiencia renal se recomienda monitorear periódicamente el nivel sérico de potasio y creatinina. No se han hecho estudios clínicos con micardis? En pacientes con trasplante reciente de riñón.

Hipovolemia intravascular

En los pacientes que presentan disminución del volumen plasmático o de la concentración de sodio en plasma debido a tratamiento diurético intensivo, dieta restringida en sal, diarrea o vómitos, pueden presentarse síntomas de hipotensión arterial, especialmente después de la primera dosis. Estos trastornos, particularmente la disminución del volumen plasmático o de la concentración de sodio en plasma, se deben corregir antes de empezar el tratamiento con micardis®.

Bloqueo dual del sistema renina - angiotensina - aldosterona

Se han descrito cambios en la función renal (insuficiencia renal aguda) en individuos con sensibilidad como resultado de la inhibición del sistema renina - angiotensina - aldosterona, especialmente si se combinan fármacos que afectan este sistema. El bloqueo dual del sistema renina - angiotensina - aldosterona (por ej., por agregado de un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina ii (ieca), o aliskiren el inhibidor directo de renina, a un antagonista del receptor de la angiotensina ii) se debe limitar a cada caso en particular, con monitoreo de la función renal.

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 con experiencia en el tratamiento de este tipo de pacientes, vigilando estrechamente la función renal, el balance hidroelectrolítico y la tensión arterial.

Acta No. 14 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



No se recomienda el uso de la terapia combinada de ieca con ara ii, en particular en pacientes con nefropatía diabética

Otros trastornos que cursan con estimulación del sistema renina - angiotensina - aldosterona

En los pacientes cuyo tono vascular y función renal dependen predominantemente de la actividad del sistema renina - angiotensina - aldosterona (por ej., pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave o enfermedad renal subyacente, como estenosis de la arteria renal), el tratamiento con fármacos que afectan este sistema se ha asociado con hipotensión aguda, hiperazoemia, oliguria e insuficiencia renal aguda poco frecuente.

Aldosteronismo primario

El paciente con aldosterismo primario generalmente no responde a los medicamentos antihipertensivos que actúan inhibiendo el sistema renina - angiotensina. Por ello, en este caso no se recomienda la administración de micardis®.

Estenosis aórtica y de válvula mitral, cardiomiopatía hipertrófica obstructiva

De la misma manera como se actúa con otros vasodilatadores, se indica especial precaución con el paciente que tiene estos trastornos.

Hiperkalemia

Durante el tratamiento con medicamentos que afectan el sistema renina - angiotensina - aldosterona podría presentarse hiperkalemia, especialmente en presencia de insuficiencia renal o insuficiencia cardíaca. Se recomienda monitoreo del nivel sérico del potasio en los pacientes de riesgo.

Tomando en cuenta la experiencia con los fármacos que afectan al sistema renina - angiotensina, el uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos potásicos de la sal u otros medicamentos que pueden producir aumento del potasio (heparina, etc.), puede aumentar el nivel plasmático del potasio. Por esta razón, la co-administración de estos fármacos con micardis? Debe ser muy prudente.

Insuficiencia hepática

La mayor parte del telmisartán se elimina en la bilis, por lo que los pacientes con trastornos obstructivos biliares o insuficiencia hepática pueden presentar retardo en su eliminación. Micardis® debe ser indicado con precaución a estos pacientes.

Sorbitol

Este producto contiene 338 mg de sorbitol por dosis diaria máxima recomendada. El paciente que tiene la enfermedad hereditaria rara que consiste en intolerancia a la fructosa no debe tomar este medicamento.

Acta No. 14 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



Diabetes mellitus

En el paciente diabético que también tiene riesgo cardiovascular, es decir, diabetes mellitus y arteriopatía coronaria (ac), el riesgo de infarto de miocardio fatal y muerte cardiovascular imprevista puede aumentar con el tratamiento con agentes antihipertensivos, como los bloqueadores del receptor de la angiotensina (bra) o los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ieca). En el paciente con diabetes mellitus, la ac puede ser asintomática y, por lo tanto, no estar diagnosticada. Al paciente con diabetes mellitus se le deben hacer evaluaciones de diagnóstico adecuadas, por ej., pruebas de esfuerzo con estrés, para detectar y tratar la ac en forma correcta antes de empezar el tratamiento con micardis®.

Otros:

Tal como se ha observado que ocurre con los ieca, los bra, micardis® incluido, aparentemente son menos eficaces para disminuir la presión arterial en el paciente de raza negra, posiblemente debido a una mayor prevalencia del bajo nivel de renina en la población hipertensa negra.

Tal como ocurre con cualquier otro fármaco antihipertensivo, la disminución excesiva de la presión sanguínea en el paciente con cardiopatía isquémica o enfermedad cardiovascular isquémica puede causar infarto de miocardio o accidente cerebrovascular

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recurso de reposición contra la Resolución No. 2021047911 de 26 de octubre de 2021 en el sentido de:

- Revocar parcialmente el artículo primero y segundo de la resolución No. 2021047911 de 26 de octubre de 2021 en el sentido de aprobar:
 - Que el **ARTICULO PRIMERO: MODIFIQUE** la Resolución No. 2019012673 del 8 de abril de 2019, que concedió el Registro Sanitario No. INVIMA 2019M-013413-R2 a favor BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH., para el producto MICARDIS® COMPRIMIDOS 80 mg, en la modalidad de Importar y Vender, en el sentido de **APROBAR:**
 1. Ajuste de dosificación / grupo etario
 2. Nuevas reacciones adversas
 3. Ajuste de Indicación para el producto Micardis® Comprimidos 80mg
 - Que el **ARTICULO SEGUNDO:** “APRUEBE el inserto Versión 2013JUN17_V16Mod e Información para prescribir Versión V_16Mod

Acta No. 14 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



allegados mediante Radicados 20201030379 y 20201030383 del 17 de febrero de 2020

CONCEPTO: Revisada la solicitud allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la Sala aclarar el concepto del Acta 17 de 2021 numeral 3.3.7 en el sentido de que las indicaciones para el principio activo telmisartán son:

Presentación de 40mg:

- Hipertensión arterial esencial.

Presentación de 80mg:

- Hipertensión arterial esencial
- Complemento del tratamiento en mayores de 55 años con alto riesgo de presentar un evento cardiovascular relacionado con:
 - Enfermedad cardiovascular aterotrombótica manifiesta (antecedentes de enfermedad coronaria, ictus o enfermedad arterial periférica) o
 - Diabetes mellitus tipo 2 con lesión de órganos diana documentada.

En cuanto a la posología, es la siguiente:

Tratamiento de la hipertensión esencial

La dosis generalmente eficaz es de 40 mg una vez al día. Algunos pacientes pueden experimentar ya un beneficio con una dosis diaria de 20 mg. En aquellos casos en que no se consiga alcanzar la presión arterial deseada, puede aumentarse la dosis de telmisartán hasta un máximo de 80 mg una vez al día. Alternativamente, puede administrarse telmisartán en asociación con diuréticos tiazídicos, tales como hidroclorotiazida, que han demostrado ejercer un efecto hipotensor aditivo con telmisartán. Cuando se considere un aumento de la dosis, debe tenerse en cuenta que el efecto antihipertensivo máximo se alcanza, generalmente, de cuatro a ocho semanas después del inicio del tratamiento.

Insuficiencia renal

Se dispone de una experiencia limitada en pacientes con insuficiencia renal grave o en hemodiálisis.

En estos pacientes se recomienda una dosis inicial menor, de 20 mg. No se precisa un ajuste de la posología en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada.

Insuficiencia hepática

Acta No. 14 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Micardis está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave. En pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada, la posología no debe superar los 40 mg diarios.

Adultos con alto riesgo cardiovascular

Como tratamiento adyuvante a la corrección de otros factores de riesgo en adultos considerados de alto riesgo de sufrir un evento cardiovascular.

La dosis recomendada es 80 mg una vez al día. Se desconoce si dosis menores que 80 mg son eficaces para reducir el riesgo de la morbilidad cardiovascular.

Al empezar el tratamiento con telmisartán para reducir el riesgo de la morbilidad cardiovascular, es aconsejable monitorear la presión arterial, y modificar la dosis de los medicamentos antihipertensivos según la necesidad.

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia:

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes

embarazo

Lactancia

Obstrucción biliar

Insuficiencia hepática grave

Menores de 18 años

La combinación de aliskireno con ieca o ara ii (micardis®) en pacientes con insuficiencia renal moderada-grave o diabetes está contraindicada (índice de filtrado glomerular <60 ml/min/1,73 m²)

Hipertensión renovascular

Hiperaldosteronismo primario.

Está contraindicado en los casos de afecciones hereditarias raras que pueden presentar incompatibilidad con uno o más excipientes del producto.

Nuevas advertencias y precauciones especiales

Embarazo

Los antagonistas del receptor de la angiotensina ii no se deben administrar como tratamiento inicial durante el embarazo.

Acta No. 14 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



A menos que el tratamiento continuo con antagonistas del receptor de la angiotensina ii se considere esencial, la paciente que prevé quedar embarazada debe cambiar por tratamientos antihipertensivos alternativos para los cuales se haya establecido el perfil de seguridad durante el embarazo.

Cuando se diagnostica el embarazo, se debe interrumpir de inmediato el tratamiento con antagonistas del receptor de la angiotensina ii y, de ser necesario, empezar un tratamiento alternativo.

Hipertensión renovascular

Se produce un aumento del riesgo de hipotensión arterial grave e insuficiencia renal cuando los pacientes que presentan estenosis bilateral de la arteria renal o estenosis de la arteria de un riñón funcional único son tratados con fármacos que afectan el sistema renina - angiotensina - aldosterona.

Insuficiencia renal y trasplante de riñón

Cuando se administra micardis? A pacientes con insuficiencia renal se recomienda monitorear periódicamente el nivel sérico de potasio y creatinina. No se han hecho estudios clínicos con micardis? En pacientes con trasplante reciente de riñón.

Hipovolemia intravascular

En los pacientes que presentan disminución del volumen plasmático o de la concentración de sodio en plasma debido a tratamiento diurético intensivo, dieta restringida en sal, diarrea o vómitos, pueden presentarse síntomas de hipotensión arterial, especialmente después de la primera dosis. Estos trastornos, particularmente la disminución del volumen plasmático o de la concentración de sodio en plasma, se deben corregir antes de empezar el tratamiento con micardis®.

Bloqueo dual del sistema renina - angiotensina - aldosterona

Se han descrito cambios en la función renal (insuficiencia renal aguda) en individuos con sensibilidad como resultado de la inhibición del sistema renina - angiotensina - aldosterona, especialmente si se combinan fármacos que afectan este sistema. El bloqueo dual del sistema renina - angiotensina - aldosterona (por ej., por agregado de un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina ii (ieca), o aliskiren el inhibidor directo de renina, a un antagonista del receptor de la angiotensina ii) se debe limitar a cada caso en particular, con monitoreo de la función renal.

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 con experiencia en el tratamiento de este tipo de pacientes, vigilando estrechamente la función renal, el balance hidroelectrolítico y la tensión arterial.

Acta No. 14 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



No se recomienda el uso de la terapia combinada de ieca con ara ii, en particular en pacientes con nefropatía diabética

Otros trastornos que cursan con estimulación del sistema renina - angiotensina - aldosterona

En los pacientes cuyo tono vascular y función renal dependen predominantemente de la actividad del sistema renina - angiotensina - aldosterona (por ej., pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave o enfermedad renal subyacente, como estenosis de la arteria renal), el tratamiento con fármacos que afectan este sistema se ha asociado con hipotensión aguda, hiperazoemia, oliguria e insuficiencia renal aguda poco frecuente.

Aldosteronismo primario

El paciente con aldosterismo primario generalmente no responde a los medicamentos antihipertensivos que actúan inhibiendo el sistema renina - angiotensina. Por ello, en este caso no se recomienda la administración de micardis®.

Estenosis aórtica y de válvula mitral, cardiomiopatía hipertrófica obstructiva

De la misma manera como se actúa con otros vasodilatadores, se indica especial precaución con el paciente que tiene estos trastornos.

Hiperkalemia

Durante el tratamiento con medicamentos que afectan el sistema renina - angiotensina -aldosterona podría presentarse hiperkalemia, especialmente en presencia de insuficiencia renal o insuficiencia cardíaca. Se recomienda monitoreo del nivel sérico del potasio en los pacientes de riesgo.

Tomando en cuenta la experiencia con los fármacos que afectan al sistema renina - angiotensina, el uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos potásicos de la sal u otros medicamentos que pueden producir aumento del potasio (heparina, etc.), puede aumentar el nivel plasmático del potasio. Por esta razón, la co-administración de estos fármacos con micardis? Debe ser muy prudente.

Insuficiencia hepática

La mayor parte del telmisartán se elimina en la bilis, por lo que los pacientes con trastornos obstructivos biliares o insuficiencia hepática pueden presentar retardo en su eliminación. Micardis® debe ser indicado con precaución a estos pacientes.

Sorbitol

Acta No. 14 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Este producto contiene 338 mg de sorbitol por dosis diaria máxima recomendada. El paciente que tiene la enfermedad hereditaria rara que consiste en intolerancia a la fructosa no debe tomar este medicamento.

Diabetes mellitus

En el paciente diabético que también tiene riesgo cardiovascular, es decir, diabetes mellitus y arteriopatía coronaria (ac), el riesgo de infarto de miocardio fatal y muerte cardiovascular imprevista puede aumentar con el tratamiento con agentes antihipertensivos, como los bloqueadores del receptor de la angiotensina (bra) o los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ieca). En el paciente con diabetes mellitus, la ac puede ser asintomática y, por lo tanto, no estar diagnosticada. Al paciente con diabetes mellitus se le deben hacer evaluaciones de diagnóstico adecuadas, por ej., pruebas de esfuerzo con estrés, para detectar y tratar la ac en forma correcta antes de empezar el tratamiento con micardis®.

Otros:

Tal como se ha observado que ocurre con los ieca, los bra, micardis® incluido, aparentemente son menos eficaces para disminuir la presión arterial en el paciente de raza negra, posiblemente debido a una mayor prevalencia del bajo nivel de renina en la población hipertensa negra.

Tal como ocurre con cualquier otro fármaco antihipertensivo, la disminución excesiva de la presión sanguínea en el paciente con cardiopatía isquémica o enfermedad cardiovascular isquémica puede causar infarto de miocardio o accidente cerebrovascular.

