



## SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS

ACTA No. 05 DE 2021

SESIÓN EXTRAORDINARIA Y ORDINARIA DEL 5 - 24 - 26 MARZO DE 2021

1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM
2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR
3. TEMAS A TRATAR >
  - 3.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS
    - 3.1.4 Evaluación farmacológica de nueva asociación
    - 3.1.5 Evaluación farmacológica de nueva forma farmacéutica
    - 3.1.6 Evaluación farmacológica de nueva concentración
    - 3.1.7 Estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia
    - 3.1.9 Modificación de dosificación y posología
    - 3.1.10 Modificación de vía de administración
    - 3.1.12 Inclusión / Exclusión de Medicamentos Vitales No Disponibles
    - 3.1.13 Unificaciones
  - 3.3 CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS
  - 3.4 ACLARACIONES

### DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

#### 1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

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

Dr. Jorge Eliecer Olarte Caro  
Dr. Jesualdo Fuentes González  
Dr. Manuel José Martínez Orozco  
Dr. Mario Francisco Guerrero Pabón  
Dr. Jose Gilberto Orozco Díaz  
Dr. Guillermo José Pérez Blanco

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Nayive Rodríguez Rodríguez

## 2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR

**ACTA 02 SEM 2021**

**ACTA 03 SEM 2021**

**ACTA 04 SEM 2021**

## 3. TEMAS A TRATAR

### 3.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS

#### 3.1.4 Evaluación farmacológica de nueva asociación

##### 3.1.4.1. **COMBIPACK DE MIFEPRISTONA 200 MG + MISOPROSTOL 200 MCG TABLETAS**

Expediente : 20175109  
Radicado : 20191256262 / 20201235157  
Fecha : 09/12/2020  
Interesado : Acme Formulation PVT, LTD.

Composición:

Cada combipack contiene 1 tableta de Mifepristona y 4 tabletas de Misoprostol  
Cada tableta de Mifepristona contiene 200 mg de Mifepristona  
Cada tableta de Misoprostol contiene 200 µg de Misoprostol.

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones:

Mifepristona está indicado para la interrupción médica del embarazo intrauterino hasta un máximo de 63 días después del primer día del último período menstrual, seguido de misoprostol en 36 o 48 horas, en las circunstancias específicas indicadas a continuación:

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- a) Cuando la continuación del embarazo constituye un peligro para la vida o la salud de la mujer, certificado por un médico.
- b) Cuando hay una malformación grave del feto que hace que su vida sea inviable, certificado por un médico.
- c) Embarazo psicológico; una situación de un huevo claro (saco gestacional sin embrión) o un embarazo interrumpido antes de las 8 semanas.
- d) Cuando el embarazo sea el resultado de una conducta, debidamente denunciada, que constituya acceso carnal o acto sexual sin consentimiento, inseminación o transferencia abusiva o artificial del óvulo fecundado no consentido, o incesto

Contraindicaciones:

Este producto NUNCA DEBE prescribirse en las siguientes situaciones:

- Embarazo no confirmado por examen ginecológico, ecografía o pruebas biológicas,
- embarazo después de 63 días de amenorrea,
- embarazo extrauterino confirmado o sospechado,
- alergia conocida previa a las prostaglandinas,
- asma grave no controlado por terapia, por porfiria hereditaria,
- insuficiencia suprarrenal crónica,
- hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección

Precauciones y advertencias:

Advertencias y precauciones especiales de uso

Advertencias

En ausencia de estudios específicos, se recomienda precaución cuando se considera el uso de MISO-MIFE en pacientes con:

- Insuficiencia renal
- Insuficiencia hepática
- Desnutrición.

Los pacientes con válvulas cardíacas protésicas o que hayan tenido un episodio previo de endocarditis infecciosa deben recibir un tratamiento antibiótico profiláctico adecuado. Este método requiere una participación activa de la mujer, a la que se debe informar sobre los requisitos del método:

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- La necesidad de tomar los dos medicamentos de forma secuencial, es decir, primero tomar mifepristona y luego seguir con misoprostol para que se administre 36-48 horas después,
- La necesidad de una visita de seguimiento dentro de los 14-21 días después de la ingesta de mifepristona para verificar que el aborto se haya completado,
- La posibilidad de que falle el método que puede requerir la interrupción del embarazo por un método quirúrgico.

En el caso de que ocurra un embarazo con un dispositivo intrauterino in situ, este dispositivo debe retirarse antes de la administración de mifepristona.

La expulsión del producto de la concepción puede tener lugar antes de la administración de misoprostol (en 1 a 2% de los casos).

Esto no impide la visita de seguimiento para verificar que el aborto se haya completado.

Antes de administrar MISO-MIFE a una mujer que ha sufrido mutilación genital (MGF), un profesional médico capacitado calificado debe realizar un examen físico para excluir cualquier obstáculo anatómico al aborto con medicamentos.

Debido a que es importante tener acceso a la atención médica adecuada si se desarrolla una emergencia, el procedimiento de tratamiento solo debe realizarse cuando el paciente tenga acceso a instalaciones médicas equipadas para proporcionar tratamiento quirúrgico por aborto incompleto, transfusión de sangre o reanimación de emergencia durante el período comprendido entre la primera visita hasta que sea dado de alta por el profesional médico calificado que lo administra.

- Riesgos relacionados con el método:
  - Fallas

Un riesgo no despreciable de falla, que ocurre en 4.5 a 7.8% de los casos, hace que la visita de seguimiento sea obligatoria para verificar que el aborto esté completo. Se debe informar a la paciente que puede requerirse tratamiento quirúrgico para lograr un aborto completo.

- Infección

El tracto genital es más susceptible a la infección ascendente cuando el cuello uterino se dilata después del aborto o el parto. Existen pocos datos sobre la incidencia de infección pélvica clínicamente significativa después del aborto con medicamentos, pero parece ser poco recuente y probablemente ocurre con menos frecuencia que después de la aspiración al vacío. Muchos de los síntomas de la infección pélvica, como el dolor, a menudo son

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



inespecíficos y, por lo tanto, el diagnóstico preciso es difícil. En mujeres con signos clínicos como dolor pélvico, dolor abdominal o anexial, flujo vaginal y fiebre, se debe sospechar una infección pélvica y se debe administrar el tratamiento adecuado.

- Otros riesgos

Los síntomas relacionados con el embarazo, como las náuseas y los vómitos, pueden aumentar después de la mifepristona y aumentar aún más después de la administración de misoprostol, y se debilitarán y desaparecerán durante el proceso de aborto. El dolor de la parte baja del abdomen y los calambres son los síntomas más comunes y están relacionados con la administración de misoprostol y el proceso de aborto. Si el dolor persiste después de la expulsión de los productos de la concepción, se debe investigar su origen. La diarrea es el efecto secundario más común relacionado con la dosis relacionado con el uso de misoprostol que normalmente no requiere tratamiento.

Algunas mujeres también reportan haber sufrido escalofríos y/o aumento de temperatura después de la administración de misoprostol.

Con respecto a la determinación del Rhesus y la prevención de la aloimmunización del Rhesus, se aplican las mismas medidas generales al uso del aborto con medicamentos que durante cualquier interrupción del embarazo. Cualquier infección del tracto reproductivo debe tratarse antes de administrar el régimen de aborto con medicamentos.

Durante los ensayos clínicos, se han producido embarazos entre el aborto y la reanudación de la menstruación. Para evitar la posibilidad de un embarazo posterior a la mifepristona, se recomienda evitar las relaciones sexuales sin protección hasta la aparición de la primera menstruación después del aborto. Por lo tanto, los métodos anticonceptivos confiables deben comenzar lo antes posible después de la administración de misoprostol.

#### Precauciones de uso

En caso de sospecha de insuficiencia suprarrenal aguda, se recomienda la administración de dexametasona. 1 mg de dexametasona antagoniza una dosis de 400 mg de mifepristona.

Debido a la actividad antigluco corticoide de la mifepristona, la eficacia de la terapia con corticosteroides a largo plazo, incluidos los corticosteroides inhalados en pacientes asmáticos, puede disminuir durante los 3 a 4 días posteriores a la ingesta de mifepristona. La terapia debe ser ajustada.

En teoría, puede producirse una disminución de la eficacia del método debido a las propiedades antiprostaglandinas de los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), incluida la aspirina (ácido acetilsalicílico). La evidencia limitada sugiere que la administración conjunta de AINE el día de la administración de misoprostol no influye

Acta No. 05 de 2021 SEM

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



negativamente en los efectos de la mifepristona o el misoprostol y no reduce la eficacia clínica de la interrupción médica del embarazo. Se han reportado accidentes cardiovasculares poco frecuentes pero graves después de la administración intramuscular de análogo de prostaglandina. Por esta razón, las mujeres con factores de riesgo de enfermedad cardiovascular o enfermedad cardiovascular establecida deben ser tratadas con precaución.

Reacciones adversas:

Los efectos indeseables se clasifican en títulos de frecuencia.

Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada frecuencia.

Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ )

Frecuentes ( $\geq 1/100, < 1/10$ )

Poco frecuentes ( $\geq 1/1,000, \leq 1/100$ )

Raras ( $\geq 1/10,000 \leq 1/1,000$ )

Muy raras ( $< 1/10,000$ ), no conocido (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Trastornos vasculares	
Raras	hipotensión
Sistema gastrointestinal	
Frecuentes	Calambres, leves o moderados. Náuseas, vómitos, diarrea (estos efectos gastrointestinales están relacionados con el uso de misoprostol).
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Poco frecuentes	Hipersensibilidad: erupciones cutáneas.
Raras	Urticaria, eritrodermia, eritema nudoso, necrólisis epidérmica.
Trastornos del sistema reproductivo y de los senos	
Muy frecuentes	contracciones uterinas o calambres (hasta 70 a 80%) en las horas posteriores a la ingesta de misoprostol.
Frecuentes	el sangrado abundante ocurre en hasta el 5% de los casos y puede requerir legrado hemostático y transfusión de sangre en hasta el 1,8% de los casos.
Poco frecuentes	Infección después del aborto: se han notificado infecciones sospechadas o confirmadas (endometritis, enfermedad inflamatoria pélvica) en menos del 1% de las mujeres.
Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración	
Raras	dolores de cabeza, malestar general, síntomas vagales (sofocos, mareos, escalofríos) y fiebre.

Acta No. 05 de 2021 SEM  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



--	--

Se han notificado casos muy raros de shock tóxico mortal causado por la endometritis por *Clostridium sordellii*, que se presenta sin fiebre u otros síntomas evidentes de infección.

Interacciones:

#### Mifepristona

No se han realizado estudios de interacción en vista de la administración de dosis única. Sobre la base del metabolismo de mifepristona por CYP3A4, es posible que el ketoconazol, itraconazol, eritromicina y el jugo de toronja puedan inhibir su metabolismo (aumentando los niveles séricos de mifepristona). Además, la rifampicina, la dexametasona, la hierba de San Juan y ciertos anticonvulsivos (fenitoína, fenobarbital, carbamazepina) pueden inducir el metabolismo de la mifepristona (disminución de los niveles séricos de mifepristona).

Según la información de inhibición in vitro, la administración conjunta de mifepristona puede conducir a un aumento en los niveles séricos de fármacos que son sustratos del CYP3A4. Debido a la eliminación lenta de la mifepristona del cuerpo, dicha interacción puede observarse durante un período prolongado después de su administración.

Por lo tanto, se debe tener precaución cuando se administra mifepristona con medicamentos que son sustratos del CYP3A4 y tienen un rango terapéutico estrecho, como ciclosporina, tacrolimus, sirolimus, everolimus, alfentanilo, diergotamina, ergotamina, fentanilo y quinidina, o algunos agentes utilizados durante la anestesia general.

Los antiácidos que contienen magnesio pueden empeorar la diarrea inducida por misoprostol.

#### Misoprostol

No se ha demostrado que el misoprostol interfiera con los efectos beneficiosos de la aspirina en los signos y síntomas de la artritis reumatoide. El misoprostol no ejerce efectos clínicamente significativos sobre la absorción, los niveles en sangre y los efectos antiplaquetarios de las dosis terapéuticas de aspirina. El misoprostol no tiene un efecto clínicamente significativo sobre la cinética de diclofenaco o ibuprofeno. Los efectos secundarios más comunes del misoprostol son diarrea y dolor abdominal. Estos efectos secundarios pueden aumentar si Misoprostol se toma simultáneamente con antiácidos.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El método de administración será como se presenta a continuación:

Hasta 49 días de amenorrea:

El tratamiento con mifepristona y misoprostol para la interrupción del embarazo requiere tres visitas clínicas por parte de la paciente.

La mifepristona puede administrarse solo en una clínica u hospital, bajo la supervisión de un ginecólogo que pueda evaluar la edad gestacional de un embrión y diagnosticar embarazos ectópicos.

El ginecólogo también debe poder proporcionar intervención quirúrgica en casos de aborto incompleto o hemorragia grave, o haber hecho planes para proporcionar dicha atención a través de otros, y poder garantizar a los pacientes el acceso a instalaciones médicas equipadas para proporcionar transfusiones de sangre y reanimación, si es necesario.

Día uno: administración de mifepristona Se toman 600 mg de mifepristona (es decir, 3 tabletas de 200 mg cada una) en una sola dosis oral.

Día tres: administración de misoprostol

El paciente regresa al proveedor de atención médica dos días después de ingerir Mifepristona.

A menos que se haya producido un aborto y se haya confirmado mediante un examen clínico o una ecografía, la paciente toma dos tabletas de 200 µg (400 µg) de Misoprostol por vía oral.

Durante el período inmediatamente posterior a la administración de Misoprostol, el paciente puede necesitar medicamentos para los calambres o los síntomas gastrointestinales.

Se debe dar instrucciones a la paciente sobre qué hacer si se producen molestias significativas, sangrado excesivo u otras reacciones adversas y se le debe dar un número de teléfono para llamar si tiene preguntas después de la administración de Misoprostol.

Día 14: Examen posterior al tratamiento

Los pacientes regresarán para una visita de seguimiento aproximadamente 14 días después de la administración de mifepristona.

Esta visita es muy importante para confirmar mediante un examen clínico o una ecografía que se haya producido una interrupción completa del embarazo.

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





Las pacientes que tienen un embarazo en curso en esta visita tienen un riesgo de malformación fetal como resultado del tratamiento.

Se recomienda la terminación quirúrgica para controlar los fracasos del tratamiento médico del aborto.

Hasta 63 días de amenorrea:

La dosis es de 200 mg de mifepristona por vía oral, seguida 36-48 horas después por Misoprostol 800 mcg (4 tabletas de 200 mcg) administradas por vía oral.

La duración del embarazo puede determinarse a partir de la historia menstrual y mediante un examen clínico.

La ecografía debe usarse si la duración del embarazo es incierta o si se sospecha un embarazo ectópico.

Condición de venta: Control especial

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto 2020012729 emitido mediante Acta No. 13 de 2020 numeral 3.1.4.2 con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica de la nueva asociación

**CONCEPTO:** La Sala considera que el interesado no da respuesta satisfactoria al auto, por cuanto, aun cuando propone correcciones a la posología, no justifica la presentación del producto de la referencia (una tableta de mifepristona más cuatro de misoprostol); la Sala reitera que considera la presentación del producto de la referencia es inapropiada por cuanto no permite un manejo individualizado para cada paciente según sus características. En el país se dispone de presentaciones con los principios activos por separado, lo que permite mayor flexibilidad en la posología.

Adicionalmente, se recuerda al interesado que la indicación aprobada para la mifepristona es: interrupción médica del embarazo intrauterino hasta un máximo de 63 días tras el primer día del último período menstrual, seguido por misoprostol a las 36 o 48 horas, en las circunstancias específicas señaladas por la Corte Constitucional. Asimismo, por lo anterior, la Sala considera que no hay información

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**para recomendar el uso de estos principios activos en la indicación interrupción voluntaria del embarazo “hasta las 20 semanas”.**

### **3.1.4.2. DOL B VIT**

Expediente : 20194776  
Radicado : 20201249191  
Fecha : 21/12/2020  
Interesado : Procaps S.A.

Composición:

Cada Jeringa Prellenada contiene:

Cabina #1  
Piridoxina Clorhidrato 100 mg/2mL  
Tiamina Clorhidrato 100 mg/2mL

Cabina #2  
Diclofenaco Sódico 75 mg/mL  
Cianocobalamina 5 mg/mL

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Coadyuvante al tratamiento del dolor lumbar acompañado de neuritis ciática.

Contraindicaciones:

- Pacientes con hipersensibilidad conocida al diclofenaco, a las cobalaminas (ej. hidroxocobalamina), al cobalto o a alguno de los excipientes.
- Pacientes en los que la administración de ácido acetilsalicílico u otros AINEs pueda desencadenar asma, angioedema, urticaria o rinitis aguda (es decir, reacciones de reactividad cruzada inducidas por AINEs).

Embarazo y lactancia.

- Niños menores de 18 años.
- Pacientes con enfermedad de Crohn activa.
- Pacientes con colitis ulcerosa activa.
- Pacientes con insuficiencia hepática grave.

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Pacientes con insuficiencia renal grave.
- Pacientes con desórdenes de la coagulación.
- Antecedentes de hemorragia gastrointestinal o perforación (dos o más episodios diferentes de ulceración o hemorragia comprobados) relacionados con tratamientos con AINEs.
- Úlcera / hemorragia / perforación gastrointestinal activa.
- Insuficiencia cardíaca congestiva establecida (clasificación II-IV de NYHA), cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica y/o enfermedad cerebrovascular.
- Tratamientos con levodopa.
- Pacientes con Enfermedad de Leber (atrofia hereditaria del nervio óptico) o ambliopía tabáquica, que podrían degenerar más.

#### Precauciones y advertencias:

Las reacciones adversas pueden reducirse si se utiliza la menor dosis eficaz durante el menor tiempo posible para controlar los síntomas.

Se debe evitar la administración concomitante de diclofenaco con otros AINEs incluyendo los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 (Coxib) debido a la falta de evidencia de efectos sinérgicos y a los efectos adversos potenciales aditivos.

Se ha de tener precaución con los ancianos debido a sus condiciones médicas. En concreto sobre el paciente anciano frágil o con bajo peso corporal, donde se recomienda utilizar la dosis menor efectiva. Al igual que con otros AINEs, con diclofenaco, en casos raros, pueden aparecer reacciones alérgicas, inclusive reacciones anafilácticas o anafilactoides, aunque no haya habido exposición previa al medicamento.

Las reacciones de hipersensibilidad también pueden evolucionar a un síndrome de Kounis, una reacción alérgica grave que puede provocar un infarto de miocardio. Los síntomas iniciales de estas reacciones pueden consistir en dolor torácico asociado a una reacción alérgica al diclofenaco.

Al igual que otros AINEs, diclofenaco puede enmascarar los signos y síntomas de una infección debido a sus propiedades farmacodinámicas.

No debe administrarse vitamina B12 en pacientes con anemia megaloblástica en los que no se haya comprobado el déficit de dicha vitamina, porque si es debida a déficit de folato podrían corregirse parcialmente las alteraciones megaloblásticas hematológicas y enmascarar el déficit de folato.

Previamente al tratamiento con vitamina B12 y tras 5-7 días de tratamiento se deben monitorizar el recuento sanguíneo completo y las concentraciones séricas de vitamina B12 y folato, y reticulocitos.

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se requiere precaución en la administración de este medicamento, ya que se tiene conocimiento de la posibilidad de producirse shock anafiláctico y/o angioedema con la inyección de cianocobalamina.

Se conoce la existencia de sensibilidad cruzada entre cianocobalamina e hidroxocobalamina. En pacientes tratados con hidroxocobalamina se ha informado de la aparición de anticuerpos al complejo hidroxocobalamina-transcobalamina II.

Existen algunas referencias a la aparición de neuropatías tras la ingesta a largo plazo (6-12 meses) de dosis elevadas de vitamina B6. Por lo tanto, es recomendable un control regular durante los tratamientos a largo plazo.

Los individuos sensibilizados por exposición profesional a tiamina que les produjo dermatitis de contacto, pueden experimentar una recaída tras la administración de tiamina.

Se debe advertir a los pacientes del posible riesgo de fotosensibilidad a causa de la piridoxina a dosis altas. Se debe evitar la exposición a rayos ultravioleta durante el uso de medicamento.