Nuevas reacciones adversas:

En ensayos clínicos comparados de pacientes tratados por hipertensión arterial, la incidencia global de los eventos adversos informados con telmisartán (41,4%) fue similar a la informada en el grupo placebo (43,9%). La incidencia de los eventos adversos no tuvo relación con la dosis, ni con el género, la edad o la raza de los pacientes.

El perfil de seguridad de MICARDIS® en los pacientes tratados para reducir el riesgo de la morbilidad cardiovascular fue concordante con el obtenido en los pacientes hipertensos.

Las reacciones adversas medicamentosas que se enumeran a continuación se recopilaron de ensayos clínicos comparados de pacientes tratados por hipertensión, y de informes posventa. El listado también incluye los eventos

Acta No. 14 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



adversos graves y los que determinaron la interrupción del tratamiento que se informaron en tres ensayos clínicos a largo plazo de 21.642 pacientes tratados con telmisartán para la reducción del riesgo de la morbilidad cardiovascular durante un período máximo de 6 años.

Infecciones e
infestaciones

Infecciones de las vías urinarias (cistitis), infecciones de las vías respiratorias superiores, sepsis con desenlace fatal

Trastornos del sistema hematológico y
linfático Anemia, eosinofilia,
trombocitopenia

Trastornos del sistema
inmunológico Reacción
anafiláctica, hipersensibilidad

Trastornos metabólicos y nutricionales
Hiperkalemia, hipoglucemia (en pacientes diabéticos)

Trastornos psiquiátricos
Insomnio, depresión,
angustia

Trastornos del sistema
nervioso Síncope
(desvanecimiento)

Trastornos visuales
Alteración de la vista

Trastornos del oído y el
laberinto Vértigo

Trastornos cardíacos
Bradicardia, taquicardia

Trastornos vasculares
Hipotensión, hipotensión ortostática

Trastornos respiratorios, de tórax y mediastino

Disnea

Acta No. 14 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**Trastornos
gastrointestinales**

Dolor abdominal, diarrea, dispepsia, flatulencia, vómitos, sequedad de boca, malestar estomacal

**Trastornos hepato
biliares**

Alteración de la función hepática / trastornos hepáticos*

* La mayoría de los casos de alteración de la función hepática / trastornos hepáticos causados por telmisartán, conocidos por la experiencia posventa, se presentaron en Japón, donde estas reacciones adversas son más probables

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

Prurito, hiperhidrosis, exantema, angioedema (con desenlace fatal), eccema, eritema, urticaria, erupción causada por fármacos, erupción dérmica tóxica

**Trastornos musculoesqueléticos, del tejido
conectivo y óseos**

Dolor de espalda, espasmos musculares (calambres en las piernas), mialgia, artralgia, dolor en las extremidades (dolor de piernas), dolor de tendones (síntomas tipo tendinitis)

**Trastornos renales y
urinarios**

Disfunción renal con insuficiencia renal aguda (ver también Advertencias y precauciones especiales)

**Trastornos generales y del sitio de
administración** Dolor de pecho, astenia (debilidad), síntomas tipo gripe

Laboratorio

Aumento de la creatinina en sangre, disminución de la hemoglobina, aumento del ácido úrico en sangre, aumento de las enzimas hepáticas, aumento de la creatinina fosfocinasa (CPK) en sangre.

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

Acta No. 14 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



3.1.13 UNIFICACIONES

3.1.13.1 SUCRALFATO

Radicado : 20201166129

Fecha : 16/09/2020

CONCEPTO: La presente unificación aplica para todos los productos con el principio activo sucralfato en las siguientes concentraciones y formas farmacéuticas:

Concentración:

Cata tableta contiene 1g de sucralfato

Forma farmacéutica:

Tabletas

Indicaciones:

Coadyuvante en el tratamiento de la enfermedad ácido-péptica.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los componentes.

Advertencias y Precauciones:

Se han notificado algunos casos de bezoares en pacientes hospitalizados en unidades de cuidados intensivos, principalmente en asociación con alimentación por sonda y en neonatos, en particular, prematuros y dismadiuros.

El aluminio liberado en el estómago, aunque débilmente absorbido por el tracto digestivo, puede acumularse en los tejidos y en particular en el cerebro (riesgo de encefalopatía) en caso de insuficiencia renal crónica. Los pacientes con esta afección deben, por lo tanto, evitar la administración prolongada de sucralfato (tratamiento que dura varios meses).

Aunque no se han demostrado contraindicaciones, es prudente no administrar sucralfato en tratamientos prolongados en sujetos con hipofosfatemia (hiperparatiroidismo primario, raquitismo distrófico vitamina resistente).

En caso de úlcera gástrica, se recomienda comprobar la benignidad de la lesión antes del tratamiento.

Dosificación y Grupo Etario:

Acta No. 14 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



Tratamiento de la úlcera gástrica progresiva

1 comprimido 4 veces al día durante 4 a 6 semanas, es decir:

- **1 comprimido media a una hora antes de cada una de las 3 comidas principales.**
- **1 comprimido a la hora de acostarse, aproximadamente 2 horas después de la cena.**

Tratamiento de la úlcera duodenal progresiva

Los dos métodos de tratamiento posibles son:

- 1. Un comprimido 4 veces al día durante 4 a 6 semanas, es decir:**
 - **Un comprimido media a 1 hora antes de cada una de las 3 comidas principales,**
 - **Un comprimido a la hora de acostarse, aproximadamente 2 horas después de la cena.**
- 2. Dos comprimidos por la mañana y por la noche durante 4 a 6 semanas, es decir:**
 - **Dos comprimidos por la mañana al despertar, media hora a 1 hora antes del desayuno,**
 - **Dos comprimidos por la noche, aproximadamente 2 horas después de la cena.**

Prevención de recaídas de úlcera duodenal

Los dos métodos de tratamiento posibles son:

- 1. Una tableta dos veces al día, es decir:**
 - **Un comprimido por la mañana al despertar, media a una hora antes del desayuno,**
 - **Un comprimido por la noche tomado entre media a una hora antes de la comida, o al acostarse, aproximadamente 2 horas después de la cena.**
- 2. Dos comprimidos por la noche, entre media y una hora antes de la comida, o al acostarse, unas 2 horas después de la cena.**

Acta No. 14 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



No es necesario prescribir en combinación fármacos antsecretorios, antiácidos o apósitos.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Los estudios en animales no han mostrado ningún efecto teratogénico. En ausencia de efecto teratogénico en animales, no se espera un efecto de malformación en humanos.

No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas, por tanto, como medida de precaución, es preferible no utilizar sucralfato durante el embarazo.

Se debe tener en cuenta la presencia de iones de aluminio susceptibles de afectar el tránsito: las sales de aluminio son la causa del estreñimiento que puede agregarse al, clásico, del embarazo; también pueden inducir, en dosis altas, el agotamiento del fósforo (excepto el fosfato de aluminio). La absorción del ion aluminio debe considerarse mínima y el riesgo de sobrecargar el organismo nulo si se limita la dosis por día y en el tiempo, pero este riesgo aumenta si no se respetan estas precauciones, y con mayor razón en caso de insuficiencia renal materna: riesgo fetal y neonatal de intoxicación por aluminio.

Se debe tratar de limitar la dosis diaria y, si es posible, la duración de la toma de estos medicamentos.

No se recomienda el uso de sucralfato durante la lactancia.

Vía de Administración:

Oral

Interacciones

Combinaciones sujetas a precauciones de uso

En caso de administración simultánea, posibilidad de retraso y/o reducción de la absorción de determinados medicamentos. Para mitigar estos efectos, se recomienda respetar un tiempo de 2 horas entre la toma de sucralfato y la toma de estos medicamentos:

- Anticoagulantes orales (descritos para la warfarina)
- Digoxina
- Fenitoína

Acta No. 14 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



- Quinolonas (descrito para ciprofloxacino, lomefloxacino, norfloxacino y esparfloxacino).

En ausencia de información precisa sobre todos los demás medicamentos que se pueden tomar simultáneamente con sucralfato, se recomienda seguir las mismas recomendaciones.

Reacciones adversas:

Constipación.

Los otros efectos son mucho más raros (menos del 0,5%): sequedad de boca, náuseas, vómitos, erupción cutánea, mareos.

Existe un riesgo teórico de agotamiento del fósforo por la unión del aluminio a los fosfatos de la dieta durante el uso a largo plazo y altas dosis de sucralfato.

Se han notificado algunos casos de bezoares en pacientes de riesgo.

3.1.13.2 GUAYACOLATO DE GLICERILO (GUAIFENESINA) - BROMHEXINA CLORHIDRATO

Radicado : 20211085249
Fecha : 30/04/2021
Interesado: : VIVUNT PHARMA COLOMBIA SAS

Solicitud: El Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, conceptuar y unificar sobre la información farmacológica (indicaciones, contraindicaciones, precauciones, advertencias, vía de administración, posología y condición de venta y otras), para el producto en mención, teniendo en cuenta que, una vez revisada la base de datos, no se encuentra concepto unificado para este principio activo, en la forma farmacéutica, concentración y vía de administración. Lo anterior para dar continuidad al estudio de la solicitud de registro sanitario. También se solicita conceptuar sobre la proclama "Alivio de la tos infantil", la cual el titular desea incluir en los artes del producto.

Por lo anterior, el Grupo de Apoyo de las Salas Especializadas de la Comisión Revisora, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora indicar si, el concepto emitido mediante Acta No. 14 de 2018 numeral 3.1.13.4 SEM se puede hacer extensivo a los productos con los principios activos guaifenesina y bromhexina clorhidrato

Acta No. 14 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



en la siguiente concentración y forma farmacéutica: Cada 100 mL de jarabe contiene Guaifenesina 2 g + Bromhexina clorhidrato 0,04 g.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora indica que, la unificación conceptuada mediante Acta No. 14 de 2018 numeral 3.1.13.4 SEM se hace extensiva a todos los productos con los principios activos guayacolato de glicerilo (guaifenesina) y bromhexina clorhidrato en la siguiente concentración y forma farmacéutica, quedando así:

Concentración:

Cada 100 mL de jarabe contiene Guayacolato de glicerilo (Guaifenesina) 2 g + Bromhexina clorhidrato 0,04 g

Forma farmacéutica:

Jarabe

Indicaciones:

Expectorante, mucolítico.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes, embarazo y lactancia.

Advertencias y precauciones especiales de empleo:

Como los mucolíticos pueden perturbar la barrera de la mucosa digestiva, en pacientes con úlcera gastroduodenal se deberá evaluar cuidadosamente la necesidad de su uso frente al riesgo de hemorragia.

Se deberá administrar con precaución en pacientes con enfermedad renal o hepática grave.

Este medicamento no se debe utilizar para el tratamiento de tos crónica o persistente, ni cuando la tos va acompañada de secreción excesiva, salvo indicación médica. Se debe considerar la relación riesgo-beneficio en los siguientes casos: pacientes asmáticos, con antecedentes de broncoespasmo o con otra insuficiencia respiratoria grave o inadecuada capacidad para toser, ya que un aumento de las secreciones puede dar lugar a la obstrucción de las vías respiratorias si la expectoración no es adecuada.

Acta No. 14 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Una tos persistente puede ser un signo de una enfermedad grave. Si la tos persiste durante más de 7 días, tiende a ser recurrente, o va acompañada de fiebre, erupción o dolor de cabeza persistente, deberá consultar a un médico.

Al inicio del tratamiento la fluidificación y movilización de las secreciones puede obstruir los bronquios parcialmente, lo cual se irá atenuando a lo largo del tratamiento.

No se recomienda el uso concomitante de medicamentos supresores de la tos.

No exceder la dosis recomendada.

La presencia de metilparabeno puede causar reacciones alérgicas (posiblemente retardadas).

Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, problemas de absorción de glucosa/galactosa o deficiencia de sucrosa-isomaltosa no deben tomar el medicamento si contiene algún tipo de edulcorante como, sacarosa, sacarina, maltitol, sorbitol.

Si el producto contiene alcohol (ej.: etanol, propilenglicol), debe tenerse en cuenta en el caso de mujeres embarazadas o en periodo de lactancia, niños y poblaciones de alto riesgo, como pacientes con enfermedades hepáticas o epilepsia, y en las personas que padecen alcoholismo. Consulte a su médico antes de usar.

Se han reportado reacciones cutáneas graves, tales como eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson (SSJ)/necrosis epidérmica tóxica (NET) y pustulosis exantematosa generalizada aguda (PEGA), asociadas a la administración de bromhexina hidrocloreto. Si el paciente presenta síntomas o signos de exantema progresivo (en ocasiones asociado a ampollas o lesiones de las mucosas), se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con bromhexina hidrocloreto y se debe consultar a un médico.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

La bromhexina atraviesa la barrera placentaria. No hay estudios de teratogénesis suficientes en animales. En clínica, el seguimiento de embarazadas expuestas a tratamiento con bromhexina y guaifenesina es insuficiente para poder excluir totalmente el riesgo. En consecuencia, no se recomienda utilizar bromhexina/guaifenesina durante el embarazo.

Acta No. 14 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



Lactancia

Bromhexina y guaifenesina se excreta en pequeñas cantidades en la leche materna, por lo tanto, no se recomienda su uso en mujeres en periodo de lactancia.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Durante el tratamiento con bromhexina se pueden presentar mareos. Aspectos que se deben tener en cuenta al momento de conducir o manejar máquinas.

Dosificación y Grupo Etario:

Adultos y adolescentes a partir de 12 años: 2 cucharadas de 5 mL 3 veces al día.

Niños de 6 a 12 años de edad: 1 cucharada de 5 mL 3 veces al día.

Niños de 2 a 6 años de edad: 1/4 de cucharada de 5mL 3 veces al día. Administrar bajo supervisión médica.

Interacciones:

Antitusivos (anticolinérgicos, antihistamínicos, etc). La administración simultánea de un antitusivo provoca la inhibición del reflejo de la tos y puede causar obstrucción del moco fluidificado por la bromhexina.

Inhibidores de la secreción bronquial (anticolinérgicos, antidepresivos tricíclicos, antihistamínicos H1, antiparkinsonianos, inhibidor de la monoamino oxidasa (IMAO), neurolépticos). Pueden antagonizar los efectos de la bromhexina.

Si se recoge una muestra de orina dentro de las 24 horas siguientes a la toma de una dosis del medicamento, un metabolito de la guaifenesina puede causar interferencia de color en la determinación de la concentración de ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA) y ácido vanilmandélico (VMA) en orina.

Si el producto contiene alcohol, se puede potenciar el efecto de los depresores del Sistema Nervioso Central.

Reacciones adversas:

Trastornos del sistema nervioso: somnolencia, mareo, vértigo y cefalea.

Trastornos gastrointestinales: vómito, diarrea, náuseas y dolor en la parte superior del abdomen.

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo: reacciones de hipersensibilidad, incluyendo prurito y urticaria, erupción en la piel.

Condición de Venta:

Sin fórmula facultativa.

Acta No. 14 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Adicionalmente, la concentración de principio activo y forma farmacéutica fueron incluidos en Norma Farmacológica 16.5.0.0.N30

3.1.13.3 ACIDO SALICÍLICO + ÁCIDO LACTICO

Radicado : 20201157368 / 20211123689

Fecha : 04/09/2020 / 25/06/2021

PRECONCEPTO: La presente unificación aplica para todos los productos con el principio activo ácido salicílico + ácido láctico en las siguientes concentraciones y formas farmacéuticas:

Concentración:

Cada 100 ml de contiene 18 g de ácido salicílico (18%) y 4.5g de ácido láctico (4.5%)

Forma farmacéutica:

Solución tópica

Indicaciones:

Queratolítico. Tratamiento local de callos y verrugas.

Contraindicaciones:

- **Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes**
- **No usar en zonas de piel irritadas, infectadas, inflamadas o heridas.**
- **No utilizar en lunares, marcas de nacimiento o verrugas que presenten pelo, bordes enrojecidos o color inusual.**
- **En la cara, en el área genital o en mucosas.**
- **Personas con problemas de circulación.**
- **Pacientes diabéticos (posibilidad de enrojecimiento o ulceración de la zona de aplicación).**
- **Niños menores de 2 años.**

Advertencias y Precauciones:

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Collomack plus es para uso cutáneo exclusivamente.

Se debe advertir a los pacientes que no inhalen los vapores.

Acta No. 14 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



Evitar el contacto con los ojos y otras mucosas. El ácido salicílico y el ácido láctico pueden causar irritación ocular. En caso de contacto accidental, enjuagar con agua durante 15 minutos.

Evitar la exposición de la piel sana a Collomack plus.

Evitar el uso sobre amplias superficies o durante tiempo prolongado.

Evítese de ser posible las causas de incomodidad del pie (calzado estrecho, etc.).

Es necesario descubrir la causa del trastorno y tratarlo en consecuencia (medidas ortopédicas, corregir los apoyos, modificación en el calzado).

En pacientes con insuficiencia renal y/o hepática, el uso durante tiempo prolongado o en áreas extensas puede producir efectos adversos.

Población pediátrica

Los niños pequeños pueden tener mayor riesgo de efectos adversos por mayor absorción del ácido salicílico a través de la piel y pueden más probablemente tener irritación en la piel.

Personas de edad avanzada

Los pacientes geriátricos más probablemente tienen enfermedades de los vasos sanguíneos relacionadas con la edad; esto debe tenerse en cuenta por la posibilidad de efectos adversos.

Dosificación y Grupo Etario:

Posología:

Aplicar Collomack plus, sobre la zona a tratar una vez al día.

Se debe aplicar solamente sobre las áreas afectadas, callosidad, dureza o verruga.

Forma de administración:

- 1. Antes de la aplicación, lavar con jabón la zona a tratar, aclarar y secar con una toalla limpia.**
- 2. En caso de callosidad o verruga rebelde, se aconseja poner la zona afectada en remojo en agua tibia durante 5 minutos para facilitar el tratamiento, secar con una toalla limpia.**
- 3. Se debe limpiar la superficie de la verruga, callo o dureza con una lima de uñas o paño grueso, teniendo precaución de no provocar sangrado en la zona.**
- 4. A continuación, aplicar una capa fina de collomack plus, sobre la afección con la ayuda del aplicador, asegurándose que la zona a tratar quede cubierta con el producto, con precaución para evitar que entre en contacto con la piel sana**

Acta No. 14 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



que rodea la zona afectada. Puede protegerse la piel sana circundante con una fina capa de vaselina.

5. Dejar que el producto se seque completamente. En algunos casos puede ser necesario cubrir con un apósito, a criterio del médico.

En las semanas 1-2 de tratamiento ya se puede apreciar una mejoría clínica evidente. Las verrugas pueden tardar hasta unas 12 semanas en desaparecer completamente. Si la callosidad o verruga empeoran o están igual a los 7 días de tratamiento o las verrugas se extienden, se debe replantear el tratamiento.

Si se produce irritación en la piel, consultar al médico

Población pediátrica

Collomack plus está contraindicado en niños menores de 2 años, por seguridad

Fertilidad, embarazo y lactancia

Sin precauciones especiales

Vía de Administración:

Tópica externa

Interacciones

Collomack plus, no debe utilizarse conjuntamente con otros medicamentos tópicos o con otros productos queratolíticos en la misma zona ya que podría potenciarse el efecto.

Reacciones adversas:

Las frecuencias de eventos adversos se han definido de acuerdo a la convención MedDRA sobre frecuencias, como: muy frecuentes (.1/10), frecuentes (.1/100 a <1/10), poco frecuentes (.1/1.000 a 4 de 8 <1/100), raras (.1/10.000 a < 1.000), muy raras (<1/10.000) y de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Datos procedentes de ensayos clínicos:

- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Muy frecuentes: Irritación en el lugar de aplicación, prurito, sensación de ardor, eritema, descamación, sequedad.
Frecuentes: Hipertrofia cutánea.

Datos post comercialización:

Acta No. 14 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



- Trastornos del sistema inmunológico
Frecuente: Erupción.
Raras: Hipersensibilidad en el lugar de aplicación, incluyendo inflamación.
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Raras: Dolor e irritación en el lugar de aplicación.
Decoloración en el lugar de aplicación/decoloración de la piel.
La exposición de piel sana a la solución puede conducir a la aparición de ampollas y exfoliación de la piel en el lugar de aplicación.
Dermatitis e incluso ulceración local.

3.1.13.4 NALDEN® NALTREXONA CLORHIDRATO 50MG/20ML SOLUCIÓN ORAL

Expediente : 20206047
Radicado : 20211133738 / 20211181044
Fecha : 07/09/2021
Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química.

Composición:

Cada ml de solución contiene 2.5 mg de naltrexona clorhidrato

Forma farmacéutica: Solución oral

Solicitud: El Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, conceptuar sobre las indicaciones, contraindicaciones, precauciones, advertencias, vía de administración, posología y condición de venta y otras, para el producto en mención, teniendo en cuenta que una vez revisada la base de datos, no se encuentra en negrillas concepto en actas, para este principio activo, en la forma farmacéutica y vía de administración.

CONCEPTO: La presente unificación aplica para todos los productos con el principio activo NALTREXONA CLORHIDRATO, en las siguientes concentraciones y formas farmacéuticas:

CONCENTRACIÓN:

Cada ml de solución contiene 2.5 mg de naltrexona clorhidrato

FORMA FARMACÉUTICA:

Solución oral

INDICACIONES:

Acta No. 14 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Antagonista opioide. Auxiliar en el mantenimiento de un estado libre de opioides.
Coadyuvante en el tratamiento de alcoholismo crónico.

CONTRAINDICACIONES:

No debe administrarse a:

Hipersensibilidad a principio activo.

Insuficiencia renal grave

Insuficiencia hepática grave

Pacientes con síndrome de abstinencia de opiáceos.

Pacientes con prueba de naloxona positiva.

Pacientes con presencia de opiáceos en la orina.

Embarazo y lactancia

Pacientes en tratamiento con analgésicos opioides.

Pacientes dependientes de opiáceos.

Hepatitis aguda o insuficiencia hepática.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

En las personas que consumen drogas opiáceas, la administración de este medicamento desencadena un síndrome de abstinencia con síntomas y signos importantes, que pueden presentarse desde los primeros 5 minutos hasta los 2 días después.

La administración de una dosis alta de opiáceos (heroína), con el objetivo de anular el efecto producido por la naltrexona, puede conducir a una intoxicación aguda con consecuencias posiblemente fatales.

Debe evitarse la administración de NALTREXONA 50 mg/ 20 ml SOLUCIÓN ORAL con medicamentos opiáceos. En caso de una situación de emergencia que requiera analgesia, lo cual sólo es posible con estos productos, su dosis puede ser más alta de lo habitual. En tal caso, el paciente debe estar bajo estricto control médico y en el hospital.

Administrar con especial precaución en pacientes con insuficiencia hepática o renal.

No es infrecuente que las personas que abusan del alcohol muestren signos de alteración de la función hepática. Se ha notificado la alteración de los parámetros de las pruebas de función hepática en pacientes de edad avanzada que tomaban naltrexona a dosis más altas de las recomendadas (hasta 300 mg /día). Deberán realizarse controles de la función hepática antes y durante el tratamiento.

AVERTENCIAS DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LACTANCIA

Acta No. 14 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Embarazo y lactancia: No se recomienda el uso en pacientes en estado de embarazo y lactancia; sin embargo, la administración deberá estar estrechamente supervisada por el médico tratante y evaluar la relación riesgo- beneficio.

EFFECTOS SOBRE LA HABILIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS

La naltrexona puede alterar las habilidades físicas y/o mentales necesarias para realizar tareas potencialmente peligrosas como conducir coche o manejar maquinaria.

VÍA DE ADMINISTRACIÓN:

Oral

DOSIFICACIÓN:

Deshabitación a opiáceos

El tratamiento con **NALTREXONA 50 mg/ 20 ml SOLUCIÓN ORAL** debe iniciarse en centros especializados y debe administrarse bajo estricto control médico. No se iniciará terapia hasta que la prueba de naloxona sea negativa.

Inicio del tratamiento:

Al iniciar el tratamiento con **NALTREXONA 50 mg/ 20 ml SOLUCIÓN ORAL**, se seguirá la siguiente pauta posológica:

No se iniciará el tratamiento hasta que haya transcurrido un período de 7 a 10 días de abstinencia a estupefacientes. La declaración de abstinencia de opiáceos de un paciente debe verificarse mediante un análisis de orina. Aun así, el paciente no debe presentar síntomas ni crisis de abstinencia.

El paciente debe someterse a una prueba de naloxona. Si tras esta prueba se observan síntomas de abstinencia, se abandonará el tratamiento con **NALTREXONA 50 mg/ 20 ml SOLUCIÓN ORAL**.

El tratamiento con **NALTREXONA 50 mg/ 20 ml SOLUCIÓN ORAL** debe iniciarse con precaución, aumentando las dosis de forma progresiva.

Inicialmente se administrarán 25 mg de **NALTREXONA 50 mg/20 ml SOLUCIÓN ORAL**, estando el paciente en observación durante una hora. Si transcurrido este tiempo no se presentan síntomas de abstinencia, se administrará el resto de la dosis diaria. La

Acta No. 14 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



prueba de naloxona no debe realizarse en pacientes con síndrome de abstinencia de opioides o presencia de opioides en la orina.

Tratamiento de mantenimiento:

Una vez superada la fase de inducción del paciente con NALTREXONA 50 mg/20 ml SOLUCIÓN ORAL, se administrarán 50 mg cada 24 horas para mantener un bloqueo clínico de la acción opioide exógena. Como alternativa, se puede utilizar una terapia más flexible. Así se administrarán 100 mg los lunes y miércoles y 150 mg los viernes. Si bien el grado de bloqueo opioide puede ser relativamente bajo, en el caso de que se administren dosis más altas y más distantes, la aceptación del tratamiento por parte del paciente, en estos casos, puede mejorar notablemente.

ALCOHOLISMO

Hay que asegurarse de que el paciente no ha consumido opiáceos.

En el caso de alcohólicos, la pauta posológica recomendada es de 50 mg diarios, administrados en dosis única o únicamente en pauta posológica idéntica a la indicada para el tratamiento de la abstinencia de opioides.

La duración del tratamiento varía a criterio médico.

POBLACIONES ESPECIALES

No se recomienda su uso en niños y adolescentes menores de 18 años, ni tampoco en pacientes de edad avanzada, debido a la ausencia de datos clínicos en estos grupos de edad.

INTERACCIONES:

NALTREXONA 50 mg/ 20 ml SOLUCIÓN ORAL no debe administrarse junto con preparados que puedan contener derivados opiáceos, como antipiréticos, antitusivos, antidiarreicos y analgésicos opioides.

Puede prolongar la vida media de los barbitúricos y las anfetaminas.

REACCIONES ADVERSAS:

En pacientes que no se han desintoxicado completamente de los opiáceos, puede precipitar o exacerbar el síndrome de abstinencia de opiáceos.

Acta No. 14 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Efectos adversos superiores al 10%: insomnio, ansiedad, dolor de cabeza, nerviosismo, espasmos o dolores musculares, náuseas, vómitos y dolor articulares.

Efectos adversos con una incidencia inferior al 10%: anorexia, diarrea, estreñimiento, sed, irritabilidad, erupción cutánea, eyaculación retardada, disminución de la libido, escalofríos, lagrimeo, dolor torácico y sudoración.

Por sistemas y con una frecuencia inferior al 10%:

Respiratorias: congestión nasal, ardor en la boca, rinorrea, ronquera, tos.

Cardiovasculares: flebitis, edema, aumento de la presión arterial, taquicardia.

Músculo esquelético: dolor de espalda, temblores.

Genitourinario: aumento de la frecuencia y/o molestias al orinar.

Dermatológicos: prurito, acné, alopecia.

Psiquiátricos: depresión, paranoia, fatiga, confusión, desorientación.

Generales: aumento del apetito. Pérdida de peso, fiebre, sequedad de boca.

Efectos accesorios: dolor abdominal, daño hepatocelular, disforia y pánico.

CONDICION DE VENTA:

Con formula facultativa

NORMA FARMACOLÓGICA:

19.7.0.0. N10

Finalmente, las Sala recomienda ajustar el inserto al presente concepto

3.1.13.5 MINOXIDIL

Radicado : 20211277360

Fecha : 13/12/2021

CONCEPTO: La presente unificación aplica para todos los productos con el principio activo Minoxidil en las siguientes concentraciones y formas farmacéuticas:

Concentración:

Cada tableta contiene 10 mg de Minoxidil

Acta No. 14 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



Forma farmacéutica: Tabletas

Indicaciones:

Indicado únicamente en el tratamiento de la hipertensión sintomática o asociada a daño de órganos diana y que no es manejable con dosis terapéuticas máximas de un diurético más otros dos fármacos antihipertensivos.