Interferencias con pruebas analíticas:

Este medicamento contiene piridoxina, tiamina y cianocobalamina, que pueden producir alteraciones en los resultados de pruebas analíticas:

- Determinación de concentración sérica de teofilina por el método espectrofotométrico de Schack y Waxler: la tiamina a dosis altas puede interferir con los resultados.
- Determinación de concentraciones de ácido úrico por el método de fototungstato: la tiamina puede producir resultados falsos positivos.
- Determinación de urobilinógeno usando el reactivo de Ehrlich: la tiamina y la piridoxina pueden producir resultados falsos positivos.
- Anticuerpos frente al factor intrínseco (FI): la administración previa de cianocobalamina puede producir resultados falsos positivos en la determinación de anticuerpos frente al FI que están presentes en la sangre de aproximadamente el 50% de los pacientes con anemia perniciosa.

Las instrucciones para la administración de inyecciones intramusculares se deben seguir de forma estricta para evitar reacciones adversas en el lugar de inyección, que pueden causar debilidad muscular, parálisis muscular, hipoestesia y necrosis en el lugar de inyección.

Embarazo y lactancia:

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Todos los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas pueden exponer al feto a: Toxicidad cardiopulmonar (con cierre prematuro del conducto arterial e hipertensión pulmonar), Disfunción renal, que puede progresar a fallo renal con oligohidroamniosis, Posible prolongación del tiempo de hemorragia, debido a un efecto de tipo antiagregante que puede ocurrir incluso a dosis muy bajas, Inhibición de las contracciones uterinas, que puede producir retraso o prolongación del parto.

Los reportes de estudios realizados en animales han mostrado toxicidad reproductiva de la cianocobalamina.

Diclofenaco, tiamina, piridoxina y cianocobalamina se distribuyen en la leche materna, por lo que no se puede descartar un riesgo para el lactante.

DOL B-VIT está contraindicado en embarazo y lactancia.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se conocen efectos del producto sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

Reacciones adversas:

Debidas al diclofenaco

Las reacciones adversas que se observan con más frecuencia son de naturaleza gastrointestinal. Pueden producirse úlceras pépticas, perforación o hemorragia gastrointestinal, en algunos casos mortales, especialmente en los ancianos. También se han notificado náuseas, vómitos, diarrea, flatulencia, estreñimiento, constipación, dispepsia, dolor abdominal, melena, hematemesis, estomatitis ulcerosa, exacerbación de colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn. Se ha observado menos frecuentemente la aparición de gastritis.

Infecciones e infestaciones:

Muy raras: Absceso en el lugar de la inyección.

Frecuencia no conocida Necrosis en el lugar de la inyección.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Muy raras: Trombocitopenia, leucopenia, anemia (inclusive anemia hemolítica y anemia aplásica), agranulocitosis.

Trastornos del sistema inmunológico:

Raras: Hipersensibilidad anafiláctica y reacciones anafilactoides (inclusive hipotensión y shock).

Muy raras: Angioedema (inclusive edema facial).

Trastornos psiquiátricos:

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Muy raras: Desorientación, depresión, insomnio, pesadillas, irritabilidad, trastornos psicóticos.

Trastornos del sistema nervioso:

Frecuentes: Cefalea, mareo. Raras: Somnolencia. Muy raras: Parestesias, alteraciones de la memoria, convulsiones, ansiedad, temblor, meningitis, disgeusia, accidente cerebrovascular.

Trastornos oculares: Muy raras: Alteraciones visuales, visión borrosa, diplopía.

Trastornos del oído y del laberinto:

Frecuentes: Vértigo. Muy raras: Tinnitus, alteración del oído.

Trastornos cardíacos: Poco frecuentes\*

Infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca, palpitaciones, dolor torácico, Frecuencia no conocida Síndrome de Kounis.

Trastornos vasculares: Muy raras: Hipertensión, vasculitis.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Raras: Asma (inclusive disnea). Muy raras: Neumonitis.

Trastornos gastrointestinales: Frecuentes: Náuseas, vómitos, diarreas, dispepsia, dolor abdominal, flatulencia, disminución del apetito. Raras Gastritis, hemorragia gastrointestinal, hematemesis, diarrea hemorrágica, melena, úlcera gástrica o intestinal (con o sin sangrado o perforación).

Muy raras: Colitis (inclusive colitis hemorrágica y exacerbación de la colitis ulcerativa o enfermedad de Crohn), estreñimiento, estomatitis, glositis, alteración esofágica, enfermedad diafragmática intestinal, pancreatitis. Frecuencia no conocida: Colitis isquémica.

Trastornos hepatobiliares: Frecuentes: Aumento de las transaminasas séricas. Raras: Hepatitis con o sin ictericia, alteración hepática. Casos aislados: Hepatitis fulminante, necrosis hepática, insuficiencia hepática.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Frecuentes: Erupción. Raras Urticaria. Muy raras: Dermatitis ampollosas incluyendo el Síndrome de Stevens Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica (Síndrome de Lyell), eczema, eritema, eritema multiforme, dermatitis exfoliativa, alopecia, reacción de fotosensibilidad, púrpura, púrpura de Henoch-Schoenlein, prurito.

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos renales y urinarios: Muy raras: Lesión renal aguda (fallo renal agudo), hematuria, proteinuria, síndrome nefrótico, nefritis túbulo-intersticial, necrosis papilar renal.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Frecuentes: Reacción en el lugar de la inyección, dolor en el lugar de la inyección, induración en el lugar de la inyección. Raras: Edema, necrosis en el lugar de la inyección.

Debidas al complejo B

Trastornos del sistema inmunológico: Raras: Shock anafiláctico. Frecuencia no conocida: Reacciones de hipersensibilidad, tales como sudoración, taquicardia y reacciones cutáneas con picor y urticaria.

La administración repetida de vitamina B1 puede provocar la aparición de hipersensibilidad tardía con dermatitis de contacto por previa exposición ocupacional. Si se produce una reacción alérgica debe interrumpirse el tratamiento e instaurarse tratamiento sintomático adecuado.

Trastornos en el sistema nervioso: Frecuencia no conocida: Con la inyección intramuscular de cianocobalamina podrían producirse astenia, mareo y dolor de cabeza. A dosis elevadas o tratamientos prolongados puede provocar neuropatía sensorial periférica o síndromes neuropáticos, incluyendo parestesias, cefalea y somnolencia. Se han descritos casos de síndrome de dependencia o abstinencia a piridoxina.

Trastornos oculares: En algunos pacientes con enfermedad de Leber (atrofia hereditaria del nervio óptico) se ha informado de la aparición de una rápida progresión de la atrofia óptica durante la administración de cianocobalamina.

Trastornos cardíacos: Se ha informado de la aparición de insuficiencia cardíaca congestiva al inicio del tratamiento parenteral de cianocobalamina.

Trastornos gastrointestinales: Frecuencia no conocida: Molestias gastrointestinales tales como náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:  
Frecuencia no conocida: Se han descrito casos aislados de acné o eczema tras dosis parenterales de vitamina B12. Posible riesgo de fotosensibilidad debido a piridoxina a dosis altas que puede provocar erupciones, vesículas y ampollas.

Trastornos renales y urinarios: Frecuencia no conocida: Cromaturia (“orina rojiza”, aparecida durante las primeras 8 horas tras una administración y que habitualmente se resuelve en 48 horas).

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Frecuencia no conocida:  
Reacciones en el lugar de la inyección.

Interacciones:

Debidas al diclofenaco

Litio: Si se usa concomitantemente, diclofenaco puede aumentar la concentración plasmática de litio. Se recomienda el control de los niveles séricos de litio.

Digoxina: Si se usa concomitantemente, diclofenaco puede aumentar las concentraciones plasmáticas de digoxina. Se recomienda el control de los niveles séricos de digoxina.

Antagonistas del calcio (Isradipino, verapamilo): Hay estudios en los que se ha registrado una disminución en su eficacia terapéutica por acción de diclofenaco.

Fármacos antihipertensivos: Como otros AINEs, el uso concomitante de diclofenaco y diuréticos o fármacos antihipertensivos (p.ej. beta-bloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (iECA), puede disminuir su acción antihipertensiva, debido a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas. Por tanto, el tratamiento deberá administrarse con precaución especialmente y los pacientes, especialmente los de edad avanzada, deberán controlar periódicamente su presión arterial. Los pacientes deberán estar convenientemente hidratados y deberá considerarse el control de la función renal después de instaurar el tratamiento concomitante y de forma periódica después, particularmente en el caso de diuréticos y de iECA debido al aumento de riesgo de nefrotoxicidad.

Fármacos que pueden causar una hiperpotasemia: El tratamiento concomitante con fármacos ahorradores de potasio, ciclosporina, tacrolimus o trimetoprim puede asociarse con un aumento de los niveles de potasio, lo cual hace necesaria la monitorización frecuente.

Otros AINEs y corticosteroides: La administración concomitante de diclofenaco y otros AINEs o corticosteroides puede aumentar la aparición de efectos indeseados gastrointestinales.

Anticoagulantes y antiagregantes plaquetarios: Se recomienda precaución dado que la administración concomitante podría aumentar el riesgo de hemorragia. Pese a que las investigaciones clínicas no parecen indicar que el diclofenaco afecte a la acción de los anticoagulantes, existen informes que señalan un mayor riesgo de hemorragia en pacientes con un tratamiento concomitante de diclofenaco y anticoagulantes. Por tanto, se recomienda una cuidadosa vigilancia de estos pacientes. - Los inhibidores selectivos de la

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





recaptación de serotonina (ISRS): pueden también aumentar el riesgo de sangrado gastrointestinal.

**Antidiabéticos:** Los ensayos clínicos han demostrado que diclofenaco puede administrarse junto con antidiabéticos orales sin que influya sobre su efecto clínico. Sin embargo, se han notificados casos aislados de efectos tanto hipoglucémicos como hiperglucémicos con diclofenaco que precisaron modificar la dosis de los antidiabéticos. Por esta razón, se recomienda controlar los niveles de glucosa en sangre como medida de precaución durante el tratamiento concomitante.

**Metotrexato:** Diclofenaco inhibe el aclaramiento renal tubular de metotrexato por tanto aumenta los niveles de metotrexato. Se recomienda precaución cuando se administren AINEs, incluido el diclofenaco, menos de 24 horas antes o después de un tratamiento con metotrexato, ya que puede elevarse la concentración plasmática de metotrexato y, en consecuencia, aumentar la toxicidad del mismo.

**Ciclosporina:** Diclofenaco al igual que otros AINEs puede aumentar la nefrotoxicidad de la ciclosporina, debido al efecto sobre las prostaglandinas renales. Por tanto, debe administrarse a dosis menores que las que se utilizarían en pacientes no tratados con ciclosporina.

**Antibacterianos:**

**Quinolónicos:** Existen informes aislados de convulsiones que pueden haber sido debidas al uso concomitante de quinolonas y AINEs.

**Ceftriaxona:** Hay estudios en los que se ha registrado un incremento de su eliminación por el diclofenaco.

**Inhibidores de CYP2C9:** se recomienda precaución cuando se prescribe diclofenaco con inhibidores de CYP2C9 (voriconazol), que incrementan significativamente las concentraciones plasmáticas del diclofenaco debido a la inhibición del metabolismo del diclofenaco.

**Fenitoína:** cuando se utiliza concomitantemente fenitoína con diclofenaco, se recomienda una monitorización de los niveles plasmáticos de la fenitoína, ya que se espera un aumento a la exposición de fenitoína.

**Alcohol:** Se puede ver potenciada la toxicidad de los antiinflamatorios no esteroideos.

**Misoprostol:** Se puede ver potenciada la toxicidad con antiinflamatorios no esteroideos.

**Pentazocina:** Hay estudios en los que se ha registrado la aparición de ataques convulsivos de tipo tónico-clónico con antiinflamatorios no esteroideos.

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Resinas de intercambio iónico (colestiramina, colestipol): Hay estudios en los que se ha registrado una reducción de la eficacia terapéutica del diclofenaco por reducción de su absorción.

Inductores de CYP2C9: se recomienda precaución cuando se prescribe diclofenaco con inductores de CYP2C9 (como rifampicina), que pueden dar lugar a un descenso significativo de la concentración plasmática y exposición a diclofenaco.

Debidas al complejo B

Interacciones descritas para la tiamina (vitamina B1):

5-Fluorouracilo: en pacientes en tratamiento con 5-fluorouracilo se podría producir deficiencia de tiamina.

El uso prolongado de diuréticos del asa como furosemida puede acelerar la eliminación y de ese modo disminuir los niveles séricos de vitamina B1 (tiamina).

Interacciones descritas para la piridoxina (vitamina B6):

Levodopa: no se debe usar simultáneamente con piridoxina, ya que la vitamina B6 (piridoxina) puede disminuir el efecto de la L-DOPA. Piridoxina acelera el metabolismo periférico de la levodopa, por lo que reduce su eficacia, a menos que la levodopa se asocie a un inhibidor de dopacarboxilasa (ej.: carbidopa).

Amiodarona: posible aumento de fotosensibilidad inducida por la amiodarona.

Altretamina: se debe evitar su uso simultáneo con piridoxina por producirse una reducción de la respuesta a este fármaco anticancerígeno.

Varios medicamentos interfieren con la piridoxina y pueden reducir los niveles de vitamina B6, entre ellos: penicilamina, antihipertensivos (hidralazina), antituberculosos (isoniazida, cicloserina, etionamida), anticonceptivos orales, inmunosupresores (como corticosteroides, ciclosporina, etc.) y alcohol.

Interacciones descritas para la cianocobalamina (vitamina B12):

Cloranfenicol: su uso en pacientes tratados con cianocobalamina puede hacer que la respuesta clínica a la vitamina B12 se atenúe.

Anticonceptivos orales: su uso puede hacer que se reduzcan las concentraciones séricas de vitamina B12.

Ácido fólico: elevadas dosis de éste pueden reducir las concentraciones de vitamina B12 en sangre y si se administran en caso de deficiencia de vitamina B12, pueden enmascarar los efectos hematológicos provocados por esta deficiencia, pero exacerban sus consecuencias neurológicas.

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Vía de administración: Intramuscular

Dosificación y Grupo etario:

1 jeringa prellenada al día

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

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

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que la información allegada por el interesado es insuficiente para soportar el uso de Piridoxina Clorhidrato 100 mg mas Tiamina Clorhidrato 100 mg mas Diclofenaco Sódico 75 mg mas Cianocobalamina 5 mg para uso intramuscular como “coadyuvante al tratamiento del dolor lumbar acompañado de neuritis ciática”.

El interesado presenta una argumentación sobre la importancia epidemiológica del dolor lumbar, aspectos fisiológicos y farmacológicos del complejo B y los AINES; adicionalmente, menciona que la asociación esta aprobada en México, Costa Rica y Panamá.

El interesado allega 7 publicaciones ninguna de las cuales incluye la indicación solicitada y entre las cuales hay 2 metanálisis Márquez y cols 2015 y Calderon y cols 2020 que evaluaron la asociación en la indicación lumbalgía aguda. El metanálisis de Márquez y cols 2015 se basa en un ensayo clínico y una revisión sistemática sin que presente una evaluación clara de la calidad de la evidencia encontrada, lo que limita la confianza en las conclusiones propuestas en dicho metanálisis. La revisión sistemática de Calderon y cols refiere 5 estudios clínicos, 3 de los cuales, fueron considerados de moderada a alta calidad, e incluidos en el metanálisis; en 2 de los 5 estudios no se demostró eficacia superior de la asociación comparada con diclofenac solo y la variable principal evaluada fue la discontinuación de la medicación por el alivio completo del dolor, variable cuya relevancia clínica no es clara. La Sala considera que la evidencia es de alto riesgo de sesgo y por tanto insuficiente para soportar la asociación de diclofenac con las vitaminas del complejo B en el dolor lumbar acompañado de neuritis ciática. Por tanto, el interesado debe

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**allegar evidencia clínica de adecuada calidad que permita establecer un balance beneficio riesgo favorable de la asociación en la indicación solicitada.**

**Adicionalmente, la Sala remite al interesado a las actas 10 de 2017 SEMPB y 03 de 2017 SEM en las cuales se ha negado la asociación y le recuerda la norma 5.2.0.ON70 en la que “no se acepta la asociación de AINES con Vitaminas por que no hay justificación farmacológica y no tiene ventajas terapéuticas”**

### **3.1.5 Evaluación farmacológica de nueva forma farmacéutica.**

#### **3.1.5.1. ZOLOF SERTRALINA 20MG SOLUCIÓN ORAL**

Expediente : 20194539  
Radicado : 20201243749  
Fecha : 17/12/2020  
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición:

Cada mL contiene 20 mg de Sertralina

Forma farmacéutica: Solución oral

Indicaciones:

- Tratamiento de la depresión mayor para mayores de 18 años.
- Tratamiento de los síntomas de la depresión, incluida la depresión acompañada de síntomas de ansiedad, mayores de 18 años.
- Tratamiento de trastorno obsesivo-compulsivo (TOC) en adultos y niños (mayores de 6 años).
- Tratamiento del trastorno de pánico, con o sin agorafobia.
- Tratamiento del trastorno de estrés postraumático (TEPT).
- Tratamiento de la fobia social (desorden de ansiedad social).
- Luego de obtenida una respuesta satisfactoria, la terapia continuada con Sertralina
- logra prevenir la recaída del episodio inicial.

Contraindicaciones:

- La sertralina está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad conocida a la sertralina o a cualquiera de los excipientes.

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- El uso concomitante en pacientes que toman inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAOs) está contraindicado.
- El uso concomitante en pacientes que toman pimozida está contraindicado
- Insuficiencia hepática grave.

El uso de la solución oral de sertralina está contraindicado con el uso concomitante de disulfiram debido al contenido de alcohol de la solución oral.

Precauciones y advertencias:

Síndrome Serotoninérgico.

Se ha reportado el desarrollo de síndromes que potencialmente amenazan la vida como Síndrome Serotoninérgico (SS) o Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM) con inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRSs), incluyendo el tratamiento con sertralina. El riesgo de SS o SNM con ISRSs se incrementa con el uso concomitante de fármacos serotoninérgicos (incluyendo anfetaminas, triptanos y fentanilo y sus análogos, tramadol, dextrometorfano, tapentadol, meperidina, metadona, pentazocina), con fármacos que afectan el metabolismo de serotonina (incluyendo IMAOs), antipsicóticos y otros antagonistas de la dopamina. Los síntomas de SS pueden incluir: Cambios en el estado mental (Por ejemplo, agitación, alucinaciones, coma), inestabilidad autonómica (por ejemplo, taquicardia, presión sanguínea lábil, hipertermia), aberraciones neuromusculares (Por ejemplo, hiperreflexia, incoordinación) y/o síntomas gastrointestinales (Por ejemplo, náusea, vómito, diarrea). Algunos signos de SS, incluyen hipertermia, rigidez muscular, inestabilidad autonómica con posible fluctuación rápida de los signos vitales y cambios del estado mental parecidos al SNM.

Se debe monitorear la aparición de signos y síntomas de SS y SMN en los pacientes.

Inhibidores de la monoamino oxidasa.

Se ha informado de casos de reacciones serias, en ocasiones mortales, en pacientes que reciben sertralina en combinación con un inhibidor de la monoamino oxidasa (IMAO), incluido el IMAO selectivo, selegilina, y el IMAO reversible, moclobemida, y medicamento IMAO ejemplo linezolid (un antibiótico reversible no-selectivo de monoamino oxidasa) y azul de metileno. Algunos casos presentaron rasgos parecidos al SS, cuyos síntomas incluyen: hipertermia, rigidez, mioclonía, inestabilidad autonómica con posibles fluctuaciones rápidas de los signos vitales, cambios del estado de conciencia que incluyen confusión, irritabilidad y agitación extrema que avanza hasta el delirio y el coma. En consecuencia, no se debe usar la sertralina en combinación con un IMAO o dentro de los 14 días siguientes a la suspensión del tratamiento con un IMAO. De manera similar, al menos deben pasar 14 días después de suspender el tratamiento con sertralina antes de comenzar un IMAO.

Otros fármacos serotoninérgicos.

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La administración conjunta de sertralina con otros fármacos que refuerzan los efectos de la neurotransmisión serotoninérgica, como anfetaminas, triptófano, fenfluramina agonistas de la 5-HT, o la planta medicinal de San Juan (*Hypericum perforatum*) debe hacerse con precaución y evitarla en la medida de lo posible a causa del potencial de interacción farmacodinámica.