Contraindicaciones:

- Hipertensión arterial pulmonar secundaria a estenosis mitral.
- Infarto de miocardio reciente.
- Feocromocitoma
- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes

Advertencias y Precauciones:

No se recomienda su uso en grados leves a moderados de hipertensión porque no se ha definido la relación beneficio-riesgo en estos pacientes.

Retención de líquidos: Cuando se administra solo, a menudo Minoxidil es la causa de una importante retención de líquidos que provoca síntomas como edema y deterioro clínico en algunos pacientes con insuficiencia cardíaca. Por tanto, es necesario el tratamiento diurético, solo o asociado a una dieta estricta sin sal, en pacientes que reciben minoxidil. El fracaso de estas medidas puede requerir la suspensión temporal de Minoxidil. Puede producirse hemodilución, lo que conduce a una disminución transitoria del hematocrito, la hemoglobina y el recuento de glóbulos rojos (aproximadamente un 7 % inicialmente, volviendo a los valores previos al tratamiento después de hasta 28 semanas). Se debe controlar el peso de los pacientes y el equilibrio de líquidos y electrolitos en busca de signos de retención de líquidos.

Insuficiencia renal: el medicamento debe administrarse con especial cuidado para mantener el equilibrio hidroelectrolítico en pacientes con insuficiencia renal pero que no estén en diálisis.

Puede ser necesaria una reducción de la dosis en pacientes con insuficiencia renal o en diálisis.

Infarto del miocardio: Los pacientes con antecedentes de infarto del miocardio solo deben ser tratados con Minoxidil una vez que se haya establecido la estabilización del estado posterior al infarto.

Acta No. 14 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Taquicardia: Minoxidil es un vasodilatador y puede inducir taquicardia refleja y potencialmente angina de pecho en pacientes en riesgo. Se recomienda la combinación de un betabloqueador u otro inhibidor del sistema nervioso simpático para reducir o evitar estos cambios.

Pericarditis, derrame pericárdico y taponamiento: aunque no se ha demostrado una relación causal, se han comunicado numerosos casos de pericarditis durante el tratamiento con minoxidil.

Se ha informado derrame pericárdico, a veces con taponamiento, en 3 a 5% de los pacientes tratados que no están en diálisis. En muchos casos, el derrame pericárdico se asoció con otras posibles etiologías, sin embargo, en algunos pacientes no se identificaron las posibles causas. Los sujetos tratados con Minoxidil serán monitoreados de cerca por cualquier signo de derrame pericárdico. Puede ser necesaria una pericardiocentesis bajo ultrasonido o cirugía. Si el derrame persiste, se debe considerar la interrupción del tratamiento teniendo en cuenta otros medios disponibles para el control de la hipertensión y el estado clínico del paciente.

Se han notificado casos raros de trombocitopenia y leucopenia.

Precauciones de empleo

Minoxidil no está recomendado para el tratamiento de la hipertensión moderada o límite.

Cumplimiento del tratamiento diurético: la retención de agua y sodio superior a 1 kg-1,5 kg de peso puede reducir la eficacia de Minoxidil. Por tanto, los sujetos tratados deben ser debidamente informados de la importancia de un buen cumplimiento del tratamiento diurético y de la dieta libre de sodio, así como de un control periódico de su peso.

Hipertrichosis: Los sujetos tratados deben estar plenamente informados de que el alargamiento, el engrosamiento y el aumento de la pigmentación del cabello (hipertrichosis no asociada con anomalías endocrinas) son comunes en la mayoría de los sujetos tratados con Minoxidil. Por lo general, comienza en la cara de tres a seis semanas después del inicio del tratamiento, puede retroceder ligeramente durante el tratamiento prolongado. Sin embargo, menos del 10% de los pacientes toleraron muy poco o no toleraron esta hipertrichosis. En general, la hipertrichosis se resuelve espontáneamente y el estado previo al tratamiento puede alcanzarse de uno a seis meses después de la interrupción del tratamiento.

Acta No. 14 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Cambios en la onda T en el ECG: Poco después de iniciar el tratamiento con Minoxidil aproximadamente el 60% de los sujetos muestran cambios en el eje y la amplitud de la onda T en el ECG. Si son importantes, pueden rebosar sobre el segmento ST, pero éste no se modifica por sí mismo, y no hay isquemia miocárdica. Estos cambios asintomáticos pueden ser reversibles espontáneamente durante el tratamiento a largo plazo. Los valores de ECG vuelven al estado previo al tratamiento al suspender Minoxidil.

Suspensión del tratamiento: cuando se suspende el tratamiento, no suele haber fenómeno de rebote hipertensivo, aunque, excepcionalmente, se comunican algunos casos; por otro lado, se ha observado, como con cualquier otro tratamiento antihipertensivo, un retorno de las cifras de presión arterial al nivel previo a la introducción de Minoxidil dentro de la terapia antihipertensiva.

Población pediátrica: en niños es obligatoria la administración adecuada y personalizada de Minoxidil, betabloqueantes y diuréticos. Debe llevarse a cabo en un ambiente hospitalario bajo una rigurosa supervisión médica especializada. Se debe tener cuidado especial en caso de insuficiencia renal. Debe vigilarse cuidadosamente la aparición de edema periférico o cualquier otro signo de insuficiencia cardíaca congestiva. Debe controlarse la función renal, el peso corporal y la diuresis.

Es necesario un control regular durante el tratamiento con Minoxidil.

Antes de iniciar el tratamiento, se debe advertir a los padres y al personal médico de la posible aparición de hipertriosis.

Dosificación y Grupo Etario:

Dosis

El tratamiento antihipertensivo con diuréticos y betabloqueantes debe ajustarse antes de la combinación de Minoxidil. Cuando se prescribe otro simpaticolítico, se debe reducir la dosis inicial de Minoxidil

Adultos y niños mayores de 12 años:

La dosis inicial recomendada es de 5 mg al día. Si es necesario, la dosis se puede aumentar a 20 mg y posteriormente a 40 mg por día (en una o dos dosis). El aumento de la dosis en pasos de 5 mg a 10 mg por día debe hacerse gradualmente a intervalos de al menos tres días. Si se ha alcanzado la dosis de 50 mg, la dosis se puede aumentar en 25 mg de Minoxidil por día sin exceder los 100 mg por día.

Acta No. 14 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Si la reducción deseada de la presión diastólica supera los 30 mmHg, la dosis debe dividirse en dos tomas por día para mantener las variaciones de la presión arterial lo más bajas posible.

Niños de 12 años o menores:

El uso de Minoxidil está estrictamente limitado en niños con hipertensión severa con daño de órganos diana cuando otros tratamientos han fallado. Los datos sobre el uso de Minoxidil en niños, y en particular en lactantes, son muy limitados. Actualmente, las recomendaciones de dosificación solo se pueden utilizar como guía para el tratamiento. Estos se basan en la publicación de algunos informes de casos y estudios que involucran a un pequeño número de niños. Según estos informes, el tratamiento se iniciará con 0,2 mg/kg/día, ya sea en dosis única o dividida. Un aumento de la dosis en pasos de 0,1 a 0,2 mg/kg/día a intervalos de al menos 3 días debe realizarse con precaución. La dosis efectiva es de 0,25 a 1,0 mg/kg/día. La dosis máxima es de 50 mg/día.

El tratamiento con Minoxidil debe instaurarse en niños bajo estricta supervisión médica especializada.

Pacientes con insuficiencia renal o diálisis:

Puede ser necesaria una reducción de la dosis en pacientes con insuficiencia renal o en diálisis.

Pacientes con insuficiencia hepática:

Se debe considerar el ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática. El tratamiento se iniciará una vez al día a una dosis baja y luego se incrementará a la dosis mínima efectiva para obtener el efecto terapéutico deseado. Ver sección 5.2 Propiedades farmacocinéticas.

Fertilidad, embarazo y lactancia

El embarazo

Hay datos limitados sobre el uso de minoxidil en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad para la reproducción.

No se recomienda Minoxidil durante el embarazo y en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos. Se ha informado hipertriosis en recién nacidos después de la exposición a minoxidil durante el embarazo.

Acta No. 14 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Lactancia

Se ha demostrado que minoxidil se excreta en la leche materna.

No se puede excluir un riesgo para el niño amamantado.

Se debe tomar la decisión de interrumpir la lactancia o abstenerse del tratamiento con Minoxidil teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

No existen datos sobre la fertilidad tras el uso de minoxidil en hombres o mujeres.

Se observó una disminución dependiente de la dosis en la tasa de concepción en un estudio de fertilidad realizado con ratas macho y hembra. El nivel sin efecto adverso observado (NOAEL) para este estudio fue superior a 1 mg/kg por día en ratas tratadas. Se ha demostrado un efecto teratogénico en ratas a dosis superiores a 80 mg/kg/día.

La administración oral de minoxidil se ha asociado positivamente con una mayor reabsorción fetal en conejos a dosis asociadas con toxicidad materna. No se han demostrado efectos teratogénicos en conejos.

Vía de Administración:

Oral

Interacciones

Combinaciones Recomendadas

- **Diuréticos**

Minoxidil debe combinarse con una dosis diurética suficiente para mantener el equilibrio hídrico y de sodio.

- **Inhibidor del sistema nervioso simpático**

Se prescribirá un agente bloqueador del sistema nervioso simpático en combinación con Minoxidil para limitar el aumento de la frecuencia cardíaca. El compuesto de elección será un betabloqueante a una dosis equivalente en adultos de 80-160 mg al día de propranolol. En caso de contraindicaciones a los bloqueadores beta, se puede prescribir α -metil-dopa o clonidina, comenzando la administración al menos 24 horas antes que la de Minoxidil.

Asociaciones a tener en cuenta

Acta No. 14 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



- **Imipramina antidepresivos, neurolépticos**

Riesgo de manifestación de hipotensión ortostática.

- **Corticoides y tetracosactida, fenilbutazona y pirazoles**

Retención hidrosódica

- **Indometacina y, por extrapolación, otros AINE**

Riesgo de reducción del efecto antihipertensivo.

Reacciones adversas:

Tabla 1. Resumen de eventos adversos

Acta No. 14 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuente $\geq 1/10$	Frecuente $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Poco frecuente $\geq 1/1000$ a $< 1/100$	Raro $\geq 1/10000$ a $< 1/1000$	Muy Raro $< 1/1000$	Frecuencia indeterminada
Alteraciones hematológicas y del sistema lístático				Leucopenia Trombocitopenia		
Alteraciones del metabolismo y la nutrición		Retención de líquidos Edema				
Alteraciones cardíacas	Taquicardia Pericarditis	Derrame pericárdico Taponamiento cardíaco				Angina de pecho
Trastornos gastrointestinales		Desórdenes gastrointestinales				
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Derrame pleural			
Alteraciones de la piel y del tejido subcutáneo	Hipertrichosis Cambio en el color del cabello			Síndrome de Stevens Johnson Dermatitis Erupción ampollosa		Necrosis epidérmica tóxica
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			Sensibilidad en los senos			
Desórdenes generales y del sitio de administración						Edema periférico asociado o no al aumento de peso

Acta No. 14 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Investigaciones	Electrocardiograma					Aumento de la creatinina sérica
						Aumento de la uremia

Efectos adversos que pueden verse agravados por Minoxidil:

Edema periférico asociado o no al aumento de peso.

Aumento del ritmo cardíaco.

Hipertricosis.

Disminución temporal de la hemoglobina y el hematocrito.

Elevación temporal de la creatinina sérica y azotemia.

Efectos raramente observados: hipotensión ortostática relacionada con la ingesta previa o simultánea de guanetidina.

Para las siguientes reacciones adversas: retención de líquidos, taquicardia, pericarditis, derrame pericárdico y taponamiento cardíaco.

El seguimiento posterior a la comercialización ha demostrado, a partir de un estudio específico, que de 50 pacientes que tomaban Minoxidil por vía oral, se demostró un único caso de derrame pericárdico en un paciente de 2 años con antecedentes de insuficiencia cardíaca, diálisis renal y peritoneal, que se resolvió después del tratamiento.

Además, la estimación del número total de casos expuestos (basado en solo 9 meses de datos) es de aproximadamente 17 000 años-paciente sin uso significativo en niños.

Normas farmacológicas: 7.3.0.0.N10

3.3 CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS

3.3.1 BIFRIL® PLUS TABLETAS

Expediente : 20164728

Radicado : 20191112579 / 20191251110

Acta No. 14 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



Fecha : 17/12/2019
Interesado : A. MENARINI LATIN AMERICA S.L.U. / GRUPO DE APOYO DE LAS
SALAS ESPECIALIZADAS DE LA COMISIÓN REVISORA

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora corrección al concepto emitido en el Acta 23 de 2019, numeral 3.1.4.3, respecto a la forma farmacéutica, ya que en dicha acta aparece como forma farmacéutica tabletas, siendo la forma farmacéutica del producto tabletas recubiertas, así como consta en el formulario de solicitud de evaluación farmacológica.

En consecuencia, se deberá corregir la norma farmacológica no. 7.3.0.0.N30

CONCEPTO: Revisada la solicitud allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta 23 de 2019 numeral 3.1.4.9 en el sentido de que forma farmacéutica es tableta recubierta y por lo tanto se hace la corrección en la norma farmacológica 7.3.0.0.N30 a tableta recubierta.

3.3.2 TELMISARTAN 80 MG + HCT 12.5MG

Expediente : 20170876 / 20170873
Radicado : 20191198530 / 20191198506
Fecha : 9/10/2019
Fecha CR : 14/05/2020
Interesado : Grupo de Registro Sanitarios de Síntesis Química de la Dirección de
Medicamentos y Productos Biológicos

Composición:

- Cada capsula dura contiene telmisartán 80 mg cápsula + hidroclorotiazida 12,5 mg
- Cada capsula dura contiene telmisartán 80 mg cápsula + hidroclorotiazida 25 mg

Forma farmacéutica: Capsula dura

Solicitud: El Grupo de Registros Sanitarios de La Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos y el peticionario solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la evaluación de la respuesta al requerimiento realizado por esta Dirección en el sentido si es validada y aceptada por la Sala de Medicamentos la forma farmacéutica Capsulas que en su interior contienen Tableta (Telmisartan) + Polvo (Hidroclorotiazida), tal como lo presenta y sustenta el usuario en repuesta al requerimiento de visita; y de ser validada que se incluya en la norma farmacológica.