#### Prolongación del QTc/Torsade de Pointes (TdP).

Se han informado casos de Prolongación del QTc y TdP durante el uso postcomercialización de sertralina. La mayoría de los casos informados ocurrió en pacientes con otros factores de riesgo para Prolongación del QTc/TdP. Por lo tanto, sertralina debe emplearse con precaución en pacientes con factores de riesgo para prolongación del QTc

Cambio entre inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina, antidepresivos o anti-obsesivos.

La experiencia controlada concerniente al momento óptimo para cambiar de ISRS, antidepresivos o anti obsesivos a sertralina es limitada. Se debe ejercer un juicio clínico cuidadoso y prudente cuando se hace el cambio, en especial de agentes de larga acción como la fluoxetina. Aún no se ha establecido la duración del periodo de lavado para cambiar de un ISRS a otro.

#### Activación de manía / hipomanía.

Durante las pruebas previas al mercadeo, se presentaron hipomanía o manía en aproximadamente 0,4% de los pacientes tratados con sertralina. La activación de la manía/hipomanía también ha sido informada en una reducida proporción de pacientes con trastorno afectivo mayor tratados con otros fármacos antidepresivos y antiobsesivos en el mercado.

#### Convulsiones.

Las convulsiones suponen un riesgo potencial con los fármacos antidepresivos y antiobsesivos.

Se informó de convulsiones en aproximadamente 0,08% de los pacientes tratados con sertralina en el programa de desarrollo para la depresión. No se informaron convulsiones en pacientes tratados con sertralina en el programa de desarrollo para pánico. Durante el programa de desarrollo para TOC, cuatro de aproximadamente 1800 pacientes expuestos a la sertralina experimentaron convulsiones (aproximadamente 0,2%). Tres de estos pacientes eran adolescentes, dos con antecedentes personales de trastorno convulsivo y uno con antecedentes familiares de trastorno convulsivo, ninguno de los cuales estaba

Acta No. 05 de 2021 SEM

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



recibiendo medicación anticonvulsivante. En todos estos casos la relación con la terapia con sertralina fue incierta. Dado que la sertralina no ha sido evaluada en pacientes con trastorno convulsivo, debe evitarse su uso en pacientes con epilepsia inestable; los pacientes con epilepsia controladas deben ser vigilados estrechamente. Se debe suspender la sertralina en cualquier paciente que presenta convulsiones.

Suicidio, pensamientos suicidas o empeoramiento clínico.

Todos los pacientes tratados con sertralina, en particular aquellos de alto riesgo, deben monitorearse apropiadamente y ponerse bajo estrecha observación en caso de un empeoramiento clínico y posibilidad de suicidio. Debe alentarse a los pacientes, sus familias y cuidadores a mantenerse alerta a la necesidad de vigilar para detectar cualquier empeoramiento clínico, comportamientos o pensamientos suicidas, o cambios atípicos en el comportamiento, en particular al inicio de la terapia o durante cualquier cambio de la dosis o el régimen de dosificación. Debe considerarse el riesgo de un intento de suicidio, especialmente en pacientes deprimidos, y debe administrarse al paciente la cantidad más pequeña del medicamento, para reducir el riesgo de una sobredosis, en armonía con las buenas prácticas de gestión de pacientes.

El suicidio es un riesgo conocido de la depresión y ciertos otros trastornos psiquiátricos, y estos trastornos en sí son un indicador muy fuerte del suicidio. Los análisis combinados de ensayos a corto plazo controlados por placebo sobre medicamentos antidepresivos (inhibidores selectivos para la reabsorción de serotonina ISRS y otros) demostraron que estos medicamentos aumentan el riesgo de suicidio en niños, adolescentes y adultos jóvenes (18 a 24 años) con depresión grave y otros trastornos psiquiátricos. Los estudios a corto plazo no evidenciaron un aumento del riesgo de suicidio con antidepresivos en comparación con el placebo en adultos mayores de 24 años de edad; hubo una reducción en el riesgo de suicidio con antidepresivos en comparación con el placebo en adultos de 65 y mayores.

Disfunción sexual:

Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) pueden causar síntomas de disfunción sexual. Hay reportes de disfunción sexual de larga duración en donde los síntomas continuaron después de la discontinuación de los ISRS.

Sangrado anormal/hemorragia.

Se han comunicado casos de anomalías de sangrado con ISRS, desde equimosis y púrpura hasta hemorragia potencialmente mortal. Se recomienda precaución en pacientes que tomaban ISRS, especialmente en el uso concomitante con fármacos que puedan afectar la función plaquetaria (ej. Antipsicóticos atípicos y fenotiazinas, la mayoría de

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



antidepresivos tricíclicos, la aspirina y antiinflamatorios no esteroideos (AINES)), así como en pacientes con antecedentes de trastornos hemorrágicos.

#### Hiponatremia.

La hiponatremia puede ocurrir como resultado del tratamiento con ISRS o con inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) entre ellos la sertralina. En muchos casos, hiponatremia parece ser el resultado de un síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH). Casos de niveles de sodio en suero inferior a 110 mmol / L han sido reportados. Pacientes de edad avanzada pueden estar en mayor riesgo de desarrollar hiponatremia con los ISRS e IRSN. También los pacientes que toman diuréticos o que de otra manera tengan disminución del volumen de distribución pueden tener un riesgo mayor. La discontinuación de la sertralina debe ser considerada en pacientes con hiponatremia sintomática y adecuada intervención médica debe ser instituida. Los signos y síntomas de hiponatremia incluyen dolor de cabeza, dificultad para concentrarse, la memoria deterioro, confusión, debilidad y la inestabilidad que puede dar lugar a caídas. Signos y síntomas más severos o agudos incluyen alucinaciones, síncope, convulsiones, coma, paro respiratorio y la muerte.

A causa de la bien establecida comorbilidad entre TOC y depresión, trastorno de pánico y depresión, TEPT y depresión, y fobia social y depresión, las mismas precauciones observadas al tratar pacientes con depresión se deben observar al tratar pacientes con TOC, trastorno de pánico, TEPT o fobia social.

#### Fracturas óseas.

Los estudios epidemiológicos muestran un aumento del riesgo de fracturas óseas en pacientes que reciben inhibidores de recaptación de serotonina (IRS) incluida sertralina. No se ha comprendido en su totalidad el mecanismo que conlleva a este riesgo.

#### Uso con insuficiencia hepática.

La sertralina se metaboliza extensamente en el hígado. Un estudio de farmacocinética con múltiples dosis en sujetos con cirrosis leve y estable demostró una prolongación de la vida media de eliminación y ABC y C<sub>máx</sub> aproximadamente tres veces mayores en comparación con los sujetos normales. No hubo diferencias significativas en la unión a las proteínas plasmáticas entre los dos grupos. El uso de sertralina en pacientes con enfermedad hepática debe ser abordado con precaución. En pacientes con deterioro de la función hepática se deben usar dosis más bajas o menos frecuentes.

#### Uso con insuficiencia renal.

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





La sertralina se metaboliza extensamente. La excreción de fármaco no modificado en la orina es una vía menor de eliminación. En estudios de pacientes que tienen deterioro leve a moderado de la función renal (depuración de creatinina 30 -60 mL/min.) o deterioro moderado a grave de la función renal (depuración de creatinina 10- 29 mL/min.), los parámetros farmacocinéticos de dosis múltiples (ABCo-24 ó C<sub>máx.</sub>) no presentaron diferencias significativas comparados con los controles. Las vidas medias fueron similares y no hubo diferencias en el grado de unión a las proteínas plasmáticas en todos los grupos estudiados. Este estudio indica que, como es de esperarse de la baja excreción renal de la sertralina, la dosificación de este agente no tiene que ser ajustada con base en el grado de deterioro de la función renal.

La solución oral (sin diluir) contiene 12% de alcohol.

Diabetes / Pérdida de control glicémico.

Nuevos casos de comienzos de diabetes mellitus han sido reportados en pacientes tratados con ISRS incluyendo Sertralina. La pérdida de control de la glicemia que incluye tanto la hiperglicemia y la hipoglicemia también ha sido reportada en pacientes con y sin diabetes pre-existente. Los pacientes por lo tanto deben ser monitorizados para detectar signos y síntomas de las fluctuaciones de la glucosa. Los pacientes diabéticos en particular deben tener su control de glicemia cuidadosamente monitoreado ya que pueden requerirse ajustes en las dosis de insulina y / o de los hipoglicemiantes orales.

Pruebas de Laboratorio.

Falsos Positivos en inmunoensayos de rastreo de benzodiazepinas en orina han sido reportados en pacientes que toman sertralina. Esto se debe a la falta de especificidad de los test de rastreo. Después de varios días de presentarse la discontinuación de la terapia con sertralina se esperan falsos positivos. Como prueba confirmatoria para distinguir la sertralina de benzodiazepinas se requiere del análisis por Cromatografía de gases/ Espectrometría de masas.

Glaucoma de Ángulo Cerrado.

Los ISRS, incluida sertralina, pueden tener efectos sobre el tamaño de la pupila produciendo midriasis. Dicho efecto midriático puede estrechar el ángulo ocular conllevando a aumento de la presión intraocular y glaucoma de ángulo estrecho, especialmente en pacientes predispuestos. Por tanto, la sertralina deberá utilizarse con precaución en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho o antecedentes de glaucoma.

Uso en Niños y Adolescentes.

Existe únicamente evidencia clínica limitada en relación con los datos de seguridad a largo plazo en niños y adolescentes, incluidos los efectos sobre el crecimiento, la maduración

Acta No. 05 de 2021 SEM

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



sexual y los desarrollos cognitivo y del comportamiento. Los médicos deben monitorear a los pacientes pediátricos en tratamiento a largo plazo para detectar anomalías en el crecimiento y el desarrollo.

Reacciones adversas:

El perfil de efectos secundarios observado con más frecuencia en estudios doble ciego, controlados con placebo en pacientes con TOC, trastorno de pánico, TEPT y fobia social fue similar al observado en estudios clínicos en pacientes con depresión.

RAM ordenadas por SOC y categorías de frecuencias del CIOMS enumeradas en orden decreciente de gravedad médica o importancia clínica dentro de cada categoría de frecuencia y SOC.

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Clasificación por Órganos y Sistemas	Muy Común (≥1/10)	Común (≥1/100 a <1/10)	Poco Común (≥1/1000 a <1/100)	Raro (≥1/10.000 a <1/1000)	Frecuencia desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles)
Trastornos de la sangre y el sistema linfático				Trombocitopenia <sup>§</sup> , leucopenia <sup>§</sup> , prueba anormal de la función de plaquetas <sup>§</sup>	
Trastornos del sistema inmunitario			Hipersensibilidad <sup>†</sup>	Reacción anafilactoide <sup>§</sup>	
Trastornos endocrinos				Secreción inadecuada de la hormona antidiurética <sup>§</sup> , hiperprolactinemia <sup>§</sup> , hipotiroidismo <sup>†</sup>	
Trastornos metabólicos y alimentarios		Disminución del apetito, aumento del apetito <sup>†</sup>		Diabetes mellitus <sup>†</sup> , hiponatremia <sup>§</sup> , hipoglicemia <sup>†</sup> , hiperglicemia <sup>§</sup>	
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	Síntomas depresivos <sup>†</sup> , ansiedad <sup>†</sup> , agitación <sup>†</sup> , bruxismo <sup>†</sup> , pesadillas <sup>†</sup> , disminución de la libido <sup>†</sup>	Alucinaciones <sup>†</sup> , agresión <sup>†</sup> , estado de confusión <sup>†</sup> , estado de ánimo eufórico <sup>†</sup>	Trastorno psicótico <sup>†</sup>	
Trastornos del sistema nervioso	Mareos, dolor de cabeza <sup>†</sup>	Hipertonía <sup>†</sup> , temblores, somnolencia, parestesia <sup>†</sup>	Síncope <sup>†</sup> , trastorno extrapiramidal <sup>†</sup> , contracciones involuntarias de los músculos <sup>†</sup> , hipoestesia <sup>†</sup> , hiperkinesia <sup>†</sup> , migraña <sup>†</sup>	Síndrome serotoninérgico <sup>§</sup> , coma <sup>†</sup> , convulsiones <sup>§</sup> , distonía <sup>§</sup> , acatisia <sup>†</sup>	
Trastornos oculares		Deterioro visual <sup>†</sup>	Midriasis <sup>†</sup> , edema periorbital <sup>†</sup>		
Trastornos del oído y el laberinto		Tinnitus <sup>†</sup>			

Acta No. 05 de 2021 SEM  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos cardíacos		Palpitaciones <sup>*</sup>	Taquicardia <sup>*</sup>	Torsade de Pointes <sup>§</sup> (ver secciones 4.4, 4.5 y 5.1), prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma <sup>*</sup> (ver secciones 4.4, 4.5 y 5.1), aumento del colesterol en la sangre <sup>§</sup>	
Trastornos vasculares		Sofocos	Hemorragia <sup>*</sup> , hipertensión <sup>*</sup>	Vasoconstricción cerebral <sup>§</sup> (incluidos síndromes de vasoconstricción cerebral reversible y de Call-Fleming)	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Bostezos <sup>*</sup>	Broncoespasmo <sup>*</sup> , epistaxis <sup>*</sup>		
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, náuseas	Vómitos <sup>*</sup> , estreñimiento <sup>*</sup> , dolor abdominal <sup>*</sup> , sequedad bucal, dispepsia	Hemorragia gastrointestinal <sup>*</sup>	Pancreatitis <sup>§</sup>	
Trastornos hepatobiliares			Aumento de la alanina aminotransferasa <sup>*</sup> , aumento de la aspartato aminotransferasa <sup>*</sup>	Lesión hepática <sup>§</sup>	
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo		Erupción <sup>*</sup> , hiperhidrosis	Urticaria <sup>*</sup> , púrpura <sup>*</sup> , prurito <sup>*</sup> , alopecia <sup>*</sup>	Necrólisis epidérmica tóxica <sup>§</sup> , síndrome de Stevens-Johnson <sup>§</sup> , angioedema <sup>§</sup> , erupción exfoliativa <sup>§</sup> , reacción de fotosensibilidad cutánea <sup>§</sup>	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Artralgia <sup>*</sup>	Espasmos musculares <sup>*</sup>	Rabdomiólisis <sup>§</sup> trismo <sup>§</sup>	
Trastornos renales y urinarios			Retención urinaria <sup>*</sup> , hematuria <sup>*</sup> , incontinencia urinaria <sup>*</sup>	Enuresis <sup>§</sup>	
Trastornos del sistema		Trastorno de eyaculación,		Priapismo <sup>*</sup> , galactorrea <sup>*</sup> ,	

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



reproductivo y mamaros		disfunción sexual, (ver sección 4,4 menstruación irregular <sup>*</sup>		ginecomastia <sup>*</sup>	
Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración		Dolor de pecho <sup>*</sup> , malestar general <sup>*</sup> , pirexia <sup>*</sup> , astenia <sup>*</sup> , fatiga <sup>*</sup>	Trastornos de la marcha <sup>*</sup> , edema periférico <sup>*</sup>	Edema facial <sup>*</sup> , síndrome de abstinencia a medicamentos <sup>§</sup>	
Pruebas complementarias		Aumento de peso <sup>*</sup>	Disminución de peso <sup>*</sup>	Prueba de laboratorio anormal <sup>*</sup>	
Lesiones, intoxicación y complicaciones procedimentales				Fractura <sup>*</sup>	

<sup>\*</sup>RAM identificadas después de la comercialización.

<sup>§</sup>=Frecuencia de RAM representada mediante el límite superior estimado del intervalo de confianza del 95% calculado mediante "La Regla de 3".

RAM=reacción adversa al medicamento; SOC=Clasificación por Órganos y Sistemas; CIOMS=Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas.

Interacciones:

Inhibidores de la monoamino oxidasa.

Véanse las secciones Contraindicaciones, y Advertencias especiales y precauciones para el uso.

Pimozida

En un estudio de dosis única de pimozida (2 mg) se demostró un aumento de los niveles de este agente con la administración conjunta con sertralina. Estos niveles aumentados no se asociaron con cambios en el electrocardiograma (EKG). Aunque el mecanismo de esta interacción es desconocido, debido al estrecho índice terapéutico del pimozida, está contraindicada la administración concomitante de sertralina y pimozida.

Medicamentos que prolongan el intervalo QTc.

El riesgo de prolongación del QTc y/o arritmia ventricular (por ejemplo, TdP) aumenta con el uso concomitante de otros medicamentos que prolongan el intervalo QTc (por ejemplo, algunos antipsicóticos y antibióticos)

Depresores del SNC y alcohol.

La administración conjunta de sertralina 200 mg al día no potenció los efectos de alcohol, carbamazepina, haloperidol o fenitoína sobre el desempeño cognoscitivo y psicomotor en sujetos sanos; no obstante, no se recomienda el uso concomitante de sertralina y alcohol.

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



#### Litio.

En estudios controlados con placebo en voluntarios normales, la administración conjunta de sertralina con litio no alteró en grado significativo la farmacocinética del litio, pero sí dio lugar a un aumento del temblor con respecto al placebo, lo cual indica una posible interacción farmacodinámica. Cuando se administra conjuntamente la sertralina con medicaciones, como el litio, que pueden actuar a través de mecanismos serotoninérgicos, los pacientes deben ser vigilados estrechamente.

#### Fenitoína.

En un estudio controlado con placebo en voluntarios normales se sugirió que la administración crónica de sertralina 200 mg/día no produce inhibición clínicamente importante del metabolismo de la fenitoína. No obstante, se recomienda vigilar las concentraciones plasmáticas de la fenitoína después de iniciar la terapia con sertralina, haciendo los ajustes del caso a la dosis de fenitoína. Además, la administración conjunta de fenitoína puede causar una reducción de los niveles plasmáticos de sertralina.

#### Sumatriptán.

Se han producido unos pocos informes posteriores al mercadeo que describen pacientes con debilidad, hiperreflexia, incoordinación, confusión, ansiedad y agitación luego del uso de sertralina y sumatriptán. Si se justifica clínicamente el tratamiento concomitante de sertralina y sumatriptán, se aconseja someter al paciente a cuidadosa observación.

#### Otros fármacos serotoninérgicos.

Véase Advertencias especiales y precauciones para el uso:

Síndrome Serotoninérgico, Inhibidores de la monoamino oxidasa y Otros Medicamentos Serotoninérgicos.

#### Fármacos unidos a las proteínas.

Dado que la sertralina se liga a las proteínas plasmáticas, se debe tener en cuenta el potencial que tiene de interactuar con otros fármacos que se unen a las proteínas plasmáticas. Sin embargo, en tres estudios formales de interacción con diazepam, tolbutamida y warfarina, respectivamente, no se demostró que la sertralina tuviese efectos significativos sobre la unión del sustrato a las proteínas (véanse las secciones secundarias Warfarina y Otras interacciones medicamentosas).

#### Warfarina.

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La administración conjunta de sertralina 200 mg al día con warfarina dio lugar a un aumento pequeño, pero estadísticamente significativo en el tiempo de protrombina, cuyo significado clínico se desconoce. Según esto, se debe vigilar estrechamente el tiempo de protrombina cuando se inicia o detiene la terapia con sertralina.

Otras interacciones medicamentosas.

Se han hecho estudios formales de interacción medicamentosa con sertralina. La administración conjunta de sertralina 200 mg al día con diazepam o tolbutamida dio lugar a cambios pequeños, estadísticamente significativos, en algunos parámetros farmacocinéticos. La administración conjunta con cimetidina ocasionó una disminución sustancial en la depuración de la sertralina. Se desconoce el significado clínico de estos cambios. La sertralina no tuvo efecto sobre la capacidad beta bloqueadora del atenolol. No se observó interacción de sertralina 200 mg al día con glibenclamida o digoxina.

Terapia electroconvulsiva.

No se han hecho estudios clínicos que establezcan los riesgos o beneficios del uso combinado de Terapia electroconvulsiva y sertralina.

Fármacos metabolizados por el citocromo P450 2D6.

Existe variabilidad entre los antidepresivos en el grado hasta el cual inhiben la actividad de la isoenzima citocromo P450 (CYP) 2D6. La importancia clínica de esto depende del grado de la inhibición y el índice terapéutico del fármaco administrado conjuntamente.

Los sustratos del CYP 2D6 que tienen un índice terapéutico estrecho incluyen antidepresivos tricíclicos (TCAs) y antiarrítmicos de clase 1C como propafenona y flecainida. En estudios formales de interacción, la administración crónica de sertralina 50 mg al día mostró mínima elevación (media 23%–37%) de los niveles plasmáticos del estado estable de la desipramina (un marcador de la actividad de la isoenzima CYP 2D6).

Fármacos metabolizados por otras enzimas CYP (CYP 3A3/4, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 1A2):

CYP 3A3/4.

Los estudios de interacción in vivo han demostrado que la administración crónica de sertralina 200 mg al día no inhibe la 6-β hidroxilación del cortisol endógeno mediada por el CYP 3A3/4 o el metabolismo de la carbamazepina o la terfenadina. Además, la administración crónica de sertralina 50 mg al día no inhibe el metabolismo del alprazolam mediado por el CYP 3A3/4. Los datos hacen pensar que la sertralina no es un inhibidor clínicamente relevante del CYP 3A3/4.

CYP 2C9.

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La aparente ausencia de efectos clínicamente significativos de la administración crónica de sertralina 200 mg al día sobre las concentraciones plasmáticas de tolbutamida, fenitoína y warfarina sugiere que la sertralina no es un inhibidor clínicamente relevante del CYP 2C9 (véanse las secciones secundarias: Otras interacciones medicamentosas, Fenitoína, y Warfarina).

#### CYP 2C19.

La aparente ausencia de efectos clínicamente significativos efectos de la administración crónica de sertralina 200 mg al día sobre las concentraciones plasmáticas de diazepam sugiere que la sertralina no es un inhibidor clínicamente relevante del CYP 2C19 (véase la sección secundaria Otras interacciones medicamentosas).

#### CYP 1A2

Estudios in vitro indican que la sertralina tiene poco o ningún potencial inhibidor del CYP 1A2.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

La sertralina se debe administrar una vez al día, ya sea por la mañana o por la noche. La solución oral de sertralina debe ser diluida antes de usar.

Tratamiento inicial.

Depresión y TOC.

El tratamiento con sertralina debe ser administrado en dosis de 50 mg/día.

Trastorno de pánico, TEPT, y fobia social.

Se debe iniciar la terapia con dosis de 25 mg/día. Después de una semana, se puede aumentar dosis hasta 50 mg una vez al día. Se ha demostrado que este régimen de dosificación reduce la frecuencia de efectos secundarios que surgen al comienzo del tratamiento y que son característicos del trastorno de pánico.

Ajustes incrementales.

Depresión, TOC, trastorno de pánico y TEPT.

Los pacientes que no responden a una dosis de 50 mg se pueden beneficiar de incrementos de la dosis. Se deben hacer cambios de dosis a intervalos de por lo menos una semana,

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





hasta un máximo de 200 mg/día. Los cambios de la dosis no deben ser más frecuentes de una vez a la semana dada la vida media de eliminación de 24 horas de la sertralina.

El comienzo del efecto terapéutico se ve a los 7 días. Sin embargo, suelen necesitarse periodos más largos para demostrar respuesta terapéutica, sobre todo en el TOC.

#### Mantenimiento.

La dosificación durante terapia a largo plazo se debe mantener en el mínimo nivel de eficacia, y los ajustes posteriores se hacen dependiendo de la respuesta terapéutica.

#### Uso en niños.

La seguridad y eficacia de la sertralina ha sido establecida en niños con TOC con edades de 6 a 17 años. La administración de sertralina a niños con TOC (edades de 13 a 17 años) debe comenzarse con 50 mg/día. La terapia en los niños con TOC (edades de 6 a 12 años) debe comenzarse con 25 mg/día, aumentando a 50 mg/día después de una semana. Las dosis siguientes se pueden ajustar en caso de ausencia de respuesta en incrementos de 50 mg/día, hasta 200 mg/día, según necesidad. En un estudio clínico en pacientes de 6 a 17 años de edad con depresión o TOC, la sertralina pareció tener un perfil farmacocinético similar al que se encuentra en los adultos. No obstante, los pesos corporales generalmente más bajos de los niños comparados con los adultos deben ser tenidos en cuenta cuando se sube la dosis de 50 mg.

#### Ajuste incremental en niños y adolescentes.

La sertralina tiene una vida media de eliminación de aproximadamente un día; los cambios de dosis no se deben hacer a intervalos menores de una vez a la semana.

#### Uso en los ancianos.

En los ancianos se puede usar el mismo intervalo de dosificación que en los pacientes más jóvenes. Más de 700 pacientes ancianos (>65 años) han participado en estudios clínicos en los cuales se demostró la eficacia de la sertralina en esta población. El patrón y la incidencia de las reacciones adversas en los ancianos fueron similares a lo observado en pacientes más jóvenes.

#### Uso en pacientes con insuficiencia hepática.

El uso de la sertralina en pacientes con enfermedad hepática debe ser abordado con precaución. En pacientes que tienen deterioro de la función hepática se deben usar dosis más bajas o menos frecuentes.

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Uso en pacientes con insuficiencia renal.

La sertralina se metaboliza ampliamente. La excreción de medicamento no modificado en la orina es una vía menor de eliminación. Como es de esperar de la baja excreción renal de la sertralina, la dosificación no tiene que ser ajustada con base en el grado de deterioro de la función renal.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto para el Paciente versión No. LL-PLD\_Col\_CDSv23.0\_09Jul2019\_v1 allegado mediante radicado No. 20201243749
- Información para Prescribir versión LLD\_Col\_CDSv23.0\_09Jul2019\_v1 allegado mediante radicado No. 20201243749

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

- **Evaluación farmacológica nueva forma farmacéutica.**
- **Inserto para el Paciente versión No. LL-PLD\_Col\_CDSv23.0\_09Jul2019\_v1 allegado mediante radicado No. 20201243749.**
- **Información para Prescribir versión LLD\_Col\_CDSv23.0\_09Jul2019\_v1 allegado mediante radicado No. 20201243749.**

**Composición:**

**Cada mL contiene 20 mg de Sertralina**

**Forma farmacéutica: Solución oral**

**Indicaciones:**

- **Tratamiento de la depresión mayor para mayores de 18 años.**
- **Tratamiento de los síntomas de la depresión, incluida la depresión acompañada**

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- de síntomas de ansiedad, mayores de 18 años.
- Tratamiento de trastorno obsesivo-compulsivo (TOC) en adultos y niños (mayores de 6 años).
- Tratamiento del trastorno de pánico, con o sin agorafobia.
- Tratamiento del trastorno de estrés postraumático (TEPT).
- Tratamiento de la fobia social (desorden de ansiedad social).
- Luego de obtenida una respuesta satisfactoria, la terapia continuada con Sertralina
- logra prevenir la recaída del episodio inicial.

#### Contraindicaciones:

- La sertralina está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad conocida a la sertralina o a cualquiera de los excipientes.
- El uso concomitante en pacientes que toman inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAOs) está contraindicado.
- El uso concomitante en pacientes que toman pimozida está contraindicado
- Insuficiencia hepática grave.

El uso de la solución oral de sertralina está contraindicado con el uso concomitante de disulfiram debido al contenido de alcohol de la solución oral.

#### Precauciones y advertencias:

#### Síndrome Serotoninérgico.

Se ha reportado el desarrollo de síndromes que potencialmente amenazan la vida como Síndrome Serotoninérgico (SS) o Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM) con inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRSs), incluyendo el tratamiento con sertralina. El riesgo de SS o SNM con ISRSs se incrementa con el uso concomitante de fármacos serotoninérgicos (incluyendo anfetaminas, triptanos y fentanilo y sus análogos, tramadol, dextrometorfano, tapentadol, meperidina, metadona, pentazocina), con fármacos que afectan el metabolismo de serotonina (incluyendo IMAOs), antipsicóticos y otros antagonistas de la dopamina. Los síntomas de SS pueden incluir: Cambios en el estado mental (Por ejemplo, agitación, alucinaciones, coma), inestabilidad autonómica (por ejemplo, taquicardia, presión sanguínea lábil, hipertermia), aberraciones neuromusculares (Por ejemplo, hiperreflexia, incoordinación) y/o síntomas gastrointestinales (Por ejemplo, náusea, vómito, diarrea). Algunos signos de SS, incluyen hipertermia, rigidez muscular, inestabilidad autonómica con posible fluctuación rápida de los signos vitales y cambios del estado mental parecidos al SNM.

Se debe monitorear la aparición de signos y síntomas de SS y SMN en los pacientes.

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



### **Inhibidores de la monoamino oxidasa.**

Se ha informado de casos de reacciones serias, en ocasiones mortales, en pacientes que reciben sertralina en combinación con un inhibidor de la monoamino oxidasa (IMAO), incluido el IMAO selectivo, selegilina, y el IMAO reversible, moclobemida, y medicamento IMAO ejemplo linezolid (un antibiótico reversible no-selectivo de monoamino oxidasa) y azul de metileno. Algunos casos presentaron rasgos parecidos al SS, cuyos síntomas incluyen: hipertermia, rigidez, mioclonia, inestabilidad autonómica con posibles fluctuaciones rápidas de los signos vitales, cambios del estado de conciencia que incluyen confusión, irritabilidad y agitación extrema que avanza hasta el delirio y el coma. En consecuencia, no se debe usar la sertralina en combinación con un IMAO o dentro de los 14 días siguientes a la suspensión del tratamiento con un IMAO. De manera similar, al menos deben pasar 14 días después de suspender el tratamiento con sertralina antes de comenzar un IMAO.

### **Otros fármacos serotoninérgicos.**

La administración conjunta de sertralina con otros fármacos que refuerzan los efectos de la neurotransmisión serotoninérgica, como anfetaminas, triptófano, fenfluramina agonistas de la 5-HT, o la planta medicinal de San Juan (*Hypericum perforatum*) debe hacerse con precaución y evitarla en la medida de lo posible a causa del potencial de interacción farmacodinámica.

### **Prolongación del QTc/Torsade de Pointes (TdP).**

Se han informado casos de Prolongación del QTc y TdP durante el uso postcomercialización de sertralina. La mayoría de los casos informados ocurrió en pacientes con otros factores de riesgo para Prolongación del QTc/TdP. Por lo tanto, sertralina debe emplearse con precaución en pacientes con factores de riesgo para prolongación del QTc

### **Cambio entre inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina, antidepresivos o anti-obsesivos.**

La experiencia controlada concerniente al momento óptimo para cambiar de ISRS, antidepresivos o anti obsesivos a sertralina es limitada. Se debe ejercer un juicio clínico cuidadoso y prudente cuando se hace el cambio, en especial de agentes de larga acción como la fluoxetina. Aún no se ha establecido la duración del periodo de lavado para cambiar de un ISRS a otro.

### **Activación de manía / hipomanía.**

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Durante las pruebas previas al mercadeo, se presentaron hipomanía o manía en aproximadamente 0,4% de los pacientes tratados con sertralina. La activación de la manía/hipomanía también ha sido informada en una reducida proporción de pacientes con trastorno afectivo mayor tratados con otros fármacos antidepresivos y antiobsesivos en el mercado.

#### **Convulsiones.**

Las convulsiones suponen un riesgo potencial con los fármacos antidepresivos y antiobsesivos.

Se informó de convulsiones en aproximadamente 0,08% de los pacientes tratados con sertralina en el programa de desarrollo para la depresión. No se informaron convulsiones en pacientes tratados con sertralina en el programa de desarrollo para pánico. Durante el programa de desarrollo para TOC, cuatro de aproximadamente 1800 pacientes expuestos a la sertralina experimentaron convulsiones (aproximadamente 0,2%). Tres de estos pacientes eran adolescentes, dos con antecedentes personales de trastorno convulsivo y uno con antecedentes familiares de trastorno convulsivo, ninguno de los cuales estaba recibiendo medicación anticonvulsivante. En todos estos casos la relación con la terapia con sertralina fue incierta. Dado que la sertralina no ha sido evaluada en pacientes con trastorno convulsivo, debe evitarse su uso en pacientes con epilepsia inestable; los pacientes con epilepsia controladas deben ser vigilados estrechamente. Se debe suspender la sertralina en cualquier paciente que presenta convulsiones.

#### **Suicidio, pensamientos suicidas o empeoramiento clínico.**

Todos los pacientes tratados con sertralina, en particular aquellos de alto riesgo, deben monitorearse apropiadamente y ponerse bajo estrecha observación en caso de un empeoramiento clínico y posibilidad de suicidio. Debe alentarse a los pacientes, sus familias y cuidadores a mantenerse alerta a la necesidad de vigilar para detectar cualquier empeoramiento clínico, comportamientos o pensamientos suicidas, o cambios atípicos en el comportamiento, en particular al inicio de la terapia o durante cualquier cambio de la dosis o el régimen de dosificación. Debe considerarse el riesgo de un intento de suicidio, especialmente en pacientes deprimidos, y debe administrarse al paciente la cantidad más pequeña del medicamento, para reducir el riesgo de una sobredosis, en armonía con las buenas prácticas de gestión de pacientes.

El suicidio es un riesgo conocido de la depresión y ciertos otros trastornos psiquiátricos, y estos trastornos en sí son un indicador muy fuerte del suicidio. Los análisis combinados de ensayos a corto plazo controlados por placebo sobre medicamentos antidepresivos (inhibidores selectivos para la reabsorción de

Acta No. 05 de 2021 SEM

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



serotonina ISRS y otros) demostraron que estos medicamentos aumentan el riesgo de suicidio en niños, adolescentes y adultos jóvenes (18 a 24 años) con depresión grave y otros trastornos psiquiátricos. Los estudios a corto plazo no evidenciaron un aumento del riesgo de suicidio con antidepresivos en comparación con el placebo en adultos mayores de 24 años de edad; hubo una reducción en el riesgo de suicidio con antidepresivos en comparación con el placebo en adultos de 65 y mayores.

#### **Disfunción sexual:**

Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) pueden causar síntomas de disfunción sexual. Hay reportes de disfunción sexual de larga duración en donde los síntomas continuaron después de la discontinuación de los ISRS.

#### **Sangrado anormal/hemorragia.**

Se han comunicado casos de anormalidades de sangrado con ISRS, desde equimosis y púrpura hasta hemorragia potencialmente mortal. Se recomienda precaución en pacientes que tomaban ISRS, especialmente en el uso concomitante con fármacos que puedan afectar la función plaquetaria (ej. Antipsicóticos atípicos y fenotiazinas, la mayoría de antidepresivos tricíclicos, la aspirina y antiinflamatorios no esteroideos (AINES)), así como en pacientes con antecedentes de trastornos hemorrágicos.  
**Hiponatremia.**

La hiponatremia puede ocurrir como resultado del tratamiento con ISRS o con inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) entre ellos la sertralina. En muchos casos, hiponatremia parece ser el resultado de un síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH). Casos de niveles de sodio en suero inferior a 110 mmol / L han sido reportados. Pacientes de edad avanzada pueden estar en mayor riesgo de desarrollar hiponatremia con los ISRS e IRSN. También los pacientes que toman diuréticos o que de otra manera tengan disminución del volumen de distribución pueden tener un riesgo mayor. La discontinuación de la sertralina debe ser considerada en pacientes con hiponatremia sintomática y adecuada intervención médica debe ser instituida. Los signos y síntomas de hiponatremia incluyen dolor de cabeza, dificultad para concentrarse, la memoria deterioro, confusión, debilidad y la inestabilidad que puede dar lugar a caídas. Signos y síntomas más severos o agudos incluyen alucinaciones, síncope, convulsiones, coma, paro respiratorio y la muerte.

A causa de la bien establecida comorbilidad entre TOC y depresión, trastorno de pánico y depresión, TEPT y depresión, y fobia social y depresión, las mismas precauciones observadas al tratar pacientes con depresión se deben observar al tratar pacientes con TOC, trastorno de pánico, TEPT o fobia social.

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



### **Fracturas óseas.**

Los estudios epidemiológicos muestran un aumento del riesgo de fracturas óseas en pacientes que reciben inhibidores de recaptación de serotonina (IRS) incluida sertralina. No se ha comprendido en su totalidad el mecanismo que conlleva a este riesgo.

### **Uso con insuficiencia hepática.**

La sertralina se metaboliza extensamente en el hígado. Un estudio de farmacocinética con múltiples dosis en sujetos con cirrosis leve y estable demostró una prolongación de la vida media de eliminación y ABC y C<sub>máx</sub> aproximadamente tres veces mayores en comparación con los sujetos normales. No hubo diferencias significativas en la unión a las proteínas plasmáticas entre los dos grupos. El uso de sertralina en pacientes con enfermedad hepática debe ser abordado con precaución. En pacientes con deterioro de la función hepática se deben usar dosis más bajas o menos frecuentes.

### **Uso con insuficiencia renal.**

La sertralina se metaboliza extensamente. La excreción de fármaco no modificado en la orina es una vía menor de eliminación. En estudios de pacientes que tienen deterioro leve a moderado de la función renal (depuración de creatinina 30 -60 mL/min.) o deterioro moderado a grave de la función renal (depuración de creatinina 10- 29 mL/min.), los parámetros farmacocinéticos de dosis múltiples (ABCo-24 ó C<sub>máx</sub>.) no presentaron diferencias significativas comparados con los controles. Las vidas medias fueron similares y no hubo diferencias en el grado de unión a las proteínas plasmáticas en todos los grupos estudiados. Este estudio indica que, como es de esperarse de la baja excreción renal de la sertralina, la dosificación de este agente no tiene que ser ajustada con base en el grado de deterioro de la función renal. La solución oral (sin diluir) contiene 12% de alcohol.

### **Diabetes / Pérdida de control glicémico.**

Nuevos casos de comienzos de diabetes mellitus han sido reportados en pacientes tratados con ISRS incluyendo Sertralina. La pérdida de control de la glicemia que incluye tanto la hiperglicemia y la hipoglicemia también ha sido reportada en pacientes con y sin diabetes pre-existente. Los pacientes por lo tanto deben ser monitorizados para detectar signos y síntomas de las fluctuaciones de la glucosa. Los pacientes diabéticos en particular deben tener su control de glicemia cuidadosamente monitoreado ya que pueden requerirse ajustes en las dosis de insulina y / o de los hipoglicemiantes orales.