Acta No. 14 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



CONCEPTO: Revisada la solicitud allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda acoger los argumentos del interesado en el sentido de que la forma farmacéutica del producto de la referencia corresponde a cápsula dura, la cual ya se encuentra en la norma farmacológica 7.3.0.0.N30.

3.3.3 NIDOLON® GEL

Expediente : 20019385
Radicado : 20181000161 / 20211170023
Fecha CR : 19/11/2021
Interesado : GRUPO REGISTROS SANITARIOS DE SÍNTESIS QUÍMICA

Composición:
Cada 100g de gel contienen 2g de nimesulide micronizado

Forma farmacéutica: gel tópico

Indicaciones:
Coadyuvante en el tratamiento de inflamaciones de origen traumático. Formas localizadas de traumatismo extraarticular y afecciones de origen reumático.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a sus excipientes. Bronco espasmos, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico. Reacciones alérgicas al ácido acetil salicílico o aines. Úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedentes de enfermedad ácido péptica. Disfunción hepática severa. Niños menores de 12 años. No debe aplicarse sobre la piel escoriada o eczematosa. Embarazo y lactancia. Se recomienda el monitoreo de pruebas hepáticas en tratamientos prolongados.

Solicitud: el Grupo de Registros Sanitarios de Síntesis Química solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora el concepto de la información médica científica y los argumentos allegados por el usuario en el recurso de reposición a la Resolución No. 2021033642 de 10 de agosto de 2021, que ordenó la suspensión del registro sanitario por el llamado a revisión de oficio de Nimesulida y que decida si se continúa con la suspensión del registro sanitario.

CONCEPTO: Revisada la solicitud allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda:

Acta No. 14 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



1. **Aclarar el concepto del Acta 15 de 2021 SEM numeral 3.3.5 en el sentido de que este aplica para las presentaciones de nimesulida para uso sistémico; la forma farmacéutica tópica de los productos que contengan como principio activo nimesulida podrán comercializarse con fórmula facultativa, considerando que no se han documentado eventos adversos serios a nivel hepático con el uso tópico.**
2. **En cuanto a la forma farmacéutica para uso sistémico la Sala recomienda la no renovación del registro sanitario por lo anteriormente señalado.**

3.3.4 NIDOLON® COOL GEL

Expediente : 20031936
Radicado : 20181000162 / 20211170140
Fecha CR : 19/11/2021
Interesado : GRUPO REGISTROS SANITARIOS DE SÍNTESIS QUÍMICA

Composición:
Cada 100g de gel contiene 3g de nimesulide micronizado

Forma farmacéutica: gel topico

Indicaciones:

Tratamiento de inflamaciones de origen traumático, formas localizadas de traumatismo extraarticular, afecciones de origen reumático y otras condiciones dolorosas del sistema músculo-esquelético

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a sus excipientes. Bronco espasmos, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico. Reacciones alérgicas al ácido acetil salicílico o aines. Úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedentes de enfermedad ácido péptica. Disfunción hepática severa. Niños menores de 12 años. No debe aplicarse sobre la piel escoriada o eczematosa. Embarazo y lactancia. Se recomienda el monitoreo de pruebas hepáticas en tratamientos prolongados.

Solicitud: el Grupo de Registros Sanitarios de Síntesis Química solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora el concepto de la información médica científica y los argumentos allegados por el usuario en el recurso de reposición a la Resolución No. 2021033643 de 10 de Agosto de 2021, que ordenó la suspensión del

Acta No. 14 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



registro sanitario por el llamado a revisión de oficio de Nimesulida y que decida si se continúa con la suspensión del registro sanitario.

CONCEPTO: Revisada la solicitud allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda:

1. **Aclarar el concepto del Acta 15 de 2021 SEM numeral 3.3.5 en el sentido de que este aplica para las presentaciones de nimesulida para uso sistémico; la forma farmacéutica tópica de los productos que contengan como principio activo nimesulida podrán comercializarse con fórmula facultativa, considerando que no se han documentado eventos adversos serios a nivel hepático con el uso tópico.**
2. **En cuanto a la forma farmacéutica para uso sistémico la Sala recomienda la no renovación del registro sanitario por lo anteriormente señalado.**

3.3.5 SCAFLAM® TABLETAS

Expediente : 19902262

Radicado : 20181000164 / 20211144492

Fecha CR : 19/11/2021

Interesado : GRUPO REGISTROS SANITARIOS DE SÍNTESIS QUÍMICA

Composición:

Cada tableta contiene 100mg de nimesulida

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones:

Antiinflamatorio no esteroide, analgesico, antipiretico.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a sus excipientes. Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico. Reacciones alérgicas al ácido acetil salicílico o aines. Úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedentes de enfermedad ácido péptica, disfunción ventricular izquierda, hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva severa y enfermedad coronaria, cirugía de derivación arterial coronaria ((bypass). Enfermedad cerebrovascular, disfunción hepática severa. advertencias: tercer trimestre de embarazo y lactancia. Alergia a sulfonamidas y productos relacionados, insuficiencia renal

Acta No. 14 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



grave (depuración de creatinina menor a 30ml/min), insuficiencia hepática moderada, hiperlipidemia, diabetes, fumadores, enfermedad arterial periférica. Se recomienda que debe iniciar el tratamiento con las dosis más bajas y por el menor tiempo requerido. El uso concomitante con el ácido acetil salicílico (asa9 incrementa el riesgo de ulcera gastrointestinal y sus complicaciones. Recomendar monitores de pruebas hepáticas en tratamientos prolongados

Solicitud: el Grupo de Registros Sanitarios de Síntesis Química solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora el concepto de la información médica científica y los argumentos allegados por el usuario en el recurso de reposición a la Resolución No. 2021027514 del 7 de Julio de 2021, que ordenó la suspensión del registro sanitario por el llamado a revisión de oficio de Nimesulida y que decida si se continúa con la suspensión del registro sanitario.

CONCEPTO: Revisada la solicitud allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda:

1. **Aclarar el concepto del Acta 15 de 2021 SEM numeral 3.3.5 en el sentido de que este aplica para las presentaciones de nimesulida para uso sistémico; la forma farmacéutica tópica de los productos que contengan como principio activo nimesulida podrán comercializarse con fórmula facultativa, considerando que no se han documentado eventos adversos serios a nivel hepático con el uso tópico.**
2. **En cuanto a la forma farmacéutica para uso sistémico la Sala recomienda la no renovación del registro sanitario por lo anteriormente señalado.**

3.3.6 SCAFLAM ®

Expediente : 20071272

Radicado : 20181000165 / 20211175195

Fecha CR : 19/11/2021

Interesado : GRUPO REGISTROS SANITARIOS DE SÍNTESIS QUÍMICA

Composición:

Cada 1 mL de suspensión oral contienen 50mg de nimesulida micronizada

Forma farmacéutica: suspensión oral

Indicaciones:

Acta No. 14 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



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 ventricular izquierda, hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva severa y enfermedad coronaria. Cirugía de derivación arterial coronaria (bypass). Enfermedad cerebrovascular. Disfunción hepática severa.

Advertencias: tercer trimestre de embarazo y lactancia. Alergia a sulfonamidas y productos relacionados. Insuficiencia renal grave. (depuración de creatinina <30 ml/min). Insuficiencia hepática moderada. Hiperlipidemia. Diabetes. Fumadores. Enfermedad arterial periférica. 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. Se recomienda el monitoreo de pruebas hepáticas en tratamientos prolongados

Solicitud: el Grupo de Registros Sanitarios de Síntesis Química solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora el concepto de la información médica científica y los argumentos allegados por el usuario en el recurso de reposición a la Resolución No. 2021034748 de 17 de Agosto de 2021, que ordenó la suspensión del registro sanitario por el llamado a revisión de oficio de Nimesulida y que decida si se continúa con la suspensión del registro sanitario.

CONCEPTO: Revisada la solicitud allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda:

- 1. Aclarar el concepto del Acta 15 de 2021 SEM numeral 3.3.5 en el sentido de que este aplica para las presentaciones de nimesulida para uso sistémico; la forma farmacéutica tópica de los productos que contengan como principio activo nimesulida podrán comercializarse con fórmula facultativa, considerando que no se han documentado eventos adversos serios a nivel hepático con el uso tópico.**
- 2. En cuanto a la forma farmacéutica para uso sistémico la Sala recomienda la no renovación del registro sanitario por lo anteriormente señalado.**

3.3.7 NIMESULIDA 100 MG

Expediente : 20073216

Acta No. 14 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Radicado : 20181000167 / 20211171518
Fecha CR : 19/11/2021
Interesado : GRUPO REGISTROS SANITARIOS DE SÍNTESIS QUÍMICA

Composición:
Cada tableta contiene 100mg de nimesulida

Forma farmacéutica: tableta

Indicaciones:
Antiinflamatorio no esteroideo

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al medicamento, al ácido acetil salicílico o a otros antiinflamatorios no esteroides, pacientes con hemorragia gastrointestinal o úlcera gastroduodenal. Asma o síndrome de hiperactividad bronquial en fase activa, niños menores de 12 años. Administrar con precaución a pacientes ancianos especialmente si padecen constipación intestinal. Pacientes con falla renal severa, con falla hepática severa o moderada. La nimesulida no debe ser administrada a pacientes con presencia o historia de enfermedad hepática. Se recomienda el monitoreo de pruebas hepáticas en tratamientos prolongados.

Solicitud: el Grupo de Registros Sanitarios de Síntesis Química solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora el concepto de la información médica científica y los argumentos allegados por el usuario en el recurso de reposición a la Resolución No. 2021034749 de 17 de Agosto de 2021 que ordenó la suspensión del registro sanitario por el llamado a revisión de oficio de Nimesulida y que decida si se continúa con la suspensión del registro sanitario.

CONCEPTO: Revisada la solicitud allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda:

1. **Aclarar el concepto del Acta 15 de 2021 SEM numeral 3.3.5 en el sentido de que este aplica para las presentaciones de nimesulida para uso sistémico; la forma farmacéutica tópica de los productos que contengan como principio activo nimesulida podrán comercializarse con fórmula facultativa, considerando que no se han documentado eventos adversos serios a nivel hepático con el uso tópico.**
2. **En cuanto a la forma farmacéutica para uso sistémico la Sala recomienda la no renovación del registro sanitario por lo anteriormente señalado.**

Acta No. 14 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



3.3.8 NIMESULIDA 100 MG TABLETAS

Expediente : 19999437
Radicado : 20181000177 / 2021116813
Fecha CR : 19/11/2021
Interesado : GRUPO REGISTROS SANITARIOS DE SÍNTESIS QUÍMICA

Composición:
Cada tableta contiene 100mg de nimesulida

Forma farmacéutica: tableta

Indicaciones:

Antiinflamatorio no esteroide.

Contraindicaciones:

Verificar: hipersensibilidad al principio activo o a sus excipientes. Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico. Reacciones alérgicas a ácido acetilsalicílico o aines. Úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedente de enfermedad ácido péptica, disfunción ventricular izquierda, hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva severa y enfermedad coronaria. Cirugía de derivación arterial coronaria (bypass). Enfermedad cerebrovascular, disfunción hepática severa. Advertencias: tercer trimestre de embarazo y lactancia, alergia a sulfonamidas y productos relacionados. Insuficiencia renal grave. (depuración de creatinina $<30\text{ml/min}$) insuficiencia hepática moderada. Hiperlipidemia, diabetes, fumadores., enfermedad arterial periférica.. Se recomienda que debe iniciar tratamiento con las dosis más bajas. El uso concomitante con el ácido acetilsalicílico (asa) incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones. se recomienda monitoreo de pruebas hepáticas en tratamientos prolongados

Solicitud: el Grupo de Registros Sanitarios de Síntesis Química solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora el concepto de la información médica científica y los argumentos allegados por el usuario en el recurso de reposición a la Resolución No. 2021033645 de 10 de agosto de 2021, que ordenó la suspensión del registro sanitario por el llamado a revisión de oficio de Nimesulida y que decida si se continúa con la suspensión del registro sanitario.

CONCEPTO: Revisada la solicitud allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda:

Acta No. 14 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



1. **Aclarar el concepto del Acta 15 de 2021 SEM numeral 3.3.5 en el sentido de que este aplica para las presentaciones de nimesulida para uso sistémico; la forma farmacéutica tópica de los productos que contengan como principio activo nimesulida podrán comercializarse con fórmula facultativa, considerando que no se han documentado eventos adversos serios a nivel hepático con el uso tópico.**
2. **En cuanto a la forma farmacéutica para uso sistémico la Sala recomienda la no renovación del registro sanitario por lo anteriormente señalado.**

3.3.9 EPSONYL SUSPENSION

Expediente : 20021294

Radicado : 20181000182 / 20211167208

Fecha CR : 19/11/2021

Interesado : GRUPO REGISTROS SANITARIOS DE SÍNTESIS QUÍMICA

Composición:

Cada 100mL de suspensión oral contiene 1g de nimesulida

Forma farmacéutica: suspensión oral

Indicaciones:

Indicado en el tratamiento de los síntomas inflamatorios en pacientes con osteoartritis y enfermedades reumáticas y para el alivio del dolor y las molestias asociadas a trauma, odontalgias, intervenciones quirúrgicas y dismenorrea. Solamente puede ser usado en adultos para reducir la fiebre.

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. Enfermedad intestinal inflamatoria, trastornos severos de coagulación. Disfunción ventricular izquierda, hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva severa y enfermedad coronaria. Cirugía de derivación arterial coronaria (bypass). Enfermedad cerebrovascular. Disfunción hepática severa.

Advertencias: tercer trimestre de embarazo y lactancia. Alergia a sulfonamidas y productos relacionados. Insuficiencia renal grave (depuración de creatinina <30 ml/min). Insuficiencia

Acta No. 14 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



hepática moderada. Hiperlipidemia. Diabetes. Fumadores. Enfermedad arterial periférica. Se recomienda que debe iniciar tratamiento con las dosis más bajas. El uso concomitante con el ácido acetil salicílico (asa) incrementa el riesgo de ulcera gastrointestinal y sus complicaciones. Se recomienda la realización de monitoreo de pruebas hepáticas en tratamientos prolongados. Para uso en mayores de 12 años.