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



### **Pruebas de Laboratorio.**

**Falsos Positivos en inmunoensayos de rastreo de benzodiazepinas en orina han sido reportados en pacientes que toman sertralina. Esto se debe a la falta de especificidad de los test de rastreo. Después de varios días de presentarse la discontinuación de la terapia con sertralina se esperan falsos positivos. Como prueba confirmatoria para distinguir la sertralina de benzodiazepinas se requiere del análisis por Cromatografía de gases/ Espectrometría de masas.**

### **Glaucoma de Ángulo Cerrado.**

**Los ISRS, incluida sertralina, pueden tener efectos sobre el tamaño de la pupila produciendo midriasis. Dicho efecto midriático puede estrechar el ángulo ocular conllevando a aumento de la presión intraocular y glaucoma de ángulo estrecho, especialmente en pacientes predispuestos. Por tanto, la sertralina deberá utilizarse con precaución en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho o antecedentes de glaucoma.**

### **Uso en Niños y Adolescentes.**

**Existe únicamente evidencia clínica limitada en relación con los datos de seguridad a largo plazo en niños y adolescentes, incluidos los efectos sobre el crecimiento, la maduración sexual y los desarrollos cognitivo y del comportamiento. Los médicos deben monitorear a los pacientes pediátricos en tratamiento a largo plazo para detectar anomalías en el crecimiento y el desarrollo.**

### **Reacciones adversas:**

**El perfil de efectos secundarios observado con más frecuencia en estudios doble ciego, controlados con placebo en pacientes con TOC, trastorno de pánico, TEPT y fobia social fue similar al observado en estudios clínicos en pacientes con depresión.**

**RAM ordenadas por SOC y categorías de frecuencias del CIOMS enumeradas en orden decreciente de gravedad médica o importancia clínica dentro de cada categoría de frecuencia y SOC.**

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





Clasificación por Órganos y Sistemas	Muy Común (≥1/10)	Común (≥1/100 a <1/10)	Poco Común (≥1/1000 a <1/100)	Raro (≥1/10.000 a <1/1000)	Frecuencia desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles)
Trastornos de la sangre y el sistema linfático				Trombocitopenia <sup>§</sup> , leucopenia <sup>§</sup> , prueba anormal de la función de plaquetas <sup>§</sup>	
Trastornos del sistema inmunitario			Hipersensibilidad <sup>†</sup>	Reacción anafilactoide <sup>§</sup>	
Trastornos endocrinos				Secreción inadecuada de la hormona antiurética <sup>§</sup> , hiperprolactinemia <sup>§</sup> , hipotiroidismo <sup>†</sup>	
Trastornos metabólicos y alimentarios		Disminución del apetito, aumento del apetito <sup>†</sup>		Diabetes mellitus <sup>§</sup> , hiponatremia <sup>§</sup> , hipoglicemia <sup>§</sup> , hiperglicemia <sup>§</sup>	
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	Síntomas depresivos <sup>†</sup> , ansiedad <sup>†</sup> , agitación <sup>†</sup> , bruxismo <sup>†</sup> , pesadillas <sup>†</sup> , disminución de la libido <sup>†</sup>	Alucinaciones <sup>†</sup> , agresión <sup>†</sup> , estado de confusión <sup>†</sup> , estado de ánimo eufórico	Trastorno psicótico <sup>†</sup>	
Trastornos del sistema nervioso	Mareos, dolor de cabeza <sup>†</sup>	Hipertonía <sup>†</sup> , temblores, somnolencia, parestesia <sup>†</sup>	Síncope <sup>†</sup> , trastorno extrapiramidal <sup>†</sup> , contracciones involuntarias de los músculos <sup>†</sup> , hipoestesia <sup>†</sup> , hiperkinesia <sup>†</sup> , migraña <sup>†</sup>	Síndrome serotoninérgico <sup>§</sup> , coma <sup>†</sup> , convulsiones <sup>§</sup> , distonía <sup>§</sup> , acatisia <sup>†</sup>	
Trastornos oculares		Deterioro visual <sup>†</sup>	Midriasis <sup>†</sup> , edema periorbital <sup>†</sup>		
Trastornos del oído y el laberinto		Tinnitus <sup>†</sup>			

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos cardíacos		Palpitaciones <sup>*</sup>	Taquicardia <sup>*</sup>	Torsade de Pointes <sup>§</sup> (ver secciones 4.4, 4.5 y 5.1), prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma <sup>*</sup> (ver secciones 4.4, 4.5 y 5.1), aumento del colesterol en la sangre <sup>§</sup>	
Trastornos vasculares		Sofocos	Hemorragia <sup>*</sup> , hipertensión <sup>*</sup>	Vasocostricción cerebral <sup>§</sup> (incluidos síndromes de vasocostricción cerebral reversible y de Call-Fleming)	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Bostezos <sup>*</sup>	Broncoespasmo <sup>*</sup> , epistaxis <sup>*</sup>		
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, náuseas	Vómitos <sup>*</sup> , estreñimiento <sup>*</sup> , dolor abdominal <sup>*</sup> , sequedad bucal, dispepsia	Hemorragia gastrointestinal <sup>*</sup>	Pancreatitis <sup>§</sup>	
Trastornos hepatobiliares			Aumento de la alanina aminotransferasa <sup>*</sup> , aumento de la aspartato aminotransferasa <sup>*</sup>	Lesión hepática <sup>§</sup>	
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo		Erupción <sup>*</sup> , hiperhidrosis	Urticaria <sup>*</sup> , púrpura <sup>*</sup> , prurito <sup>*</sup> , alopecia <sup>*</sup>	Necrólisis epidérmica tóxica <sup>§</sup> , síndrome de Stevens-Johnson <sup>§</sup> , angioedema <sup>§</sup> , erupción exfoliativa <sup>§</sup> , reacción de fotosensibilidad cutánea <sup>§</sup>	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Artralgia <sup>*</sup>	Espasmos musculares <sup>*</sup>	Rabdomiólisis <sup>§</sup> trismo <sup>§</sup>	
Trastornos renales y urinarios			Retención urinaria <sup>*</sup> , hematuria <sup>*</sup> , incontinencia urinaria <sup>*</sup>	Enuresis <sup>§</sup>	
Trastornos del sistema		Trastorno de eyaculación.		Priapismo <sup>*</sup> , galactorrea <sup>*</sup>	

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



reproductivo y mamaros		disfunción sexual, (ver sección 4.4 menstruación irregular		ginecomastia	
Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración		Dolor de pecho, malestar general, pirexia, astenia, fatiga	Trastornos de la marcha, edema periférico	Edema facial, síndrome de abstinencia a medicamentos §	
Pruebas complementarias		Aumento de peso	Disminución de peso	Prueba de laboratorio anormal	
Lesiones, intoxicación y complicaciones procedimentales				Fractura	

\*RAM identificadas después de la comercialización.

§=Frecuencia de RAM representada mediante el límite superior estimado del intervalo de confianza del 95% calculado mediante "La Regla de 3".

RAM=reacción adversa al medicamento; SOC=Clasificación por Órganos y Sistemas; CIOMS=Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas.

## Interacciones:

### Inhibidores de la monoamino oxidasa.

Véanse las secciones **Contraindicaciones**, y **Advertencias especiales y precauciones para el uso**.

### Pimozida

En un estudio de dosis única de pimozida (2 mg) se demostró un aumento de los niveles de este agente con la administración conjunta con sertralina. Estos niveles aumentados no se asociaron con cambios en el electrocardiograma (EKG). Aunque el mecanismo de esta interacción es desconocido, debido al estrecho índice terapéutico del pimozida, está contraindicada la administración concomitante de sertralina y pimozida.

### Medicamentos que prolongan el intervalo QTc.

El riesgo de prolongación del QTc y/o arritmia ventricular (por ejemplo, TdP) aumenta con el uso concomitante de otros medicamentos que prolongan el intervalo QTc (por ejemplo, algunos antipsicóticos y antibióticos)

### Depresores del SNC y alcohol.

La administración conjunta de sertralina 200 mg al día no potenció los efectos de alcohol, carbamazepina, haloperidol o fenitoína sobre el desempeño cognoscitivo y psicomotor en sujetos sanos; no obstante, no se recomienda el uso concomitante de sertralina y alcohol.

### Litio.

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En estudios controlados con placebo en voluntarios normales, la administración conjunta de sertralina con litio no alteró en grado significativo la farmacocinética del litio, pero sí dio lugar a un aumento del temblor con respecto al placebo, lo cual indica una posible interacción farmacodinámica. Cuando se administra conjuntamente la sertralina con medicaciones, como el litio, que pueden actuar a través de mecanismos serotoninérgicos, los pacientes deben ser vigilados estrechamente.

#### Fenitoína.

En un estudio controlado con placebo en voluntarios normales se sugirió que la administración crónica de sertralina 200 mg/día no produce inhibición clínicamente importante del metabolismo de la fenitoína. No obstante, se recomienda vigilar las concentraciones plasmáticas de la fenitoína después de iniciar la terapia con sertralina, haciendo los ajustes del caso a la dosis de fenitoína. Además, la administración conjunta de fenitoína puede causar una reducción de los niveles plasmáticos de sertralina.

#### Sumatriptán.

Se han producido unos pocos informes posteriores al mercadeo que describen pacientes con debilidad, hiperreflexia, incoordinación, confusión, ansiedad y agitación luego del uso de sertralina y sumatriptán. Si se justifica clínicamente el tratamiento concomitante de sertralina y sumatriptán, se aconseja someter al paciente a cuidadosa observación.

#### Otros fármacos serotoninérgicos.

Véase Advertencias especiales y precauciones para el uso:

Síndrome Serotoninérgico, Inhibidores de la monoamino oxidasa y Otros Medicamentos Serotoninérgicos.

#### Fármacos unidos a las proteínas.

Dado que la sertralina se liga a las proteínas plasmáticas, se debe tener en cuenta el potencial que tiene de interactuar con otros fármacos que se unen a las proteínas plasmáticas. Sin embargo, en tres estudios formales de interacción con diazepam, tolbutamida y warfarina, respectivamente, no se demostró que la sertralina tuviese efectos significativos sobre la unión del sustrato a las proteínas (véanse las secciones secundarias Warfarina y Otras interacciones medicamentosas).

#### Warfarina.

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La administración conjunta de sertralina 200 mg al día con warfarina dio lugar a un aumento pequeño, pero estadísticamente significativo en el tiempo de protrombina, cuyo significado clínico se desconoce. Según esto, se debe vigilar estrechamente el tiempo de protrombina cuando se inicia o detiene la terapia con sertralina.

#### Otras interacciones medicamentosas.

Se han hecho estudios formales de interacción medicamentosa con sertralina. La administración conjunta de sertralina 200 mg al día con diazepam o tolbutamida dio lugar a cambios pequeños, estadísticamente significativos, en algunos parámetros farmacocinéticos. La administración conjunta con cimetidina ocasionó una disminución sustancial en la depuración de la sertralina. Se desconoce el significado clínico de estos cambios. La sertralina no tuvo efecto sobre la capacidad beta bloqueadora del atenolol. No se observó interacción de sertralina 200 mg al día con glibenclamida o digoxina.

#### Terapia electroconvulsiva.

No se han hecho estudios clínicos que establezcan los riesgos o beneficios del uso combinado de Terapia electroconvulsiva y sertralina.

#### Fármacos metabolizados por el citocromo P450 2D6.

Existe variabilidad entre los antidepresivos en el grado hasta el cual inhiben la actividad de la isoenzima citocromo P450 (CYP) 2D6. La importancia clínica de esto depende del grado de la inhibición y el índice terapéutico del fármaco administrado conjuntamente.

Los sustratos del CYP 2D6 que tienen un índice terapéutico estrecho incluyen antidepresivos tricíclicos (TCAs) y antiarrítmicos de clase 1C como propafenona y flecainida. En estudios formales de interacción, la administración crónica de sertralina 50 mg al día mostró mínima elevación (media 23%–37%) de los niveles plasmáticos del estado estable de la desipramina (un marcador de la actividad de la isoenzima CYP 2D6).

#### Fármacos metabolizados por otras enzimas CYP (CYP 3A3/4, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 1A2):

##### CYP 3A3/4.

Los estudios de interacción in vivo han demostrado que la administración crónica de sertralina 200 mg al día no inhibe la 6-β hidroxilación del cortisol endógeno mediada por el CYP 3A3/4 o el metabolismo de la carbamazepina o la terfenadina. Además, la administración crónica de sertralina 50 mg al día no inhibe el metabolismo del



alprazolam mediado por el CYP 3A3/4. Los datos hacen pensar que la sertralina no es un inhibidor clínicamente relevante del CYP 3A3/4.

#### **CYP 2C9.**

La aparente ausencia de efectos clínicamente significativos de la administración crónica de sertralina 200 mg al día sobre las concentraciones plasmáticas de tolbutamida, fenitoína y warfarina sugiere que la sertralina no es un inhibidor clínicamente relevante del CYP 2C9 (véanse las secciones secundarias: Otras interacciones medicamentosas, Fenitoína, y Warfarina).

#### **CYP 2C19.**

La aparente ausencia de efectos clínicamente significativos efectos de la administración crónica de sertralina 200 mg al día sobre las concentraciones plasmáticas de diazepam sugiere que la sertralina no es un inhibidor clínicamente relevante del CYP 2C19 (véase la sección secundaria Otras interacciones medicamentosas).

#### **CYP 1A2**

Estudios in vitro indican que la sertralina tiene poco o ningún potencial inhibidor del CYP 1A2.

**Vía de administración: Oral**

**Dosificación y Grupo etario:**

La sertralina se debe administrar una vez al día, ya sea por la mañana o por la noche. La solución oral de sertralina debe ser diluida antes de usar.

**Tratamiento inicial.**

**Depresión y TOC.**

El tratamiento con sertralina debe ser administrado en dosis de 50 mg/día.

**Trastorno de pánico, TEPT, y fobia social.**

Se debe iniciar la terapia con dosis de 25 mg/día. Después de una semana, se puede aumentar dosis hasta 50 mg una vez al día. Se ha demostrado que este régimen de dosificación reduce la frecuencia de efectos secundarios que surgen al comienzo del tratamiento y que son característicos del trastorno de pánico.

**Ajustes incrementales.**

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



## **Depresión, TOC, trastorno de pánico y TEPT.**

Los pacientes que no responden a una dosis de 50 mg se pueden beneficiar de incrementos de la dosis. Se deben hacer cambios de dosis a intervalos de por lo menos una semana, hasta un máximo de 200 mg/día. Los cambios de la dosis no deben ser más frecuentes de una vez a la semana dada la vida media de eliminación de 24 horas de la sertralina.

El comienzo del efecto terapéutico se ve a los 7 días. Sin embargo, suelen necesitarse periodos más largos para demostrar respuesta terapéutica, sobre todo en el TOC.

### **Mantenimiento.**

La dosificación durante terapia a largo plazo se debe mantener en el mínimo nivel de eficacia, y los ajustes posteriores se hacen dependiendo de la respuesta terapéutica.

### **Uso en niños.**

La seguridad y eficacia de la sertralina ha sido establecida en niños con TOC con edades de 6 a 17 años. La administración de sertralina a niños con TOC (edades de 13 a 17 años) debe comenzarse con 50 mg/día. La terapia en los niños con TOC (edades de 6 a 12 años) debe comenzarse con 25 mg/día, aumentando a 50 mg/día después de una semana. Las dosis siguientes se pueden ajustar en caso de ausencia de respuesta en incrementos de 50 mg/día, hasta 200 mg/día, según necesidad. En un estudio clínico en pacientes de 6 a 17 años de edad con depresión o TOC, la sertralina pareció tener un perfil farmacocinético similar al que se encuentra en los adultos. No obstante, los pesos corporales generalmente más bajos de los niños comparados con los adultos deben ser tenidos en cuenta cuando se sube la dosis de 50 mg.

### **Ajuste incremental en niños y adolescentes.**

La sertralina tiene una vida media de eliminación de aproximadamente un día; los cambios de dosis no se deben hacer a intervalos menores de una vez a la semana.

### **Uso en los ancianos.**

En los ancianos se puede usar el mismo intervalo de dosificación que en los pacientes más jóvenes. Más de 700 pacientes ancianos (>65 años) han participado en estudios clínicos en los cuales se demostró la eficacia de la sertralina en esta población. El patrón y la incidencia de las reacciones adversas en los ancianos fueron similares a lo observado en pacientes más jóvenes.

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



### Uso en pacientes con insuficiencia hepática.

El uso de la sertralina en pacientes con enfermedad hepática debe ser abordado con precaución. En pacientes que tienen deterioro de la función hepática se deben usar dosis más bajas o menos frecuentes.

### Uso en pacientes con insuficiencia renal.

La sertralina se metaboliza ampliamente. La excreción de medicamento no modificado en la orina es una vía menor de eliminación. Como es de esperar de la baja excreción renal de la sertralina, la dosificación no tiene que ser ajustada con base en el grado de deterioro de la función renal.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 19.10.0.0.N10

En cuanto a la solicitud de declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002 la Sala no recomienda la protección de datos para la forma farmacéutica solicitada teniendo en cuenta el parágrafo del artículo primero del 2085 de 2002.

## 3.1.6 Evaluación farmacológica de nueva concentración

### 3.1.6.1 REVLIMID

Expediente : 20172294  
Radicado : 20191218848 / 20201220892 / 20201245193  
Fecha : 18/12/2020  
Interesado : Tecnofarma Colombia S.A.S

Composición: Cada cápsula dura contiene 20 mg de Lenalidomida.

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Indicaciones:

Síndromes mielodisplásicos

Síndrome mielodisplásico (SMD) de riesgo bajo a intermedio y con delección 5q.

Mieloma Múltiple

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





En mieloma múltiple (MM) en combinación con dexametasona.

#### Limitaciones de uso

REVLIMID no está indicado y no está recomendado para el tratamiento de pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC) por fuera de los estudios clínicos controlados.

#### Contraindicaciones:

##### Embarazo

REVLIMID puede provocar daños al feto si se administra a una mujer embarazada. Se observaron anomalías en las extremidades de las crías de monas que recibieron lenalidomida durante la organogénesis. Este efecto se observó en todas las dosis analizadas. Debido a los resultados de este estudio del desarrollo en monos y la semejanza estructural de lenalidomida con talidomida, un teratógeno humano conocido, lenalidomida está contraindicado en mujeres embarazadas. Si este fármaco se utiliza durante el embarazo o si la paciente queda embarazada durante el tratamiento con esta medicación, el paciente debe ser notificado respecto del riesgo potencial para el feto.

REVLIMID está contraindicado en pacientes que demostraron hipersensibilidad al principio activo, talidomida, pomalidomida o alguno de los excipientes incluidos en el producto.

##### Lactancia

##### Menores de 18 años

#### Precauciones y advertencias:

##### Toxicidad embrionaria y fetal

REVLIMID es un análogo de talidomida y está contraindicado su uso durante el embarazo. Talidomida es un conocido teratógeno humano que provoca defectos congénitos que pueden poner en peligro la vida. Un estudio de desarrollo embriofetal en monos indica que lenalidomida produjo malformaciones en la cría de monas que recibieron el medicamento durante el embarazo, lo cual se asemeja a los defectos congénitos observados en humanos tras la exposición a talidomida durante el embarazo.

REVLIMID sólo está disponible por medio del Programa de Minimización de Riesgo.

#### Pacientes femeninas en edad reproductiva:

Las mujeres en edad reproductiva deben evitar el embarazo por al menos 4 semanas antes de comenzar la terapia con REVLIMID, durante la terapia, durante las interrupciones de la dosis y por 4 semanas luego de completar el tratamiento.

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las pacientes femeninas deben comprometerse a mantener una abstinencia sexual heterosexual o a usar dos métodos anticonceptivos confiables, a partir de 4 semanas antes de iniciar el tratamiento con REVLIMID, durante la terapia, durante las interrupciones de dosis y continuar por 4 semanas luego de la discontinuación de la terapia con REVLIMID.

Se debe obtener una prueba de embarazo negativa antes de iniciar el tratamiento. La prueba de embarazo debe realizarse dentro de las 72 horas previas a la prescripción de la terapia de REVLIMID, y luego en forma mensual en mujeres con ciclos menstruales regulares o cada 2 semanas en mujeres con ciclos menstruales irregulares [Ver Uso en Poblaciones Específicas].

Pacientes masculinos:

Lenalidomida está presente en el semen de pacientes que reciben el fármaco. Por tal motivo, los pacientes masculinos siempre deben usar preservativo de látex o sintético durante cualquier contacto sexual con mujeres en edad reproductiva mientras reciben REVLIMID y por hasta 4 semanas después de discontinuar REVLIMID, incluso si se han sometido a una vasectomía exitosa. Los pacientes masculinos que toman REVLIMID no deben donar esperma [Ver Uso en Poblaciones Específicas].

Donación de sangre:

Los pacientes no deben donar sangre durante el tratamiento con REVLIMID y durante 4 semanas tras la discontinuación del medicamento ya que la sangre podría darse a una paciente embarazada cuyo feto no debe exponerse a REVLIMID.

Riesgo reproductivo y requisitos especiales de prescripción (Programa de Minimización de Riesgo)

Debido al riesgo embrionario y fetal [Ver Uso en Poblaciones Específicas], REVLIMID sólo está disponible por medio de un programa restringido bajo una Estrategia de evaluación y mitigación del riesgo, el Programa de Minimización de Riesgo.

Los componentes requeridos del Programa de Minimización de Riesgo son los siguientes:

- Los médicos deben estar certificados con el programa mediante la inscripción y el cumplimiento de los requerimientos Programa de Minimización de Riesgo.
- Los pacientes deben firmar un acuerdo Paciente-Médico y cumplir con los requerimientos del Programa de Minimización de Riesgo. En particular, las pacientes en edad reproductiva que no están embarazadas deben cumplir con los requerimientos en relación con las pruebas de embarazo y los métodos anticonceptivos y los hombres deben cumplir con los requerimientos de anticoncepción.

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Las farmacias deben estar certificadas con el Programa de Minimización de Riesgo, solo deben entregar REVLIMID a pacientes que están autorizados para recibir este producto y cumplen con los requerimientos del Programa de Minimización de Riesgo

#### Toxicidad hematológica

REVLIMID puede causar neutropenia y trombocitopenia significativas.

Controlar a los pacientes con neutropenia para detectar signos de infección. Indicar a los pacientes que observen si hay sangrado o hematomas, particularmente con el uso de medicamentos concomitantes que pueden aumentar el riesgo de sangrado. Los pacientes que toman REVLIMID deben realizarse recuentos sanguíneos completos de forma periódica según se describe a continuación.

Los pacientes que toman REVLIMID en combinación con dexametasona o como terapia de mantenimiento DE REVLIMID para MM deben realizarse recuentos sanguíneos completos cada 7 días (semanalmente) por los primeros 2 ciclos, en los Días 1 y 15 del Ciclo 3, y cada 28 días (4 semanas) de ahí en adelante. Puede ser necesaria una interrupción y/o reducción de dosis. En estudios clínicos sobre terapia de mantenimiento para MM, se informó neutropenia grado 3 o 4 en hasta el 59% de pacientes tratados con REVLIMID y trombocitopenia grado 3 o 4 en hasta el 38% de los pacientes tratados con REVLIMID.

En pacientes con MM no tratados previamente que son elegibles para trasplante, que toman REVLIMID en combinación con bortezomib y dexametasona, se debe evaluar el recuento sanguíneo completo cada 7 días (semanalmente) durante el primer ciclo, posteriormente antes del comienzo de cada ciclo subsiguiente. Con el uso continuado de REVLIMID en combinación con dexametasona, monitorea mensualmente (cada 4 semanas)

Los pacientes que toman REVLIMID para el síndrome mielodisplásico (SMD) deben realizarse recuentos sanguíneos completos semanalmente durante las primeras 8 semanas y por lo menos mensualmente de ahí en adelante. Los pacientes que toman REVLIMID para mieloma múltiple deben realizarse recuentos sanguíneos completos cada dos semanas durante las primeras 12 semanas y luego mensualmente de ahí en adelante. Se observó toxicidad hematológica grado 3 o 4 en el 80% de los pacientes incluidos en el estudio sobre síndrome mielodisplásico. En el 48% de los pacientes que desarrollaron neutropenia grado 3 o 4, la mediana de tiempo hasta la manifestación fue de 42 días (rango, 14-411 días) y la mediana de tiempo hasta la recuperación documentada fue de 17 días (rango, 2-170 días). En el 54% de los pacientes que desarrollaron trombocitopenia grado 3 o 4, la mediana de tiempo hasta la manifestación fue de 28 días (rango, 8-290 días) y la mediana de tiempo hasta la recuperación documentada fue de 22 días (rango, 5-224 días).

#### Tromboembolia venosa y arterial

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los eventos tromboembólicos venosos [ETV (TVP y TEP)], y eventos tromboembólicos arteriales (TEA, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular) aumentan en pacientes tratados con REVLIMID. Un riesgo significativamente aumentado de trombosis venosa profunda (7,4%) y de embolia pulmonar (3,7%) surgió en pacientes con MM, después de por lo menos una terapia previa, que fueron tratados con REVLIMID y terapia de dexametasona en comparación con pacientes tratados en el grupo con placebo y dexametasona (3,1% y 0,9%) en ensayos clínicos con uso variable de terapias anticoagulantes. En el estudio de mieloma múltiple recientemente diagnosticado (NDMM) en el cual casi todos los pacientes recibieron profilaxis antitrombótica, se informó TVP como reacción adversa seria (3,6%; 2,0% y 1,7%) en las ramas Rd Continuous, Rd18 y MPT, respectivamente. La frecuencia de reacciones adversas serias de EP fue similar entre las ramas Rd Continuous, Rd18 y MPT (3,8%; 2,8% y 3,7%, respectivamente).

El infarto de miocardio (1,7%) y el accidente cerebrovascular ACV (2,3%) aumentan en pacientes con MM después de por lo menos una terapia previa en la que fueron tratados con REVLIMID y dexametasona en comparación con pacientes tratados con placebo y dexametasona (0,6% y 0,9%) en los estudios clínicos. En el estudio NDMM, se informó infarto de miocardio (incluido el agudo) como una reacción adversa seria (2,3%; 0,6% y 1,1%) en las ramas Rd Continuous, Rd18 y MPT, respectivamente. La frecuencia de reacciones adversas serias de ACV fue similar entre las ramas Rd Continuous, Rd18 y MPT (0,8%; 0,6% y 0,6%, respectivamente). Los pacientes con factores de riesgo conocidos, incluyendo trombosis previas, pueden estar en un riesgo mayor y se deben tomar acciones para tratar de minimizar todos los factores modificables (por ejemplo, hiperlipidemias, hipertensión, tabaquismo).

En ensayos clínicos controlados que no utilizaron tromboprofilaxis concomitante, el 21,5% de los eventos trombóticos globales (eventos embólicos y trombóticos de consulta estándar en el Diccionario Médico para Actividades Regulatorias) ocurrió en pacientes con MM refractario y en recaída que fueron tratados con REVLIMID y dexametasona en comparación con 8,3% de trombosis en pacientes tratados con placebo y dexametasona. La mediana de tiempo hasta el primer evento de trombosis fue 2,8 meses. En el estudio NDMM, en el cual casi todos los pacientes recibieron profilaxis antitrombótica, la frecuencia global de eventos trombóticos fue del 17,4% en pacientes en las ramas Rd Continuous y Rd18 combinadas, y del 11,6% en la rama MPT. La mediana del tiempo hasta el primer evento de trombosis fue de 4,3 meses en las ramas Rd Continuous y Rd18 combinadas.

Se recomienda tromboprofilaxis. El régimen de tromboprofilaxis se debe hacer sobre la base de una evaluación de los riesgos subyacentes del paciente. Instruya a los pacientes para que informen de inmediato cualquier signo o síntoma que podría sugerir eventos trombóticos. Los agentes estimuladores de la eritropoyesis (ESA) y los estrógenos podrían,

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



además, aumentar el riesgo de trombosis y su uso se debe basar en una decisión sobre el riesgo-beneficio en pacientes que reciben REVLIMID.

Se recomienda tromboprolifaxis. El régimen de tromboprolifaxis se debe hacer sobre la base de una evaluación de los riesgos subyacentes del paciente. Instruya a los pacientes para que informen de inmediato cualquier signo o síntoma que podría sugerir eventos trombóticos. Los agentes estimuladores de la eritropoyesis (ESA) y los estrógenos podrían, además, aumentar el riesgo de trombosis y su uso se debe basar en una decisión sobre el riesgo-beneficio en pacientes que reciben REVLIMID

#### Aumento de mortalidad en pacientes con LLC

En un ensayo clínico prospectivo aleatorizado (1:1) en el tratamiento de primera línea de pacientes con leucemia linfocítica crónica, el tratamiento con el agente único REVLIMID aumentó el riesgo de muerte en comparación con el agente único clorambucilo. En un análisis intermedio, hubo 34 muertes entre 210 pacientes en la rama de tratamiento con REVLIMID en comparación con 18 muertes entre 211 pacientes en la rama de tratamiento con clorambucilo, y el hazard ratio para la supervivencia global fue de 1,92 [IC del 95%: 1,08 – 3,41], consistente con un aumento del 92% en el riesgo de muerte. El ensayo se suspendió por cuestiones de seguridad en julio de 2013.

Las reacciones adversas cardiovasculares serias, incluidos fibrilación auricular, infarto de miocardio y falla cardíaca, ocurrieron más frecuentemente en la rama de tratamiento de REVLIMID. REVLIMID no está indicado ni tampoco recomendado para LLC fuera de los ensayos clínicos controlados.

#### Segundas neoplasias primarias

En ensayos clínicos en pacientes con MM que recibían REVLIMID, se observó un aumento de segundas neoplasias primarias hematológicas más tumor sólido (SPM, por sus siglas en inglés), particularmente LMA y SMD. El aumento SPM hematológicas, incluyendo de casos de LMA y SMD se produjo en 5,3% de los pacientes con NDMM que recibían REVLIMID en combinación con melfalán oral, en comparación con 1,3% de pacientes que recibían melfalán sin REVLIMID. La frecuencia de casos de LMA y SMD en pacientes con NDMM tratados con REVLIMID en combinación con dexametasona sin melfalán se observó en 0,4% de los casos.

En pacientes que recibieron terapia de mantenimiento con REVLIMID seguida de dosis alta de melfalán intravenoso y auto-HSCT, se produjeron SPM hematológicas en 7,5 % de los casos, en comparación con 3,3 % de pacientes que recibieron placebo. La incidencia de SPM de tumores hematológicos además de tumores sólidos (excluyendo carcinoma de

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



células escamosas y carcinoma de células basales) fue de 14,9 % en comparación con 8,8 % en pacientes que recibieron placebo con un seguimiento promedio de 91,5 meses. La SPM de cáncer de piel no melanoma, incluyendo carcinoma de células escamosas y carcinoma de células basales se produjo en 3,9 % de los pacientes que recibían terapia de mantenimiento con REVLIMID, en comparación con 2,6 % de la rama placebo.

En pacientes con MM recurrente o refractario tratados con REVLIMID/dexametasona, la incidencia de SPM de tumores hematológicos además de tumores sólidos (excluyendo carcinoma de células escamosas y carcinoma de células basales) fue de 2,3 % versus 0,6 % en la rama de dexametasona sola. La SPM de cáncer de piel no melanoma, incluyendo carcinoma de células escamosas y carcinoma de células basales se produjo en 3,1 % de los pacientes que recibían terapia de mantenimiento con REVLIMID/dexametasona, en comparación con 0,6 % de la rama dexametasona sola.

Los pacientes que recibieron terapia con REVLIMID hasta la progresión de la enfermedad no mostraron una mayor incidencia de segundas neoplasias primarias invasivas que los pacientes tratados en las ramas con REVLIMID de duración fija. Seguir de cerca a los pacientes a fin de detectar el desarrollo de segundas neoplasias primarias. Tener en cuenta tanto el posible beneficio de REVLIMID como el riesgo de segundas neoplasias primarias cuando se considera el tratamiento con REVLIMID.

En pacientes con mieloma múltiple recién diagnosticado que recibieron lenalidomida en combinación con bortezomib y dexametasona, la frecuencia de SPM hematológica fue de 0.0% a 0.8% y la frecuencia de SPMs de tumores sólidos fue del 0.4% al 4.5%.

Seguir de cerca a los pacientes a fin de detectar el desarrollo de segundas neoplasias primarias. Tener en cuenta tanto el posible beneficio de REVLIMID como el riesgo de segundas neoplasias primarias cuando se considera el tratamiento con REVLIMID.

Aumento de la mortalidad en pacientes con MM cuando se agrega Pembrolizumab a un análogo de talidomida y dexametasona

En dos ensayos clínicos aleatorizados en pacientes con MM, la adición de pembrolizumab a un análogo de la talidomida más dexametasona, un uso para el que no está indicado el anticuerpo bloqueante PD-1 o PD L1, dio como resultado un aumento de la mortalidad. El tratamiento de pacientes con MM con un anticuerpo bloqueante PD-1 o PD-L1 en combinación con un análogo de talidomida más dexametasona no se recomienda fuera del ensayo clínico controlado.

#### Hepatotoxicidad

Se han presentado casos de insuficiencia hepática, incluyendo casos fatales, en los pacientes tratados con lenalidomida en combinación con dexametasona. En estudios

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



clínicos el 15 % de los pacientes experimentó hepatotoxicidad (con características hepatocelulares, colestáticas y mixtas); 2 % de los pacientes con MM y el 1 % de los pacientes con Mielodisplasia tuvieron eventos serios de hepatotoxicidad. Se desconoce el mecanismo de la hepatotoxicidad inducida por el medicamento. Entre los posibles factores de riesgo destacan las enfermedades virales hepáticas preexistentes, los elevados niveles iniciales de enzimas hepáticas y las medicaciones concomitantes. Se debe realizar un control periódico de las enzimas hepáticas e interrumpir la administración de REVLIMID si se detecta elevación de dichas enzimas. Una vez alcanzados nuevamente los valores iniciales, se puede considerar la reanudación del tratamiento con una dosis más baja.

Lenalidomida se excreta por los riñones. Es importante ajustar la dosis a los pacientes con insuficiencia renal para evitar niveles plasmáticos que pueden aumentar el riesgo de efectos secundarios hematológicos o hepatotoxicidad más elevados. Se recomienda el control de la función hepática, especialmente cuando existe un historial de infección viral hepática o concurrente o cuando la lenalidomida se combina con medicamentos que se sabe están asociados con disfunción hepática.

Reacciones cutáneas severas que incluyen reacciones de hipersensibilidad

Se informaron angioedema y reacciones cutáneas severas, incluso síndrome de Stevens-Johnson necrólisis epidérmica tóxica (TEN) y reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS). DRESS puede presentarse con una reacción cutánea (como erupción cutánea o dermatitis exfoliativa), eosinofilia, fiebre y / o linfadenopatía con complicaciones sistémicas como hepatitis, nefritis, neumonitis, miocarditis y / o pericarditis. Estos eventos pueden ser fatales. Los pacientes con antecedentes de erupción cutánea grado 4 asociada con el tratamiento con talidomida no deben recibir REVLIMID. Debe considerarse la interrupción o suspensión de REVLIMID por erupción cutánea grado 2-3. REVLIMID debe suspenderse en caso de angioedema, erupción cutánea grado 4, erupción cutánea exfoliativa o bullosa o si hay sospechas de síndrome de Stevens-Johnson, TEN o DRESS y no debe reanudarse después de la suspensión debido a estas reacciones.

Síndrome de lisis tumoral

Se informaron instancias fatales de síndrome de lisis tumoral durante el tratamiento con lenalidomida. Los pacientes en riesgo de síndrome de lisis tumoral son aquellos con alta carga tumoral antes del tratamiento. Estos pacientes deben seguirse de cerca y se deben tomar las precauciones debidas.

Reacción de llamarada en el tumor

Se produjo la reacción de llamarada en el tumor durante el uso de lenalidomida en la fase de investigación para tratar la leucemia linfocítica crónica (CCL, Chronic Lymphocytic Leukemia) y linfoma, y se caracteriza por una inflamación de los ganglios linfáticos,

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



febrícula, dolor y erupción cutánea. REVLIMID no está indicado ni tampoco recomendado para LLC fuera de los ensayos clínicos controlados.

#### Alteración de la movilización de células madre

Se informó una disminución de la cantidad de células CD34+ recolectadas después del tratamiento (> 4 ciclos) con REVLIMID. En pacientes que son candidatos al auto-HSCT, la derivación a un centro de trasplantes se debe realizar al principio del tratamiento para optimizar el momento de la recolección de células madre. En pacientes que recibieron más de 4 ciclos de un tratamiento de REVLIMID o para quienes se ha recolectado una cantidad inadecuada de células CD34+ con G-CSF solo, se puede considerar G-CSF con ciclofosfamida o la combinación de G-CSF con un inhibidor CXCR4.

#### Trastornos tiroideos

Se han reportado hipotiroidismo e hipertiroidismo. Medir la función tiroidea antes del inicio del tratamiento con REVLIMID y durante la terapia.

#### Neuropatía periférica: (Ver Reacciones Adversas)

#### Electrofisiología cardíaca

Se ha observado la prolongación del intervalo QTc en el ECG durante el tratamiento con lenalidomida. El tratamiento concomitante con drogas que prolongan el intervalo QT y el tratamiento de pacientes con síndrome de QT largo solo deben realizarse con gran precaución y con un control de ECG regular (consulte "Propiedades / Efectos").

#### Efecto inmunosupresor

Lenalidomida tiene un fuerte efecto inmunosupresor. Por lo tanto, el tratamiento concomitante con otros agentes inmunomoduladores debe realizarse solo con precaución. El efecto de las vacunas puede verse afectado. No deben administrarse vacunas con organismos vivos durante el tratamiento con lenalidomida debido al riesgo de infección.

#### Intolerancia a la lactosa

Las cápsulas de REVLIMID contienen lactosa. Los pacientes con una rara intolerancia hereditaria a la galactosa, deficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

#### Terapia combinada

Para otros medicamentos administrados en combinación con lenalidomida, consulte la información de prescripción correspondiente al producto.

#### Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





La influencia de lenalidomida sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña o moderada. Se han notificado casos de fatiga, mareo, somnolencia, vértigo y visión borrosa relacionados con el uso de lenalidomida. Por lo tanto, se recomienda precaución al conducir o utilizar máquinas

#### Reacciones adversas:

Las siguientes reacciones adversas se describen en detalle en otras secciones de la información de prescripción:

Toxicidad embrionaria y fetal; (Ver Advertencias y Precauciones)

Toxicidad hematológica; (Ver Advertencias y Precauciones)

Tromboembolia venosa y arterial; (Ver Advertencias y Precauciones)

Aumento de la mortalidad en pacientes con LLC; (Ver Advertencias y Precauciones)

Segundas neoplasias primarias; (Ver Advertencias y Precauciones)

Aumento de la mortalidad en pacientes con MM cuando se agrega Pembrolizumab a un análogo de la Talidomida y Dexametasona (ver Advertencias y Precauciones)

Hepatotoxicidad; (Ver Advertencias y Precauciones)

Reacciones cutáneas severas que incluyen hipersensibilidad; (Ver Advertencias y Precauciones)

Síndrome de lisis tumoral; (Ver Advertencias y Precauciones)

Reacciones de llamarada en el tumor; (Ver Advertencias y Precauciones)

Alteración de la movilización de células madre. (Ver Advertencias y Precauciones)

Trastornos tiroideos (Ver Advertencias y Precauciones)

#### Interacciones

##### Digoxina

Al co-administrar digoxina con dosis múltiples de REVLIMID (10 mg/día), la C<sub>max</sub> y el AUC<sub>0-∞</sub> de digoxina se incrementaron en un 14%. Durante la administración de REVLIMID, se recomienda el monitoreo periódico de los niveles plasmáticos de digoxina de acuerdo

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



con el criterio clínico y sobre la base de la práctica clínica estándar en pacientes que reciben este medicamento.

Terapias concomitantes que pueden incrementar el riesgo de trombosis

Los agentes eritropoyéticos u otros agentes que pueden incrementar el riesgo de trombosis, como terapias que contienen estrógenos, deberían utilizarse con precaución luego de hacer una evaluación de riesgo- beneficio en pacientes con mieloma múltiple que reciben REVLIMID.

Warfarina

La co-administración de dosis múltiples de REVLIMID (10 mg/día) con una dosis única de warfarina (25 mg) no tuvo efecto sobre la farmacocinética de lenalidomida y R- y S-warfarina. Se observaron cambios esperados en las evaluaciones de laboratorio de tiempo de protrombina (PT, Prothrombin Time) y rango internacional normalizado (INR, International Normalized Ratio) luego de la administración de warfarina, pero estos cambios no se vieron afectados por la administración concomitante de REVLIMID. Se desconoce si hay interacción entre dexametasona y warfarina. En pacientes con MM que reciben warfarina en forma concomitante, se recomienda controlar el PT y el INR.

Vía de administración: oral

Dosificación y grupo etario

## POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

REVLIMID debe tomarse por vía oral a aproximadamente la misma hora todos los días, con o sin la ingesta de alimentos. Las cápsulas de REVLIMID deben tragarse enteras con agua. Las cápsulas no deben abrirse, romperse o masticarse.

Mieloma múltiple

Terapia de combinación con REVLIMID

La dosis inicial recomendada de REVLIMID es 25 mg una vez por día por vía oral los días 1-21 de ciclos repetidos de 28 días en combinación con dexametasona. En el caso de pacientes > 75 años de edad, puede reducirse la dosis inicial de dexametasona. El tratamiento se debe continuar hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de toxicidad inaceptable.

En los pacientes que no son elegibles para auto-HSCT el tratamiento debe continuarse hasta la progresión de enfermedad o la aparición de toxicidad inaceptable. Para pacientes que son elegibles para auto-HSCT la movilización de células madre hematopoyéticas debe

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



ocurrir dentro de los cuatro ciclos de tratamiento que contengan de REVLIMID (Ver Advertencias y Precauciones)

REVLIMID en combinación con bortezomib y dexametasona en pacientes con mieloma múltiple no tratado previamente

- Tratamiento inicial: REVLIMID en combinación con bortezomib y dexametasona.

El tratamiento con REVLIMID en combinación con bortezomib y dexametasona no debe iniciarse si el recuento absoluto de neutrófilos (ANC) es  $<1000/\text{mCL}$  , y / o los recuentos de plaquetas son  $<50000/\text{mCL}$ .

La dosis inicial recomendada de REVLIMID es de 25 mg por vía oral una vez al día, ya sea

- a) los días 1-14 de cada ciclo de 21 días, ó
- b) los días 1-21 de cada ciclo de 28 días.