Solicitud: el Grupo de Registros Sanitarios de Síntesis Química solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora el concepto de la información médica científica y los argumentos allegados por el usuario en el recurso de reposición a la Resolución No. 2021033715 de 11 de agosto de 2021, que ordenó la suspensión del registro sanitario por el llamado a revisión de oficio de Nimesulida y que decida si se continúa con la suspensión del registro sanitario.

CONCEPTO: Revisada la solicitud allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda:

1. **Aclarar el concepto del Acta 15 de 2021 SEM numeral 3.3.5 en el sentido de que este aplica para las presentaciones de nimesulida para uso sistémico; la forma farmacéutica tópica de los productos que contengan como principio activo nimesulida podrán comercializarse con fórmula facultativa, considerando que no se han documentado eventos adversos serios a nivel hepático con el uso tópico.**
2. **En cuanto a la forma farmacéutica para uso sistémico la Sala recomienda la no renovación del registro sanitario por lo anteriormente señalado.**

3.3.10 NIMESULIDA TABLETAS 100 MG

Expediente : 20030704

Radicado : 20181000184 / 20211172558

Fecha CR : 19/11/2021

Interesado : GRUPO REGISTROS SANITARIOS DE SÍNTESIS QUÍMICA

Composición:

Cada tableta contiene 100mg de nimesulida micronizada

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones:

Antiinflamatorio no esteroide

Acta No. 14 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a 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 ventricular izquierda, hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva severa y enfermedad coronaria.
- cirugía de derivación arterial coronaria (bypass)
- enfermedad cerebrovascular.
- disfunción hepática severa.
- insuficiencia renal grave
- tercer trimestre del embarazo;
- lactancia
- menores de 12 años de edad.

Advertencias y precauciones:

El riesgo de aparición de reacciones adversas a nimesulida puede reducirse acortando, en lo posible, la duración del tratamiento. Si no se observa beneficio clínico, deberá interrumpirse el tratamiento.

Los pacientes que experimenten síntomas compatibles con la existencia de una lesión hepática (p. Ej. Anorexia, náuseas, vómitos, dolor abdominal, fatiga o ictericia) o aquellos que presenten unos resultados anormales en las pruebas analíticas de función hepática, deberán interrumpir el tratamiento. Estos pacientes no deben reiniciar el tratamiento. El daño hepático puede aparecer tras periodos cortos de exposición a nimesulida y es reversible en la mayoría de los casos.

Se debe evitar la administración concomitante de nimesulida con medicamentos con acción hepatotóxica conocida, así como en casos de abuso de alcohol, ya que puede aumentar el riesgo de reacciones hepáticas.

Durante el tratamiento con nimesulida, los pacientes deben abstenerse de tomar otros analgésicos. No se recomienda el uso simultáneo con otros aines.

El uso concomitante con el ácido acetil salicílico (asa) incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones.

Puede aparecer una hemorragia gastrointestinal o ulceración/perforación en cualquier momento del tratamiento, existan o no síntomas indicativos o antecedentes de alteraciones gastrointestinales. En caso de que aparezca una hemorragia gastrointestinal o ulceración, debe de interrumpirse el tratamiento.

Se debe utilizar con precaución nimesulida en pacientes con alteraciones gastrointestinales, incluyendo historia de úlcera péptica, historia de hemorragia gastrointestinal, colitis ulcerosa, o enfermedad de crohn.

Acta No. 14 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



Se recomienda utilizar nimesulida con precaución en pacientes con la función renal o cardíaca alterada, ya que este medicamento puede provocar un deterioro de la función renal. En caso de que este deterioro se produzca, debe interrumpirse el tratamiento.

Los pacientes ancianos son especialmente susceptibles a los efectos adversos de los aines, incluyendo la hemorragia gastrointestinal y la perforación, y la alteración de las funciones renal, cardíaca y hepática. Por lo tanto, se recomienda un adecuado seguimiento clínico.

Dado que la nimesulida interfiere en la función plaquetaria, debe emplearse con precaución en pacientes con diátesis hemorrágica. En cualquier caso, nimesulida no es un sustituto de los medicamentos que contienen ácido acetilsalicílico para la profilaxis cardiovascular.

Pueden enmascarar la fiebre producida por una infección bacteriana subyacente.

Enfermedad arterial periférica.

Se ha reportado incremento del riesgo de fibrilación atrial, en asociación con el uso de aines. Puede ocurrir hiperkalemia, especialmente en pacientes con diabetes subyacente, falla renal y/o tratamiento concomitante con agentes que promueven la hiperkalemia (ver interacciones).

Los niveles de potasio deben ser monitoreados en estas circunstancias el uso de nimesulida puede perjudicar la fertilidad en la mujer, por lo que no se recomienda su uso en mujeres que estén intentando concebir. En mujeres con dificultad para concebir, o que están en tratamiento de infertilidad, se debe considerar la retirada de tratamientos con nimesulida

Embarazo:

El uso de nimesulida está contraindicado en el tercer trimestre del embarazo.

Como ocurre con otros aines, no se recomienda el uso de nimesulida en mujeres que están intentando concebir.

Debido a su conocida capacidad de inhibir la síntesis de prostaglandinas, la nimesulida puede producir, al igual que otros aines, el cierre prematuro del ductus arteriosus, hipertensión pulmonar, oliguria, oligoamnios, aumento del riesgo de hemorragia, inercia uterina y edema periférico. Se han descrito casos aislados de fallo renal en recién nacidos de mujeres que tomaron nimesulida al final del embarazo.

Por otra parte, aunque estudios realizados en conejos han demostrado que existe una toxicidad atípica de la nimesulida sobre la reproducción, no se dispone de datos adecuados sobre el uso de nimesulida en mujeres embarazadas, por lo que se desconoce el riesgo potencial en humanos. Por este motivo, no se recomienda prescribir este fármaco durante los dos primeros trimestres del embarazo.

Lactancia: se desconoce si la nimesulida se excreta en leche humana. Nimesulida está contraindicado en la lactancia.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

No se han realizado estudios sobre el efecto de nimesulida en la capacidad de conducir o utilizar máquinas. De todas formas, los pacientes que experimenten mareos, vértigos, o somnolencia tras tomar nimesulida deberían abstenerse de conducir o utilizar máquinas.

Interacciones medicamentosas:

Acta No. 14 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



- anticoagulantes: los pacientes que están en tratamiento con warfarina o un anticoagulante similar, o con ácido acetilsalicílico, presentan un mayor riesgo de complicaciones hemorrágicas cuando están en tratamiento con nimesulida. Por ello, no se recomienda esta combinación. Esta asociación también está contraindicada en pacientes con alteraciones graves de la coagulación. Si esta combinación no se puede evitar, se debe hacer un estrecho seguimiento de la acción anticoagulante.

- diuréticos: en sujetos sanos, la nimesulida disminuye, transitoriamente, los efectos de la furosemida sobre la excreción de sodio, y también, en menor proporción, su acción sobre la excreción de potasio, reduciendo la diuresis. La administración conjunta de nimesulida y furosemida produce una disminución (aproximadamente un 20%) del auc y de la excreción acumulativa de la furosemida, sin afectar su aclaramiento renal.

El uso concomitante de furosemida y nimesulida requiere precaución en pacientes susceptibles, renales y cardíacos.

- otros fármacos:

Se ha descrito que los aines reducen el aclaramiento de litio, produciendo una elevación de sus niveles plasmáticos y de su toxicidad. Si se prescribe nimesulida a pacientes que están en tratamiento con litio, se deben seguir estrechamente sus niveles de litio.

Se han estudiado también in vivo interacciones farmacocinéticas potenciales con glibenclamida, teofilina, warfarina, digoxina, cimetidina y antiácidos (es decir, combinaciones de aluminio e hidróxido magnésico), sin que se observaran interacciones clínicas significativas.

La nimesulida inhibe el isoenzima cyp2c9 del citocromo p450. Las concentraciones plasmáticas de los fármacos que son sustratos de esta enzima pueden aumentar cuando se usan de manera concomitante con nimesulida.

Se debe tener precaución si se ha utilizado nimesulida en un periodo inferior a 24 horas antes o después de un tratamiento con metotrexato, debido a que los niveles de metotrexato, y por tanto su toxicidad, podrían aumentar.

Debido a su efecto sobre las prostaglandinas renales, los inhibidores de la prostaglandin sintetasa, como la nimesulida, pueden aumentar la nefrotoxicidad de la ciclosporina.

- efectos de otros fármacos sobre la nimesulida: estudios in vitro han demostrado que la tolbutamida, el ácido salicílico y el ácido valproico pueden desplazar a la nimesulida de sus lugares de unión. En todo caso, a pesar del posible efecto sobre los niveles plasmáticos, no se ha demostrado que estas interacciones sean clínicamente significativas.

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa lapp o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

Solicitud: el Grupo de Registros Sanitarios de Síntesis Química solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora el concepto de la información médica científica y los argumentos allegados por el usuario en el recurso de reposición a la

Acta No. 14 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



Resolución No. 2021033716 de 11 de Agosto de 2021, que ordenó la suspensión del registro sanitario por el llamado a revisión de oficio de Nimesulida y que decida si se continúa con la suspensión del registro sanitario.

CONCEPTO: Revisada la solicitud allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda:

1. **Aclarar el concepto del Acta 15 de 2021 SEM numeral 3.3.5 en el sentido de que este aplica para las presentaciones de nimesulida para uso sistémico; la forma farmacéutica tópica de los productos que contengan como principio activo nimesulida podrán comercializarse con fórmula facultativa, considerando que no se han documentado eventos adversos serios a nivel hepático con el uso tópico.**
2. **En cuanto a la forma farmacéutica para uso sistémico la Sala recomienda la no renovación del registro sanitario por lo anteriormente señalado.**

3.3.11 ACAMOL® 100 MG TABLETA RECUBIERTA

Expediente : 20096389

Radicado : 20181000196 / 20211170815

Fecha CR : 19/11/2021

Interesado : GRUPO REGISTROS SANITARIOS DE SÍNTESIS QUÍMICA

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 100mg de nimesulida

Forma farmacéutica: tableta recubierta

Indicaciones:

Antiinflamatorio no esteroide.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a sus excipientes. Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico. Reacciones alérgicas a ácido acetil salicílico o a sus sales. Úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedente de enfermedad ácido péptica. Disfunción ventricular izquierda, hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva severa y enfermedad coronaria. Cirugía de derivación arterial coronaria (bypass). Enfermedad cerebrovascular. Disfunción hepática severa. Niños menores de 12 años. Advertencias: tercer trimestre de embarazo y lactancia. Alergia a sulfonamidas y productos

Acta No. 14 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



relacionados. Insuficiencia renal grave (depuración de creatinina $<30\text{ml/min}$). Insuficiencia hepática moderada. Hiperlipidemia. Diabetes. Fumadores. Enfermedad arterial periférica. Se recomienda que debe iniciar tratamiento con las dosis más bajas. El uso concomitante con el ácido acetilsalicílico (asa) incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones. Se recomienda monitoreo de pruebas hepáticas en tratamientos prolongados. Adminístrese con precaución a pacientes ancianos especialmente si padecen de constipación intestinal.

Solicitud: el Grupo de Registros Sanitarios de Síntesis Química solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora el concepto de la información médica científica y los argumentos allegados por el usuario en el recurso de reposición a la Resolución No. 2021034750 de 17 de Agosto de 2021, que ordenó la suspensión del registro sanitario por el llamado a revisión de oficio de Nimesulida y que decida si se continúa con la suspensión del registro sanitario.

CONCEPTO: Revisada la solicitud allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda:

1. **Aclarar el concepto del Acta 15 de 2021 SEM numeral 3.3.5 en el sentido de que este aplica para las presentaciones de nimesulida para uso sistémico; la forma farmacéutica tópica de los productos que contengan como principio activo nimesulida podrán comercializarse con fórmula facultativa, considerando que no se han documentado eventos adversos serios a nivel hepático con el uso tópico.**
2. **En cuanto a la forma farmacéutica para uso sistémico la Sala recomienda la no renovación del registro sanitario por lo anteriormente señalado.**

3.3.12 MED´NEX

Expediente : 19965882
Radicado : 20181000197 / 20211166235
Fecha CR : 19/11/2021
Interesado : GRUPO REGISTROS SANITARIOS DE SÍNTESIS QUÍMICA

Composición:
Cada tableta contiene 100mg de nimesulida

Forma farmacéutica: tableta

Indicaciones:

Acta No. 14 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Antiinflamatorio no esteroide.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al medicamento, al ácido acetil salicílico o a otros antiinflamatorios no esteroides, pacientes con hemorragia gastrointestinal o úlcera gastroduodenal en fase activa. Adminístrese con precaución a pacientes ancianos especialmente si padecen de constipación intestinal. No usar en niños menores de 12 años y no usar en períodos prolongados en condiciones crónicas ya que aumenta el riesgo de toxicidad hepática.

Solicitud: el Grupo de Registros Sanitarios de Síntesis Química solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora el concepto de la información médica científica y los argumentos allegados por el usuario en el recurso de reposición a la Resolución No. 2021033646 de 10 de Agosto de 2021, que ordenó la suspensión del registro sanitario por el llamado a revisión de oficio de Nimesulida y que decida si se continúa con la suspensión del registro sanitario.