Bortezomib debe administrarse mediante inyección subcutánea (1,3 mg /  $\text{m}^2$  de superficie corporal) dos veces por semana en los días 1, 4, 8 y 11 de cada ciclo de 21 días o 28 días.

La dosis recomendada de dexametasona es

- a) 20 mg por vía oral una vez al día en los días 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 y 12, ó
- b) 40 mg por vía oral una vez al día en los días 1 a 4 y 9 a 12 de cada ciclo.

Se recomiendan hasta ocho ciclos de tratamiento de 21 días o seis ciclos de 28 días (24 semanas de tratamiento inicial).

Esquema de dosificación recomendado para REVLIMID en combinación con bortezomib y dexametasona

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Hasta 8 ciclos	Día (del ciclo de 21 días)														
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15-21
REVLIMID (25 mg)	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	
Bortezomib (1.3 mg/m <sup>2</sup> )	•			•				•			•				
Dexametasona (20 mg)	•	•		•	•			•	•		•	•			

o

Hasta 6 ciclos	Día (del ciclo de 28 días)																						
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22-28	
REVLIMID (25 mg)	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	
Bortezomib (1.3 mg/m <sup>2</sup> )	•			•				•			•												
Dexametasona (40 mg)	•	•	•	•					•	•	•	•											

### Ajustes de dosis por toxicidades hematológicas durante el tratamiento del MM

Se recomiendan los lineamientos de modificación de dosis, tal como se resumen en la Tabla 7 a continuación, para manejar la neutropenia o trombocitopenia grados 3 o 4 u otra toxicidad grado 3 o 4 que se considere en relación con REVLIMID.

Tabla 7: Ajustes de dosis por toxicidades hematológicas para MM

Recuentos plaquetarios
Trombocitopenia en MM



Cuando las plaquetas:	Acción recomendada: Días 1-21 de ciclos repetidos de 28 días
Caen a < 30.000/mcL	Interrumpir el tratamiento con REVLIMID, seguir con un hemograma completo semanal
Regresan a $\geq$ 30.000/mcL	Reanudar REVLIMID con una reducción de 5mg de la dosis anterior.
Para cada caída posterior < 30.000/mcL	Interrumpir el tratamiento con REVLIMID
Regresan a $\geq$ 30.000/mcL	Reanudar REVLIMID con una reducción de 5mg de la dosis anterior. No dosificar por debajo de 5 mg día por medio.
Recuento absoluto de neutrófilos (ANC)	
Neutropenia en MM	
Cuando los neutrófilos:	Acción recomendada: Días 1-21 de ciclos repetidos de 28 días
Caen a < 1000/mcL	Interrumpir el tratamiento con REVLIMID, seguir con un CBC semanal
Regresan a $\geq$ 1000/mcL y neutropenia es la única toxicidad	Reanudar REVLIMID en 25 mg diarios o en la dosis inicial
Regresan a $\geq$ 1000/mcL y hay otra toxicidad	Reanudar REVLIMID en 5 mg menos que la dosis anterior. No dosificar por debajo de 5 mg día por medio

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Para cada caída posterior < 1000/mcL	Interrumpir el tratamiento con REVLIMID
Regresan a $\geq$ 1000/mcL	Reanudar REVLIMID en 5 mg menos que la dosis anterior. No dosificar por debajo de 5 mg día por medio.

REVLIMID en combinación con bortezomib y dexametasona en pacientes con mieloma múltiple no tratados previamente

### Etapas de la reducción de la dosis

	Lenalidomida
Dosis inicial	25 mg
Nivel de dosis -1	20 mg
Nivel de dosis -2	15 mg
Nivel de dosis -3	10 mg
Nivel de dosis -4	5 mg
Nivel de dosis -5	5 mg día por medio

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



### Trombocitopenia

Cuando las plaquetas	Acción recomendada
Descienden a $< 30000$ /mcL	Interrumpa el tratamiento con lenalidomida y siga el CBC semanalmente.
Vuelven a $\geq 50000$ mc/L	Reanudar lenalidomida a nivel de dosis -1
Por cada caída posterior por debajo de 30000/mcL	Interrumpa el tratamiento con lenalidomida
Vuelven a $\geq 50000$ /mcL	Reanude lenalidomida en el siguiente nivel de dosis más bajo. No administre por debajo de 5 mg día por medio.

### Neutropenia

Cuando los neutrófilos	Acción recomendada <sup>a</sup>
Primero descienden a $< 500$ /mcL o neutropenia febril (fiebre $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$ y ANC $< 1000$ /mcL)	Interrumpa el tratamiento con lenalidomida y realice el CBC semanalmente
Vuelven a $\geq 1000$ /mcL	Reanude lenalidomida a nivel de dosis -1
Por cada caída posterior por debajo de 500/ mcL o neutropenia febril	Interrumpa el tratamiento con lenalidomida
Vuelven a $\geq 1000$ /mcL	Reanude lenalidomida en el siguiente nivel de dosis más bajo. No administre por debajo de 5 mg día por medio.

<sup>a</sup> A criterio del médico, si la neutropenia es la única toxicidad en cualquier nivel de dosis, agregue el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) y mantenga el nivel de dosis de lenalidomida.

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



### Terapia de mantenimiento con REVLIMID luego del auto-HSCT

Después de realizar el auto-HSCT, iniciar el tratamiento de mantenimiento con REVLIMID luego de una adecuada recuperación hematológica ( $ANC \geq 1000/mcl$  y/o recuento de plaquetas  $\geq 75.000/mcl$ ). La dosis inicial de REVLIMID recomendada es 10 mg diarios en forma continua (Días 1-28 de ciclos repetidos de 28 días) hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de toxicidad inaceptable. Después de 3 ciclos de terapia de mantenimiento, la dosis puede aumentarse a 15 mg diarios si es tolerada.

### Ajuste de dosis para toxicidades hematológicas durante el tratamiento de MM

Para manejar la neutropenia o la trombocitopenia de Grado 3 o 4 u otra toxicidad de Grado 3 o 4 que se considere relacionada con REVLIMID, se recomienda seguir las directrices para la modificación de dosis resumidas en la Tabla 8 que está a continuación.

Tabla 8: Ajustes de dosis para toxicidades hematológicas para MM

#### Recuentos plaquetarios

Trombocitopenia en MM	
Cuando las plaquetas:	Acción recomendada:
Caen a $< 30.000/mcL$	Interrumpir el tratamiento con REVLIMID, realizar un hemograma completo semanal
Regresan a $\geq 30.000/mcL$	Reanudar REVLIMID en la dosis inmediatamente inferior, en forma continua los Días 1-28 de ciclos repetidos de 28 días.

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





Si la dosis diaria es de 5 mg, Para una caída posterior < 30.000/mcL	Interrumpir el tratamiento con REVLIMID. No dosificar por debajo de 5 mg diarios los Días 1 a 21 del ciclo de 28 días.
Regresan a $\geq$ 30.000/mcL	Reanudar REVLIMID con 5 mg diarios los Días 1 a 21 del ciclo de 28 días. No dosificar por debajo de 5 mg diarios los Días 1 a 21 del ciclo de 28 días.
<b><u>Recuento absoluto de neutrófilos (ANC)</u></b>	
<b><u>Neutropenia en MM</u></b>	
<b>Cuando los neutrófilos:</b>	<b>Acción recomendada:</b>
Caen a < 500/mcL	Interrumpir el tratamiento con REVLIMID, hacer un hemograma completo semanal
Regresan a $\geq$ 500/mcL	Reanudar REVLIMID con la dosis inmediatamente inferior, en forma continua los Días 1-28 de ciclos repetidos de 28 días.
Si la dosis diaria es de 5 mg Para cada caída posterior < 1000/mcL	Interrumpir el tratamiento con REVLIMID. No dosificar por debajo de 5 mg diarios los Días 1 a 21 del ciclo de 28 días.
Regresan a $\geq$ 500/mcL	Reanudar REVLIMID con 5 mg diarios los Días 1 a 21 del ciclo de 28 días. No dosificar por debajo de 5 mg diarios los Días 1 a 21 del ciclo de 28 días.

### Otras toxicidades en MM

En cuanto a otras toxicidades grados 3/4 que se consideran relacionadas con REVLIMID, suspender el tratamiento y reiniciar, según el criterio del médico, en el próximo nivel de dosis más bajo cuando se resuelva la toxicidad a  $\leq$  grado 2.

Ajuste de la dosis inicial para insuficiencia renal en mieloma múltiple

(ver Tabla 9)

Síndromes mielodisplásicos

La dosis inicial recomendada de REVLIMID es 10 mg diarios. El tratamiento se continúa o modifica sobre la base de resultados clínicos y de laboratorio.

Ajustes de dosis por toxicidades hematológicas durante el tratamiento del síndrome mielodisplásico

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los pacientes que reciben una dosis inicial de 10 mg y que experimentan trombocitopenia deben tener un ajuste de dosis de la siguiente manera:

Recuento de plaquetas	
Si se manifiesta trombocitopenia DENTRO de las 4 semanas de iniciar el tratamiento con 10 mg diarios en SMD:	
Si el basal es $\geq 100.000/\text{mcL}$	
Quando las plaquetas:	Acción recomendada:
Caen a $< 50.000/\text{mcL}$	Interrumpir tratamiento con REVLIMID
Regresan a $\geq 50.000/\text{mcL}$	Reanudar REVLIMID en 5 mg diarios
Si el basal es $< 100.000/\text{mcL}$	
Quando las plaquetas:	Acción recomendada:
Caen a 50% del valor basal	Interrumpir tratamiento con REVLIMID
Si el basal es $\geq 60.000/\text{mcL}$ y regresa a $\geq 50.000/\text{mcL}$	Reanudar REVLIMID en 5 mg diarios
Si el basal es $< 60.000/\text{mcL}$ y regresa a $\geq 30.000/\text{mcL}$	Reanudar REVLIMID en 5 mg diarios
Si se manifiesta trombocitopenia DESPUÉS de 4 semanas de iniciar el tratamiento en 10 mg diarios en SMD:	
Quando las plaquetas:	Acción recomendada:
$< 30.000/\text{mcL}$ ó $< 50.000/\text{mcL}$ y transfusiones plaquetarias	Interrumpir tratamiento con REVLIMID

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Regresan a $\geq 30.000/\text{mCL}$ (sin insuficiencia hemostática)	Reanudar REVLIMID en 5 mg diarios
---	-----------------------------------

Los pacientes que experimentan trombocitopenia con 5 mg diarios deben tener un ajuste de dosis de la siguiente manera:

Si se manifiesta trombocitopenia durante el tratamiento con 5 mg diarios en SMD:	
Quando las plaquetas:	Acción recomendada:
$<30.000/\text{mCL}$ ó $< 50.000/\text{mCL}$ y transfusiones plaquetarias	Interrumpir tratamiento con REVLIMID
Regresan a $\geq 30.000/\text{mCL}$ (sin insuficiencia hemostática)	Reanudar REVLIMID en 5 mg día por medio

Los pacientes que reciben una dosis inicial de 10 mg y que experimentan neutropenia deben tener un ajuste de dosis de la siguiente manera:

Recuento absoluto de neutrófilos (ANC)	
Si se manifiesta neutropenia DENTRO de las 4 semanas de iniciar el tratamiento en 10 mg diarios en SMD:	
Si el ANC basal es $\geq 1000/\text{mCL}$	
Quando los neutrófilos:	Acción recomendada:
Caen a $< 750/\text{mCL}$	Interrumpir tratamiento con REVLIMID
Regresan a $\geq 1000/\text{mCL}$	Reanudar REVLIMID en 5 mg diarios
Si el ANC basal $< 1000/\text{mCL}$	

Acta No. 05 de 2021 SEM  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Quando los neutrófilos:	Acción recomendada:
Caen a < 500/mcL	Interrumpir tratamiento con REVLIMID
Regresan a ≥ 500/mcL	Reanudar REVLIMID en 5 mg diarios
Si se manifiesta neutropenia DESPUÉS de 4 semanas de iniciar tratamiento en 10 mg diarios en SMD:	
Quando los neutrófilos:	Acción recomendada:
< 500/mcL por ≥ 7 días ó < 500/mcL asociado con fiebre (≥ 38,5°C)	Interrumpir tratamiento con REVLIMID
Regresan a ≥ 500/mcL	Reanudar REVLIMID en 5 mg diarios

Los pacientes que experimentan neutropenia en 5 mg diarios deben tener un ajuste de dosis de la siguiente manera:

Si se manifiesta neutropenia durante el tratamiento con 5 mg diarios en SMD:	
Quando los neutrófilos:	Acción recomendada:
< 500/mcL por ≥ 7 días ó < 500/mcL asociado con fiebre (≥ 38,5°C)	Interrumpir tratamiento con REVLIMID
Regresan a ≥ 500/mcL	Reanudar REVLIMID en 5 mg día por medio

### Otras toxicidades grados 3/4 en SMD

En cuanto a otras toxicidades grados 3/4 que se consideran relacionadas con REVLIMID, suspender el tratamiento y reiniciar, según el criterio del médico, en el próximo nivel de dosis más bajo cuando la toxicidad se haya resuelto a ≤ grado 2.

Ajuste de la dosis inicial para insuficiencia renal en SMD:

(ver Tabla9)



### Dosis inicial para insuficiencia renal

Las recomendaciones para las dosis iniciales para pacientes con insuficiencia renal se indican en la siguiente tabla (ver Poblaciones Específicas).

Tabla 9. Ajuste de dosis inicial para insuficiencia renal

Función renal (Cockcroft-Gault)	Dosis en terapia de combinación con REVLIMID para MM	Dosis en terapia de mantenimiento con REVLIMID después de auto-HSCT para MM y para SMD
CLcr 30 a 60 mL/min	10 mg una vez por día	5 mg una vez por día
CLcr < 30 mL/min (no requiere diálisis)	15 mg día por medio	5 mg día por medio
CLcr < 30 mL/min (requiere diálisis)	5 mg una vez por día. Los días de diálisis, administrar la dosis después de la diálisis.	5 mg Tres veces por semana, administrar luego de la diálisis

Terapia de combinación con REVLIMID para MM: para CLcr 30 a 60 mL/min, considerar la escalada de la dosis a 15 mg después de 2 ciclos si el paciente tolera la dosis de 10 mg de lenalidomida sin toxicidad limitante de la dosis.

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Terapia de mantenimiento con REVLIMID después del auto-HSCT para MM y SMD: basar el aumento o la disminución subsiguiente de la dosis de REVLIMID en la tolerancia al tratamiento de cada paciente (ver Posología y administración).

Condición de venta: Venta con fórmula facultativa

Solicitud: El interesado presenta respuesta al Auto No. 2020012177 emitido mediante Acta No. 03 de 2020 numeral 3.1.6.1, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos:

- Evaluación farmacológica de la nueva concentración
- Inseto allegado mediante radicado No. 20201245193
- Información para Prescribir allegada mediante radicado No. 20201245193

**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.

### 3.1.6.2. VELANS XR 300mg

Expediente : 20178317  
Radicado : 20201058966  
Fecha CR : 13/10/2020  
Interesado : EXELTIS SAS  
Fabricante : Laboratorios LICONSA, S.A España

Composición: Cada tableta contiene Venlafaxina clorhidrato equivalente a venlafaxina 300 mg.

Forma farmacéutica: Tabletas de Liberación prolongada.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la solicitud de Registro Sanitario con aprobación de nueva concentración y aprobación de estudio farmacocinético.

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

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Debido a la naturaleza del medicamento (fármaco de liberación prolongada) es necesario presentar el estudio en ayunas, de acuerdo con el requerimiento del numeral 7.1.4 de la Resolución 1124 de 2016.
- Allegar soporte que demuestre que el centro Lambda Therapeutic Research Ltd., donde se desarrollaron las etapas clínica y analítica del estudio Project No. 0957-16, cumple con lo establecido en el Artículo 5 de la Resolución 1124 de 2016.
- Allegar información del menú o comidas, incluyendo valor calórico, ofrecidas a los participantes del estudio No. 0975-16 durante los periodos I y II, además de la secuencia de administración de los medicamentos (randomization) utilizada en el estudio.
- Allegar copia de la póliza de seguros que cubrió la evaluación clínica de la realización del estudio *in vivo* No. 0975-16, en el cual se realizó la determinación de los analitos venlafaxina y desmetilvenlafaxina (ODV) en plasma humano de sujetos en condición de alimentados.
- Allegar resultados y criterios de la evaluación en la validación aprobada con Protocolo No. 0957-16 del parámetro Integridad de la dilución. Allegar 20% de los cromatogramas completos (área, tiempo de retención, fecha de inyección, etc) de la evaluación en la validación.
- Allegar información que soporte el uso del medicamento Vandral Retard® 150mg Venlafaxina fabricado por Pfizer Ireland, como el medicamento de referencia para ensayos in vivo de biodisponibilidad para venlafaxina.

La Sala considera que el interesado debe justificar con información clínica la presentación de 300 mg teniendo en cuenta que la máxima posología recomendada en Colombia para depresión mayor es 225 mg/día.

### 3.1.7 Estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia

#### 3.1.7.1. CAPECITABINA 500 MG

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

Composición: Cada tableta recubierta contiene 500 mg de Capecitabina

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Forma farmacéutica: Tableta recubierta

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

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

### 3.1.7.2. CARBAMAZEPINA TABLETAS

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

Composición: Cada tableta contiene 200 mg de Carbamazepina

Forma farmacéutica: Tableta

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

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

### 3.1.7.3. VALCOTE® ER 250 MG

Expediente : 19944041  
Radicado : 20201159048  
Fecha : 30/09/2020  
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafranco S.A.S  
Fabricante : Abbott Laboratorios de Mexico S.A de C.V

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





Composición: Cada tableta contiene Divalproato sodico 269,1mg (equivalente a acido valproico 250mg)

Forma farmacéutica: Tableta de Liberacion Prolongada

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora perfiles de disolución comparativos entre Valcote ER 250mg (acido Valproico) con sitio de fabricación Abbott Laboratorios do Brasil frente a Abbott Laboratorios de Mexico S.A de C.V. Para la solicitud de adición de fabricante.