CONCEPTO: Revisada la solicitud allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda:

1. **Aclarar el concepto del Acta 15 de 2021 SEM numeral 3.3.5 en el sentido de que este aplica para las presentaciones de nimesulida para uso sistémico; la forma farmacéutica tópica de los productos que contengan como principio activo nimesulida podrán comercializarse con fórmula facultativa, considerando que no se han documentado eventos adversos serios a nivel hepático con el uso tópico.**
2. **En cuanto a la forma farmacéutica para uso sistémico la Sala recomienda la no renovación del registro sanitario por lo anteriormente señalado.**

3.3.13 AINEX® TABLETAS

Expediente : 35240

Radicado : 20181000198 / 20211144930

Fecha CR : 19/11/2021

Interesado : GRUPO REGISTROS SANITARIOS DE SÍNTESIS QUÍMICA

Composición:

Cada tableta contiene 100mg de nimesulida

Forma farmacéutica: tableta

Acta No. 14 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Indicaciones:

Antiinflamatorio no esteroide

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 ventricular izquierda, hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva severa y enfermedad coronaria. Cirugía de derivación arterial coronaria (bypass), enfermedad cerebrovascular, disfunción hepática severa. Advertencias: tercer trimestre de embarazo y lactancia. Alergia a sulfonamidas y productos relacionados. Insuficiencia renal grave. (depuración de creatinina <30 ml/min). Insuficiencia hepática moderada. Hiperlipidemia. Diabetes. Fumadores. Enfermedad arterial periférica. 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. Se recomienda monitoreo de pruebas hepáticas en tratamientos prolongados. Niños menores de 12 años. Adminístrese con precaución a pacientes ancianos especialmente si padecen de constipación intestinal.

Solicitud: el Grupo de Registros Sanitarios de Síntesis Química solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora el concepto de la información médica científica y los argumentos allegados por el usuario en el recurso de reposición a la Resolución No. 2021027515 de 7 de Julio de 2021, que ordenó la suspensión del registro sanitario por el llamado a revisión de oficio de Nimesulida y que decida si se continúa con la suspensión del registro sanitario.

CONCEPTO: Revisada la solicitud allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda:

1. **Aclarar el concepto del Acta 15 de 2021 SEM numeral 3.3.5 en el sentido de que este aplica para las presentaciones de nimesulida para uso sistémico; la forma farmacéutica tópica de los productos que contengan como principio activo nimesulida podrán comercializarse con fórmula facultativa, considerando que no se han documentado eventos adversos serios a nivel hepático con el uso tópico.**
2. **En cuanto a la forma farmacéutica para uso sistémico la Sala recomienda la no renovación del registro sanitario por lo anteriormente señalado.**

Acta No. 14 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



3.3.14 MESULID® 100 MG TABLETAS

Expediente : 20010357
Radicado : 20181000200 / 20211171728
Fecha CR : 19/11/2021
Interesado : GRUPO REGISTROS SANITARIOS DE SÍNTESIS QUÍMICA

Composición:
Cada tableta contiene 100mg de nimesulida

Forma farmacéutica: tableta

Indicaciones:

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 ventricular izquierda, hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva severa y enfermedad coronaria. Cirugía de derivación arterial coronaria (bypass). Enfermedad cerebrovascular. Disfunción hepática severa.

Advertencias: tercer trimestre de embarazo y lactancia. Alergia a sulfonamidas y productos relacionados. Insuficiencia renal grave (depuración de creatinina <30 ml/min). Insuficiencia hepática moderada. Hiperlipidemia. Diabetes. Fumadores. Enfermedad arterial periférica. 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.

Solicitud: el Grupo de Registros Sanitarios de Síntesis Química solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora el concepto de la información médica científica y los argumentos allegados por el usuario en el recurso de reposición a la Resolución No. 2021033647 de 10 de Agosto de 2021, que ordenó la suspensión del registro sanitario por el llamado a revisión de oficio de Nimesulida y que decida si se continúa con la suspensión del registro sanitario.

CONCEPTO: Revisada la solicitud allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda:

Acta No. 14 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



1. **Aclarar el concepto del Acta 15 de 2021 SEM numeral 3.3.5 en el sentido de que este aplica para las presentaciones de nimesulida para uso sistémico; la forma farmacéutica tópica de los productos que contengan como principio activo nimesulida podrán comercializarse con fórmula facultativa, considerando que no se han documentado eventos adversos serios a nivel hepático con el uso tópico.**
2. **En cuanto a la forma farmacéutica para uso sistémico la Sala recomienda la no renovación del registro sanitario por lo anteriormente señalado.**

3.3.15 MESULID® SUSPENSION

Expediente : 20010608

Radicado : 20181000201 / 20211171024

Fecha CR : 19/11/2021

Interesado : GRUPO REGISTROS SANITARIOS DE SÍNTESIS QUÍMICA

Composición:

Cada 100 ml de suspensión contiene 1000mg de nimesulida

Forma farmacéutica: Suspensión oral

Indicaciones:

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 ventricular izquierda, hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva severa y enfermedad coronaria. Cirugía de derivación arterial coronaria (bypass) enfermedad cerebrovascular. Disfunción hepática severa.

Tercer trimestre de embarazo y lactancia.

Alergia a sulfonamidas y productos relacionados. Insuficiencia renal grave. (depuración de creatinina <30 ml/min). Insuficiencia hepática moderada. Hiperlipidemia. Diabetes. Fumadores. Enfermedad arterial periférica. 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 usar en menores de 12 años.

Acta No. 14 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



Solicitud: el Grupo de Registros Sanitarios de Síntesis Química solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora el concepto de la información médica científica y los argumentos allegados por el usuario en el recurso de reposición a la Resolución No. 2021033648 de 10 de Agosto de 2021, que ordenó la suspensión del registro sanitario por el llamado a revisión de oficio de Nimesulida y que decida si se continúa con la suspensión del registro sanitario.

CONCEPTO: Revisada la solicitud allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda:

1. **Aclarar el concepto del Acta 15 de 2021 SEM numeral 3.3.5 en el sentido de que este aplica para las presentaciones de nimesulida para uso sistémico; la forma farmacéutica tópica de los productos que contengan como principio activo nimesulida podrán comercializarse con fórmula facultativa, considerando que no se han documentado eventos adversos serios a nivel hepático con el uso tópico.**
2. **En cuanto a la forma farmacéutica para uso sistémico la Sala recomienda la no renovación del registro sanitario por lo anteriormente señalado.**

3.3.16 MESULID 100 MG GRANULADO

Expediente : 20031561

Radicado : 20181000202 / 20211171000

Fecha CR : 19/11/2021

Interesado : GRUPO REGISTROS SANITARIOS DE SÍNTESIS QUÍMICA

Composición:

Cada sobre por 2 gramos contiene 100mg de nimesulida

Forma farmacéutica: granulos

Indicaciones:

Antiinflamatorio no esteroide.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a sus excipientes. Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico. Reacciones alérgicas a ácido acetilsalicílico o aines. Úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedente de enfermedad ácido péptica, disfunción ventricular izquierda, hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva

Acta No. 14 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



severa y enfermedad coronaria. Cirugía de derivación arterial coronaria (bypass). Enfermedad cerebrovascular, disfunción hepática severa. Niños menores de 12 años. Advertencias: tercer trimestre de embarazo y lactancia, alergia a sulfonamidas y productos relacionados. Insuficiencia renal grave. (depuración de creatinina <30ml/min) insuficiencia hepática moderada. Hiperlipidemia, diabetes, fumadores, enfermedad arterial periférica. Se recomienda que debe iniciar tratamiento con las dosis más bajas. El uso concomitante con el ácido acetilsalicílico (asa) incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones.

Solicitud: el Grupo de Registros Sanitarios de Síntesis Química solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora el concepto de la información médica científica y los argumentos allegados por el usuario en el recurso de reposición a la Resolución No. 2021033649 de 10 de Agosto de 2021, que ordenó la suspensión del registro sanitario por el llamado a revisión de oficio de Nimesulida y que decida si se continúa con la suspensión del registro sanitario.

CONCEPTO: Revisada la solicitud allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda:

1. **Aclarar el concepto del Acta 15 de 2021 SEM numeral 3.3.5 en el sentido de que este aplica para las presentaciones de nimesulida para uso sistémico; la forma farmacéutica tópica de los productos que contengan como principio activo nimesulida podrán comercializarse con fórmula facultativa, considerando que no se han documentado eventos adversos serios a nivel hepático con el uso tópico.**
2. **En cuanto a la forma farmacéutica para uso sistémico la Sala recomienda la no renovación del registro sanitario por lo anteriormente señalado.**

3.3.17 MESULID® GEL 3%

Expediente : 20103118

Radicado : 20181000203 / 20211171164

Fecha CR : 19/11/2021

Interesado : GRUPO REGISTROS SANITARIOS DE SÍNTESIS QUÍMICA

Composición:

Cada 100 gramos de gel contiene 3g de nimesulida

Forma farmacéutica: gel tópico

Acta No. 14 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Indicaciones:

Tratamiento de inflamaciones de origen traumático, formas localizadas de traumatismo extraarticular, afecciones de origen reumático y otras condiciones dolorosas del sistema músculo-esquelético

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a sus excipientes. Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico. Reacciones alérgicas al ácido acetil salicílico o aines. Úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedentes de enfermedad ácido péptica. Disfunción hepática severa. Niños menores de 12 años. No debe aplicarse sobre la piel escoriada o eczematosa. Embarazo y lactancia.

Solicitud: el Grupo de Registros Sanitarios de Síntesis Química solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora el concepto de la información médica científica y los argumentos allegados por el usuario en el recurso de reposición a la Resolución No. 2021033650 de 10 de Agosto de 2021, que ordenó la suspensión del registro sanitario por el llamado a revisión de oficio de Nimesulida y que decida si se continúa con la suspensión del registro sanitario.

CONCEPTO: Revisada la solicitud allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda:

1. **Aclarar el concepto del Acta 15 de 2021 SEM numeral 3.3.5 en el sentido de que este aplica para las presentaciones de nimesulida para uso sistémico; la forma farmacéutica tópica de los productos que contengan como principio activo nimesulida podrán comercializarse con fórmula facultativa, considerando que no se han documentado eventos adversos serios a nivel hepático con el uso tópico.**
2. **En cuanto a la forma farmacéutica para uso sistémico la Sala recomienda la no renovación del registro sanitario por lo anteriormente señalado.**

3.3.18 TERMINDOL®

Expediente : 19982054

Radicado : 20181000204 / 20211198550

Fecha CR : 19/11/2021

Interesado : GRUPO REGISTROS SANITARIOS DE SÍNTESIS QUÍMICA

Acta No. 14 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Composición:

Cada tableta contiene 100mg de nimesulide

Forma farmacéutica: tableta

Indicaciones:

Antiinflamatorio no esteroide

Contraindicaciones:

El medicamento debe continuar en un programa de farmacovigilancia estricto. Por lo tanto, estas recomendaciones deben figurar en las advertencias del producto, y recomendar monitoreo de pruebas hepáticas en tratamientos prolongados.

Sala recomienda que todos los registros sanitarios deben ajustar el grupo etario para uso en mayores de 12 años.

Solicitud: el Grupo de Registros Sanitarios de Síntesis Química solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora el concepto de la información médica científica y los argumentos allegados por el usuario en la revocatoria directa a la Resolución No. 2021033651 de 10 de Agosto de 2021, que ordenó la suspensión del registro sanitario por el llamado a revisión de oficio de Nimesulida y que decida si se continúa con la suspensión del registro sanitario.

CONCEPTO: Revisada la solicitud allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda:

1. **Aclarar el concepto del Acta 15 de 2021 SEM numeral 3.3.5 en el sentido de que este aplica para las presentaciones de nimesulida para uso sistémico; la forma farmacéutica tópica de los productos que contengan como principio activo nimesulida podrán comercializarse con fórmula facultativa, considerando que no se han documentado eventos adversos serios a nivel hepático con el uso tópico.**
2. **En cuanto a la forma farmacéutica para uso sistémico la Sala recomienda la no renovación del registro sanitario por lo anteriormente señalado.**

3.3.19 NIMESULIDA 100 MG

Expediente : 20141845

Radicado : 20181264090 / 20211166130

Acta No. 14 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Fecha CR : 19/11/2021

Interesado : GRUPO REGISTROS SANITARIOS DE SÍNTESIS QUÍMICA

Composición:

Cada capsula blanda contiene 100mg de nimesulida

Forma farmacéutica: capsula blanda

Indicaciones:

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 ventricular izquierda, hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva severa y enfermedad coronaria.
- cirugía de derivación arterial coronaria (bypass)
- enfermedad cerebrovascular.
- disfunción hepática severa.
- insuficiencia renal grave
- tercer trimestre del embarazo;
- lactancia
- menores de 12 años de edad.

Advertencias y precauciones:

El riesgo de aparición de reacciones adversas a nimesulida puede reducirse acortando, en lo posible, la duración del tratamiento. Si no se observa beneficio clínico, deberá interrumpirse el tratamiento.

Los pacientes que experimenten síntomas compatibles con la existencia de una lesión hepática (p. Ej. Anorexia, náuseas, vómitos, dolor abdominal, fatiga o ictericia) o aquellos que presenten unos resultados anormales en las pruebas analíticas de función hepática, deberán interrumpir el tratamiento. Estos pacientes no deben reiniciar el tratamiento. El daño hepático puede aparecer tras periodos cortos de exposición a nimesulida y es reversible en la mayoría de los casos.

Se debe evitar la administración concomitante de nimesulida con medicamentos con acción hepatotóxica conocida, así como en casos de abuso de alcohol, ya que puede aumentar el riesgo de reacciones hepáticas.

Acta No. 14 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

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

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

www.invima.gov.co





Durante el tratamiento con nimesulida, los pacientes deben abstenerse de tomar otros analgésicos. No se recomienda el uso simultáneo con otros aines.

El uso concomitante con el ácido acetil salicílico (asa) incrementa el riesgo de ulcera gastrointestinal y sus complicaciones.

Puede aparecer una hemorragia gastrointestinal o ulceración/perforación en cualquier momento del tratamiento, existan o no síntomas indicativos o antecedentes de alteraciones gastrointestinales. En caso de que aparezca una hemorragia gastrointestinal o ulceración, debe de interrumpirse el tratamiento.

Se debe utilizar con precaución nimesulida en pacientes con alteraciones gastrointestinales, incluyendo historia de úlcera péptica, historia de hemorragia gastrointestinal, colitis ulcerosa, o enfermedad de crohn.

Se recomienda utilizar nimesulida con precaución en pacientes con la función renal o cardíaca alterada, ya que este medicamento puede provocar un deterioro de la función renal. En caso de que este deterioro se produzca, debe interrumpirse el tratamiento.

Los pacientes ancianos son especialmente susceptibles a los efectos adversos de los aines, incluyendo la hemorragia gastrointestinal y la perforación, y la alteración de las funciones renal, cardíaca y hepática. Por lo tanto, se recomienda un adecuado seguimiento clínico.