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

- **Dar cumplimiento al llamado de revisión de oficio bajo la resolución 2020018203 del 05/06/2020 que trata del laboratorio fabricante Abbott Laboratorios Do Brasil Ltda que hace parte de su solicitud ante la SEM**
- **Tenga en cuenta que debe tener aprobado el trámite de renovación presentado con radicado 20191169376 en el cual figura como fabricante Barcelonata Puerto Rico y Abbott Labotario Do Brasil Ltda para optar a modificación de registro.**
- **Aclarar la solicitud por cuanto la solicitud del interesado expresa adición del fabricante de Abbott México frente a Abbott Laboratorios do Brasil Ltda, pero está presentando información de Barcelonato puerto Rico como laboratorio de referencia tenga en cuenta que esto es condicionado al aprobado por el Instituto en el registro.**
- **Para optar adición de fabricante debe demostrar que los fabricantes tenían BPM emitida por el Invima o agencia reconocida por esta agencia, en el periodo que desarrollo el estudio y en los últimos tres años**
- **Allegar validación de proceso de manufactura y de la transferencia de 3 lotes a escala**
- **Allegar certificados de calidad con las especificaciones para los productos de los fabricantes actualmente aprobados por el Invima y del laboratorio que presenta para adicionar, adicional debe allegar evidencia de la vida útil de los productos**

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- **Allegar datos de análisis de lotes a escala de producción del sitio propuesto y datos comparativos de los últimos tres lotes fabricados en el laboratorio que informa como de referencia,**
- **Allegar un comparativo tabulado de fabricante del API, composición de los producto, equipos utilizados en el fabricación, equipos utilizados en el proceso de análisis , procedimientos documentados de manufactura y de análisis , tamaño de lote por cuanto se evidencia una modificación de tamaño de lote sin , lo anterior será evaluado por el grupo de registro sanitario como competencia de calidad pero necesario para el concepto de bioequivalencia.**
- **Dar cumplimiento a la guía de la OMS para modificaciones pos aprobación para cambio se sitio de fabricación y todos los que establezca la guía considerando las modificaciones que presente el producción del producto.De conformidad con el numeral 10.5 de de la resolución 1124 de 2016 debe presentar lo correspondiente cuando proceda a realizar cambios al producto aprobado esto es solo cuando le es permitido aplicar a la presentación de perfiles**
- **Cuál es la justificación técnico científica para no presentar estudio in vivo, tenga en cuenta que esta se evaluara de acuerdo al impacto de las modificaciones que presente el producto en todos los procesos que implica y confrontado con la guía de la OMS que trata de las modificaciones del producto posaprobacion de registro. Adicional allegar trazabilidad de bioequivalencia del producto desde cuando fue aceptado la evaluación farmacológica y registro sanitario hasta la fecha por cuanto se evidencia que el producto he tenido modificaciones**
- **Allegar la validación de la metodología analítica para el estudio invivo o invitro de acuerdo con lo que presenta para la evaluación de bioequivalencia del producto teniendo en cuenta el impacto de las modificaciones tenga en cuenta la trazabilidad de la información como es fecha de realización, responsable, volumen de inyección longitud de onda , con datos de pesada, diluciones área de las muestras , tenga en cuenta que al ser realizados los perfiles de disolución debe hacer precisión intermedia para comparar los resultados-**
- **Allegar evidencia de autorización del centro para realizar los perfiles de disolución como soporte para bioequivalencia por bioexención**
- **Allegar los certificados de análisis de los lotes del producto referencia y test que utilizo para bioequivalencia, tenga en cuenta que la potencia no debe diferir del 5%**

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- **Cuál es la razón del cambio del frente de solvente con la misma con la misma fase móvil que se presenta en algunos cromatogramas.**
- **Allegar certificado del fabricante del API.**
- **Aclarar el tamaño el lote industrial del producto.**

#### **3.1.7.4. ANASTROZOL TABLETAS 1 MG**

Expediente : 20056796  
Radicado : 20181255163 / 20201061369  
Fecha : 17/03/2020  
Fecha CR : 09/10/2020  
Interesado : Seven Pharma Colombia S.A.S.  
Fabricante : Hetero labs Limited Unit VI

Composición: Cada tableta recubierta contiene 1mg de Anastrozol

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019015267 emitido mediante Acta No. 07 de 2019 numeral 3.1.7.7, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia del producto en referencia

**CONCEPTO:** La Sala Especializada de medicamentos considera que el interesado dio respuesta satisfactoria a lo requerido en el acta 07 del 2019 numeral 3.1.7.7, por consiguiente se puede aceptar el estudio de bioequivalencia del producto test Anastrozol 1mg tableta fabricado por Hetero labs Limited Unit VI con domicilio en Telangana India frente el producto referencia Armidex (Anastrozol ) 1mg tableta fabricado por Laboratorio Astrazeneka UK Ltd, con domicilio en Cheshire UK, como requisito subrogado de seguridad para aceptar la nueva fórmula cualicuantitativa del producto test y al laboratorio Hetero labs Limited Unit VI con domicilio en Telangana India como fabricante. El tamaño de lote de 300.000 tabletas.

El Grupo registro es el evaluador de todos y cada uno de los aspectos de calidad del producto.

#### **3.1.7.5. LETROZOL 2.5 MG**

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Expediente : 20167225  
Radicado : 20191144803 / 20201176673  
Fecha : 29/09/2020  
Interesado : Eurofarma Colombia S.A.S  
Fabricante : Eurofarma Laboratorios S.A.

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. 2020008946 emitido mediante Acta No. 02 de 2020 numeral 3.1.7.9, 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. 02 de 2020 numeral 3.1.7.9 la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el estudio de bioequivalencia en condición de ayuno para el producto Let (letrozol ) 2,5mg tableta recubierta fabricado por Eurofarma laboratorios con domicilio en Bogota frente al producto Femara (Letrozol ) 2,5mg tableta recubierta fabricado por Laboratorio Novartis.

### 3.1.7.6. GESAMAF

Expediente : 20038364  
Radicado : 2017050872 / 20201171113  
Fecha : 22/09/2020  
Interesado : Pisa Farmacéutica de Colombia S.A.  
Fabricante : Laboratorios Pisa S.A de CV

Composición: Cada tableta contiene 2.5mg de Letrozol

Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020005359 emitido mediante Acta No. 15 de 2018 numeral 3.1.7.1, 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. 15 de 2018,

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



numeral 3.1.7.1 , la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el estudio de bioequivalencia del producto Gesamaf (letrozol ) 2,5 mg tableta fabricado por Laboratorios Pisa S.A. con domicilio en México D.F., México frente al producto de referencia Femara ( Letrozol ) 2,5 mg fabricado por Laboratorio Novartis.

### 3.1.7.7. VENLAFAXINA 150MG

Expediente : 20024115  
Radicado : 20201163420  
Fecha :14/09/2020  
Interesado : Tecnoquimicas S.A  
Fabricante : Tecnoquimicas S.A

Composición: Cada tableta contiene Venlafaxina clorhidrato equivalente venlafaxina 150mg

Forma farmacéutica: Tableta de Liberacion Prolongada

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

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

- **Allegar evidencia que los centros Clínica Valle de Lili y CIDEIM estaban desarrollando estudios de bioequivalencia en la fecha que se desarrollo el estudio y que el Invima haya tenido información de que realizaba estos estudios, por cuanto en la circular 100-0418-17 (página 4) publicada en la página del Invima no figuran en los centros autorizados por el Invima para la realización de los estudios de bioequivalencia. Circular que puede ser consultar en la siguiente ruta: [www.invima>productos vigilados>medicamentos y productos biológicos >Grupo de Apoyo de las Salas Especializadas de la Comisión Revisora > bioequivalencia > normatividad>circular 100-0418-17.](http://www.invima.gov.co/productos-vigilados/medicamentos-y-productos-biologicos/Grupo-de-Apoyo-de-las-Salas-Especializadas-de-la-Comisión-Revisora-bioequivalencia-normatividad/circular-100-0418-17)**
- **Se le aclara que Prandial se relaciona con una comida. de allí la derivación de pre prandial y pos prandial, por lo que debe considerar lo anterior para la identificación de los estudios de bioequivalencia.**

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- **Allegar la determinación de venlafaxina y su metabolito principal O-desmetil venlafaxina (ODV) en plasma con la validación de la metodología analítica, Tenga en cuenta que la determinación de O-desmetil venlafaxina (ODV) por cuanto tiene también efecto propiedades farmacodinamicas en el mecanismo de acción del producto, adicional allegar el protocolo donde se considero la determinación y cuantificación del ODV por cuanto no se evidencio en la documentación allegada**
- **Allegar os resultados del análisis estadístico de O-demetil venlafaxina**
- **Aclarar por qué presenta la póliza en dos formatos, folios 718 a 728 sin firma de la aseguradora teniendo en cuenta que es una única emisión y en ninguno se establece la relación del estudio realizado.**
- **Allegar el documento firmado de consentimiento firmado por todos los participantes.**
- **Allegar documentos de calificación y calibración de los equipos utilizados en el desarrollo del estudio en la fase clínica y bioanalitica, tenga en cuenta que debe haber sido realizado y emitido por un ente con acreditación ante la ONAC**
- **Allegar la validación completa de la metodología analítica con datos primarios como son pesos , procedimientos realizado a las muestras, selectividad , efecto de la matriz, límite inferior de cuantificación, rango de calibración, precisión entre otras (numerl 7.5 de la resolución 1124 de 2016) tenga en cuenta que la validación presentada no esta dando cumplimiento con los los parámetros establecidos para metodología bioanalitica para ello tenga en cuenta la guía de la EMA que esta publicada en la página el invima en la ruta vigilados>Medicamentos y productos biologicos > Grupo de Apoyo de las Salas Especializadas de la Comisión Revisora > bioequivalencia > enlaces de interés > Guía de validación de metodologías bioanáliticas**
- **Allegar la metodología analítica utilizada para el bioanálisis**
- **Allegar los datos primarios áreas obtenidos tabulados de las muestras analizadas de cada participante en el bioanálisis con los soportes cromatograficos (20% del total obtenido) estos deben tener información que permita trazabilidad como es nombre de la muestra ,a que tiempo de muestreo corresponde fecha de análisis, volumen de inyección, etc para los dos estudios .**

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- **Allegar el estudio en estado estacionario, teniendo en cuenta el numeral 7.1.3 del anexo técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016 que indica que: Para las formas de dosificación de liberación extendida con una tendencia a acumular (en adición a los estudios de dosis única) y dadas las características del producto.**
- **Allegar el formato de presentación y evaluación de estudios de biodisponibilidad (BD) y bioequivalencia (be) Código: ASS-RSA-FM079 con la información diligenciada como es la información de la composición cualicuantitativa**
- **Allegar la información visible de las tablas identificadas como figura 4 aleatorización de los participantes estudio prandial y figura 5 aleatorización de los participantes estudio pos-prandial por cuanto lo allegado no es aceptado ya que esta ocultando información. Adicional allegar nuevamente la tabla del folio 73 , 79, 81 con la información legible.**
- **Aclarar porque no hay diferencia en la comida que se administró a los participantes en los estudios en ayuno y posprandial, no se evidencia el desafío del producto frente a efectos prandiales, adicional allegar el numeral del protocolo donde se estableció las características de la dieta administrada a los voluntarios (numeral 7.4.3.2 de la resolución 1124 de 2016).**
- **Allegar el control original que diligencio el centro responsable de toma de muestra de cada participante para cada estudio**
- **Allegar los resultados preclínicos que le realizaron a los participantes emitido por el responsable de la realización.**
- **Allegar la estabilidad de las muestras tenga en cuenta que el procedimiento debe estar acompañado de la validación analítica.**
- **Allegar el control de los cambios al protocolo frente con lo desarrollado del estudio iniciando por la descripción del producto test y referencia, responsable de adquirir los productos para el estudio etc.**
- **Aclarar la forma farmacéutica del producto test por cuanto en el estudio esta como restard y en el registro lo aprobado es liberacion prolongada**
- **Aclarar la participación de la universidad ICESI quien esta figurando en el contrato allegado en el folio 127.**

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- **Allegar la evidencia de la radicado del protocolo ante el Invima por parte del patrocinador como lo establecieron en la información allegada en el folio 127**
- **Aclarar la información allegada en el folio 128 que trata de las responsabilidades individuales en la ejecución del estudio por cuanto no corresponde el profesional frente a la responsabilidad ha realizar**
- **Aclarar quien realizo el análisis de Calidad de los productos test y referencia en el folio 135 indica que será la universidad de Antioquia, pero el certificado allegado es de CIDEIM**

### **3.1.7.8. AUROTAMFONY® (TAMOXIFENO) 20 MG TABLETAS RECUBIERTA**

Expediente : 20187876  
Radicado : 20201156496  
Fecha : 04/09/2020  
Interesado : Aurobindo Pharma Limited  
Fabricante : Eugia Pharma Specialities Limited

Composición: Cada tableta contiene Tamoxifeno 20mg

Forma farmacéutica: Tableta Recubierta

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

**CONCEPTO: Se recomienda requerir al interesado en el sentido de:**

**En cuanto a los estudios de Bioequivalencia In Vivo en condiciones de ayuno y alimentación:**

- **Allegar los respectivos soportes cromatográficos de la validación de la metodología bioanalítica (mínimo 20%), tanto para el método como para el sistema.**
- **Se recomienda al Grupo de Registros Sanitarios de la DMPB verificar la vigencia de las BPM del Fabricante EUGIA PHARMA SPECIALITIES LIMITED, India. (Folios 37-38)**

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





### 3.1.7.9. DU-TWO ® 60 MG

Expediente : 20084465  
Radicado : 20201164293  
Fecha : 14/09/2020  
Interesado : Aurobindo Pharma Limited  
Fabricante : AUROBINDO PHARMA LIMITED UNIT III

Composición: Cada capsula contiene Duloxetina hidrocloreto 67,320 mg equivalente a Duloxetina 60mg

Forma farmacéutica: Capsula con cubierta entérica

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia in vivo / in vitro para continuar con la renovación del Registro Sanitario del producto de la referencia

**CONCEPTO: Se recomienda requerir al interesado en el sentido de:**

**En cuanto a los estudios In vivo en condiciones de ayuno y alimentación:**

1. Considerando que el estudio fue realizado en 2010, el interesado debe certificar que no se han producido cambios en la formulación o en el proceso de fabricación (incluyendo sitio de manufactura) que puedan alterar la absorción del fármaco.
2. Aclarar el fabricante (ciudad/ país, dirección, unidad) del producto Test evaluado en los estudios in Vivo (Lote DLSD10001) y allegar documentación soporte (por ejemplo, Batch Record). Tenga en cuenta que el fabricante del producto con el cual se realizó el estudio debe ser el mismo presentado en la Renovación del registro sanitario.

Lo anterior debido a que:

- El informe de los estudios In Vivo indica como fabricante a Aurobindo Pharma Ltd, India, pero no especifica Unidad.
- El encabezado del certificado de análisis del producto test hace referencia a Aurobindo Unit VII, JADCHERLA.
- Actualmente están Aprobados dos fabricantes en el registro sanitario AUROBINDO PHARMA LIMITED

### 3.1.7.10. ASTIGMIN 9.5 MG/24H

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Expediente : 20089833  
Radicado : 20201184655  
Fecha CR : 29/10/2020  
Interesado : HUMAX PHARMACEUTICAL S.A.  
Fabricante : SK CHEMICALS CO LTD. LIFE SCIENCE BUSINESS

Composición: Cada parche transdermico contiene Rivastigmina 18mg con una liberación nominal de 9,5mg/24 horas.

Forma farmacéutica: Sistemas transdérmico.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora Estudios *in vivo* para solicitud de renovación de Registro Sanitario para Astigmin® (Rivastigmina) 9,5mg Parches transdérmicos.

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

- Considerando que el estudio fue realizado en 2011, el interesado debe certificar que no se han producido cambios en la formulación o en el proceso de fabricación que puedan alterar la absorción del fármaco.
- Validación de la metodología bioanalítica: Allegar el ensayo de estabilidad a largo plazo del analito en plasma durante todo el período de almacenamiento. El ensayo allegado es por un periodo de 19 días a -18°C (folio 411), y de acuerdo con el informe analítico el periodo de almacenamiento total fue de 32 días (08-04-2011 a 09-05-2011) a -18°C (Folio 429).
- Allegar los respectivos soportes cromatográficos (mínimo 20%) de la validación de la metodología bioanalítica.
- Allegar el estudio de irritación en piel por 21 días de acuerdo a lo recomendado en guías internacionales: *Draft Guidance on Rivastigmine* de la FDA.
- Indicar el tamaño del lote sobre el cual se realizó el estudio (Lote: P021001). Indicar si corresponde a un lote piloto o escala industrial. (Numeral 7.3.1, anexo técnico 1, Resolución 1124 de 2016)
- Allegar el certificado de análisis incluyendo la prueba de potencia (Assay) para el producto de referencia (Lote: 198220).
- Dado que el interesado indica que el producto se encuentra comercializado en Suecia. Allegar CPP o CVL de un país de Referencia de acuerdo a la Resolución 1124 de 2016.

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



### 3.1.7.11. ASTIGMIN 4.6 MG/24H

Expediente : 20089836  
Radicado : 20201184702  
Fecha CR : 29/10/2020  
Interesado : HUMAX PHARMACEUTICAL S.A.  
Fabricante : SK CHEMICALS CO LTD. LIFE SCIENCE BUSINESS

Composición: Cada parche transdermico contiene Rivastigmina 9mg, con una liberacion nominal de 4,6mg/24 horas.

Forma farmacéutica: Sistemas transdérmico.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora Estudios *in vivo* para solicitud de renovación de Registro Sanitario para Astigmin® (Rivastigmina) 4.6mg Parches transdérmicos.

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

- **Teniendo en cuenta que su solicitud de renovación de registro aplica para la concentración de 9mg/parche (4.6mg/24h) y el estudio de bioequivalencia In vivo fue presentado para la concentración de 18 mg/parche (9,5 mg/24 horas). Allegar las Pruebas de equivalencia in vitro con en base en la proporcionalidad de la dosis de formulaciones de acuerdo con el Numeral 10.3 de la Resolución 1124 y la guía específica de bioequivalencia *Draft Guidance on Rivastigmine* de la FDA.**
- **Dado que el interesado indica que el producto se encuentra comercializado en Suecia. Allegar CPP o CVL de un país de Referencia de acuerdo a la Resolución 1124 de 2016.**

**Tenga en cuenta que este trámite está vinculado al pronunciamiento final del radicado: 20201184655. Una bioexención basada en la proporcionalidad de dosis se podrá conceder cuando: Un estudio de equivalencia in vivo ha sido realizado y aprobado para al menos una de las concentraciones de la formulación.**

### 3.1.7.12. VELANS ® XR 75

Expediente : 20189613  
Radicado : 20201178859  
Fecha CR : 13/10/2020

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Interesado : EXELTIS SAS  
Fabricante : Laboratorios Liconsa, S.A España

Composición: Cada tableta contiene Venlafaxina clorhidrato equivalente a venlafaxina 75 mg.

Forma farmacéutica: Tabletas de Liberación prolongada.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora solicitud de Registro Sanitario de medicamento con aprobación de estudio farmacocinético.

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

- **Allegar resultados y criterios de la evaluación en la validación *in vivo* (VEN-BE-LCMSMS-01/05) para venlafaxina y O-desvenlafaxina de los parámetros: Efecto Carry Over (memoria), Limite de detección, Efecto Matriz, estabilidad a largo plazo, corto plazo, en ciclos de congelación/descongelación y estabilidad del analito en el instrumento. Allegar 20% de los cromatogramas completos (área, tiempo de retención, fecha de inyección, etc) de la evaluación en la validación.**
- **Allegar información que soporte el uso del medicamento Vandral Retard® 75mg Venlafaxina HCl fabricado por Wyeth Medica Ireland, como el medicamento de referencia para ensayos *in vivo* de biodisponibilidad para venlafaxina HCl.**
- **Allegar soporte que demuestre que los centros Sf. Ioan Cel Nou (Bucarest) y el Analytical Laboratory of Pharma Serv. International (Bucarest), donde se desarrollaron las etapas clínica y analítica del estudio respectivamente VEN-BESD-02-LIC705 y VEN BEMD-04-LIC/05, cumplen con lo establecido en el Artículo 5 de la Resolución 1124 de 2016.**
- **Allegar copia de la póliza de seguros que cubrió la evaluación clínica de la realización del estudio *in vivo* estudio en estado estacionario: VEN BEMD-04-LIC/05, en el cual se realizó la determinación de los analitos venlafaxina y O-desmetilvenlafaxina (ODV) en plasma humano de sujetos en condición de alimentados.**
- **Allegar información que soporte el uso de venlafaxina HCl lote 05VF010200 (75,2kg) como estándar de análisis. Allegar certificados adicionales de análisis, determinación de pureza, cromatogramas, espectros UV o de RMN, etiquetas o rotulos de envase.**

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



### 3.1.7.13. ERLIB®

Expediente : 20177575  
Radicado : 20201040936  
Fecha CR : 27/02/2020  
Interesado : Seven Pharma Colombia S.A.S.  
Fabricante : Hetero Labs Limited Unit V Block BV

Composición: Cada tableta recubierta contiene 150mg de Erlotinib y 100mg Erlotinib.

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora los estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia del medicamento Erlotinib 150mg tabletas recubiertas y de los estudios de bioexención para el medicamento Erlotinib 100mg tabletas recubiertas.

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

- **Allegar validación completa para la determinación *in vitro* de erlotinib, siguiendo los lineamientos presentados en el numeral 10 del Anexo técnico I de la Resolución 1124 de 2016, incluir la evaluación de los parámetros: selectividad, linealidad/rango, límite de cuantificación, exactitud, precisión, efecto del filtro y estabilidad. Allegar 20% de los cromatogramas completos (área, tiempo de retención, fecha de inyección, etc) y el criterio de aceptación de cada parámetro.**
- **Allegar 20% de los cromatogramas completos (área, tiempo de retención, fecha de inyección, etc) para cada una de las valoraciones realizadas en los tres medios del ensayo *in vitro*: pH 1,2; 4,5 y 6.8 sin tensoactivo. Incluir cálculos realizados para la determinación del porcentaje disuelto y en cada uno de los puntos de muestreo: 10, 15, 20, 30 45 y 60 minutos para los perfiles comparativos entre erlotinib tabletas 150mg, lote ERL315001 y Tarceva® tableta 150mg lote N1005B03, así como erlotinib tableta 100mg, lote ERL215001 y erlotinib tabletas 150mg, lote ERL315001.