Dado que la nimesulida interfiere en la función plaquetaria, debe emplearse con precaución en pacientes con diátesis hemorrágica. En cualquier caso, nimesulida no es un sustituto de los medicamentos que contienen ácido acetilsalicílico para la profilaxis cardiovascular.

Pueden enmascarar la fiebre producida por una infección bacteriana subyacente.

Enfermedad arterial periférica.

Se ha reportado incremento del riesgo de fibrilación atrial, en asociación con el uso de aines.

Puede ocurrir hiperkalemia, especialmente en pacientes con diabetes subyacente, falla renal y/o tratamiento concomitante con agentes que promueven la hiperkalemia (ver interacciones).

Los niveles de potasio deben ser monitoreados en estas circunstancias

El uso de nimesulida puede perjudicar la fertilidad en la mujer, por lo que no se recomienda su uso en mujeres que estén intentando concebir. En mujeres con

Dificultad para concebir, o que están en tratamiento de infertilidad, se debe considerar la retirada de tratamientos con nimesulida

Embarazo:

El uso de nimesulida está contraindicado en el tercer trimestre del embarazo.

Como ocurre con otros aines, no se recomienda el uso de nimesulida en mujeres que están intentando concebir.

Debido a su conocida capacidad de inhibir la síntesis de prostaglandinas, la nimesulida puede producir, al igual que otros aines, el cierre prematuro del ductus arteriosus, hipertensión pulmonar, oliguria, oligoamnios, aumento del riesgo de hemorragia, inercia uterina y edema periférico. Se han descrito casos aislados de fallo renal en recién nacidos de mujeres que tomaron nimesulida al final del embarazo.

Acta No. 14 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



Por otra parte, aunque estudios realizados en conejos han demostrado que existe una toxicidad atípica de la nimesulida sobre la reproducción, no se dispone de datos adecuados sobre el uso de nimesulida en mujeres embarazadas, por lo que se desconoce el riesgo potencial en humanos. Por este motivo, no se recomienda prescribir este fármaco durante los dos primeros trimestres del embarazo.

Lactancia:

Se desconoce si la nimesulida se excreta en leche humana. Nimesulida está contraindicado en la lactancia.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

No se han realizado estudios sobre el efecto de nimesulida en la capacidad de conducir o utilizar máquinas. De todas formas, los pacientes que experimenten mareos, vértigos, o somnolencia tras tomar nimesulida deberían abstenerse de conducir o utilizar máquinas.

Solicitud: el Grupo de Registros Sanitarios de Síntesis Química solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora el concepto de la información médica científica y los argumentos allegados por el usuario en el recurso de reposición a la Resolución No. 2021032594 de 5 de Agosto de 2021, que ordenó la suspensión del registro sanitario por el llamado a revisión de oficio de Nimesulida y que decida si se continúa con la suspensión del registro sanitario.

CONCEPTO: Revisada la solicitud allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda:

1. **Aclarar el concepto del Acta 15 de 2021 SEM numeral 3.3.5 en el sentido de que este aplica para las presentaciones de nimesulida para uso sistémico; la forma farmacéutica tópica de los productos que contengan como principio activo nimesulida podrán comercializarse con fórmula facultativa, considerando que no se han documentado eventos adversos serios a nivel hepático con el uso tópico.**
2. **En cuanto a la forma farmacéutica para uso sistémico la Sala recomienda la no renovación del registro sanitario por lo anteriormente señalado.**

3.3.20 DASUL® 100MG

Expediente : 20143827

Radicado : 20201002857 / 20211177709

Fecha CR : 19/11/2021

Interesado : GRUPO REGISTROS SANITARIOS DE SÍNTESIS QUÍMICA

Composición:

Acta No. 14 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Cada tableta contiene 100mg de nimesulida

Forma farmacéutica: tableta

Indicaciones:

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 ventricular izquierda, hipertensión, insuficiencia cardiaca congestiva severa y enfermedad coronaria.
- cirugía de derivación arterial coronaria (bypass)
- enfermedad cerebrovascular.
- disfunción hepática severa.
- insuficiencia renal grave
- tercer trimestre del embarazo;
- lactancia
- menores de 12 años de edad.

Advertencias y precauciones:

el riesgo de aparición de reacciones adversas a nimesulida puede reducirse acortando, en lo posible, la duración del tratamiento. Si no se observa beneficio clínico, deberá interrumpirse el tratamiento.

los pacientes que experimenten síntomas compatibles con la existencia de una lesión hepática (p. Ej. Anorexia, náuseas, vómitos, dolor abdominal, fatiga o ictericia) o aquellos que presenten unos resultados anormales en las pruebas analíticas de función hepática, deberán interrumpir el tratamiento. Estos pacientes no deben reiniciar el tratamiento. El daño hepático puede aparecer tras periodos cortos de exposición a nimesulida y es reversible en la mayoría de los casos.

se debe evitar la administración concomitante de nimesulida con medicamentos con acción hepatotóxica conocida, así como en casos de abuso de alcohol, ya que puede aumentar el riesgo de reacciones hepáticas.

durante el tratamiento con nimesulida, los pacientes deben abstenerse de tomar otros analgésicos. No se recomienda el uso simultáneo con otros aines.

Acta No. 14 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



el uso concomitante con el ácido acetil salicílico (asa) incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones.

puede aparecer una hemorragia gastrointestinal o ulceración/perforación en cualquier momento del tratamiento, existan o no síntomas indicativos o antecedentes de alteraciones gastrointestinales. En caso de que aparezca una hemorragia gastrointestinal o ulceración, debe interrumpirse el tratamiento.

se debe utilizar con precaución nimesulida en pacientes con alteraciones gastrointestinales, incluyendo historia de úlcera péptica, historia de hemorragia gastrointestinal, colitis ulcerosa, o enfermedad de crohn.

se recomienda utilizar nimesulida con precaución en pacientes con la función renal o cardíaca alterada, ya que este medicamento puede provocar un deterioro de la función renal. En caso de que este deterioro se produzca, debe interrumpirse el tratamiento.

Los pacientes ancianos son especialmente susceptibles a los efectos adversos de los aines, incluyendo la hemorragia gastrointestinal y la perforación, y la alteración de las funciones renal, cardíaca y hepática. Por lo tanto, se recomienda un adecuado seguimiento clínico.

dado que la nimesulida interfiere en la función plaquetaria, debe emplearse con precaución en pacientes con diátesis hemorrágica. En cualquier caso, nimesulida no es un sustituto de los medicamentos que contienen ácido acetilsalicílico para la profilaxis cardiovascular.

pueden enmascarar la fiebre producida por una infección bacteriana subyacente.
enfermedad arterial periférica.

se ha reportado incremento del riesgo de fibrilación atrial, en asociación con el uso de aines.

puede ocurrir hiperkalemia, especialmente en pacientes con diabetes subyacente, falla renal y/o tratamiento concomitante con agentes que promueven la hiperkalemia (ver interacciones).

los niveles de potasio deben ser monitoreados en estas circunstancias

el uso de nimesulida puede perjudicar la fertilidad en la mujer, por lo que no se recomienda su uso en mujeres que estén intentando concebir. En mujeres con dificultad para concebir, o que están en tratamiento de infertilidad, se debe considerar la retirada de tratamientos con nimesulida

embarazo:

el uso de nimesulida está contraindicado en el tercer trimestre del embarazo.

como ocurre con otros aines, no se recomienda el uso de nimesulida en mujeres que están intentando concebir.

debido a su conocida capacidad de inhibir la síntesis de prostaglandinas, la nimesulida puede producir, al igual que otros aines, el cierre prematuro del ductus arteriosus, hipertensión pulmonar, oliguria, oligoamnios, aumento del riesgo de hemorragia, inercia uterina y edema periférico. Se han descrito casos aislados de fallo renal en recién nacidos de mujeres que tomaron nimesulida al final del embarazo.

Acta No. 14 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



por otra parte, aunque estudios realizados en conejos han demostrado que existe una toxicidad atípica de la nimesulida sobre la reproducción, no se dispone de datos adecuados sobre el uso de nimesulida en mujeres embarazadas, por lo que se desconoce el riesgo potencial en humanos. Por este motivo, no se recomienda prescribir este fármaco durante los dos primeros trimestres del embarazo.

lactancia:

se desconoce si la nimesulida se excreta en leche humana. Nimesulida está contraindicado en la lactancia.

efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

no se han realizado estudios sobre el efecto de nimesulida en la capacidad de conducir o utilizar máquinas. De todas formas, los pacientes que experimenten mareos, vértigos, o somnolencia tras tomar nimesulida deberían abstenerse de conducir o utilizar máquinas.

Solicitud: el Grupo de Registros Sanitarios de Síntesis Química solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora el concepto de la información médica científica y los argumentos allegados por el usuario en el recurso de reposición a la Resolución No. 2021034755 de 17 de Agosto de 2021, que ordenó la suspensión del registro sanitario por el llamado a revisión de oficio de Nimesulida y que decida si se continúa con la suspensión del registro sanitario.

CONCEPTO: Revisada la solicitud allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda:

1. **Aclarar el concepto del Acta 15 de 2021 SEM numeral 3.3.5 en el sentido de que este aplica para las presentaciones de nimesulida para uso sistémico; la forma farmacéutica tópica de los productos que contengan como principio activo nimesulida podrán comercializarse con fórmula facultativa, considerando que no se han documentado eventos adversos serios a nivel hepático con el uso tópico.**
2. **En cuanto a la forma farmacéutica para uso sistémico la Sala recomienda la no renovación del registro sanitario por lo anteriormente señalado.**

3.3.21 KIDCAL ® SUSPENSION

Expediente : 19925167

Radicado : 20191196033 / 20201179615

Fecha CR : 19/11/2021

Interesado : GRUPO REGISTROS SANITARIOS DE SÍNTESIS QUÍMICA

Acta No. 14 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Composición:

Cada 100 ml de suspensión contiene carbonato de calcio precipitado Liviano equivalente a 300,00mg de ion calcio 15.00000 g, vitamina d3 Equivalente a 100,00u.i. 0.00005 g, oxido de zinc equivalente a 7,5 Mg/5 ml. De ion zinc 0.18666 g,

Forma farmacéutica: suspensión oral

Indicaciones:

Suplemento de Calcio, Vitamina D y Zinc para el tratamiento de las deficiencias de Calcio en niños y adolescentes en etapa de crecimiento, convalecencia fracturas óseas y raquitismo.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al medicamento, hipercalcemia o hipercalciuria. Insuficiencia renal.

Solicitud: el Grupo de Registros Sanitarios de Síntesis Química solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora el concepto de la información médica científica y los argumentos allegados por el usuario en respuesta al llamado a revisión de oficio mediante la Resolución 2020013168 de 6 de abril de 2020. Igualmente, se determine la condición de venta del producto, teniendo en cuenta si el concepto del Acta 28 de 2012 numeral 3.1.2.2 continua vigente.

CONCEPTO: Revisada la respuesta al llamado de revisión de oficio allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado presenta información de la literatura científica sobre la fisiología, los posibles efectos benéficos de calcio, Vit D y zinc como suplementos nutricionales y las recomendaciones de ingesta diaria de estas sustancias. Sin embargo, no presenta información clínica que sustente la utilidad de la triple asociación en las indicaciones solicitadas para que la asociación sea considerada un medicamento.

Por lo anterior, la Sala recomienda el traslado del producto de la referencia a la Sala Especializada de Productos Fitoterapéuticos y Suplementos Dietarios, para su respectiva evaluación, incluida su composición y recomendaciones de consumo.

3.3.22 METENAMINA HIPURATO

Radicado : 20221503986

Fecha : 13/04/2022

Acta No. 14 de 2022 SEM

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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



Interesado : GPC Pharma S.A.S.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora informar el número de acta de la SEM de la Comisión Revisora y motivo técnico científico por el cual el principio activo Metenamina hipurato se considera ventajosamente sustituido.

CONCEPTO: Revisada la solicitud allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora informa al interesado que se ha manifestado sobre el carácter de ventajosamente sustituido del principio activo metenamina, entre otras en las Actas 17 de 1995, 54 del 1996 y 57 de 1997 numeral 2.5.7; por tal razón fue retirado de normas farmacológicas. No obstante, la Sala examinará información de eficacia y seguridad en el evento de que algún interesado presente el trámite de solicitud de evaluación farmacológica del principio activo metenamina, a la luz del estado del arte, en indicaciones terapéuticas específicas para conceptuar sobre su posible reinclusión en las normas farmacológicas.

3.4 ACLARACIONES

3.4.1 XATRAL OD®

Expediente : 19908750
Radicado : 20201238042
Fecha : 11/12/2020
Interesado : Grupo de Apoyo de las Salas Especializadas de la Comisión Revisora

Composición: Cada Tableta de Liberación Prolongada contiene clorhidrato de alfuzosina 10,00 mg.

Forma farmacéutica: Tableta de Liberación Prolongada.

Solicitud: El Grupo de Apoyo de las Salas Especializadas de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclarar si el producto XATRAL OD® expediente 19908750, con composición Cada Tableta de Liberación Prolongada contiene clorhidrato de alfuzosina 10,00 mg, se encuentra incluido en la norma farmacológica 19.18.0.0.N50. Lo anterior, toda vez que en dicha norma figura alfuzosina clorhidrato 10mg tableta sin especificar que sea Tableta de Liberación Prolongada.

CONCEPTO: Revisada la solicitud allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclara que la forma farmacéutica que

Acta No. 14 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**MINISTERIO DE SALUD Y
PROTECCIÓN SOCIAL**

corresponde al producto XATRAL OD® es tableta de liberación prolongada, por lo que ingresa a la norma farmacológica 19.18.0.0.N50.

Siendo las 16:00 del día 12 de octubre de 2022, se da por terminada la sesión.

Se firma por los que en ella intervinieron:

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
Miembro SEM
Sesión Virtual

**MARIO FRANCISCO GUERRERO
PABON**
Miembro SEM
Sesión Virtual

MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO
Miembro SEM
Sesión Virtual

JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ
Miembro SEM
Sesión Virtual

GUILLERMO JOSÉ PÉREZ BLANCO
Director Técnico de Medicamentos y
Productos Biológicos
Presidente SEM
Sesión Virtual

**Revisó: HUGO ARMANDO BADILLO
ARGUELLES**
Secretario Sala Especializada de
Medicamentos
Sesión Virtual

Acta No. 14 de 2022 SEM
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA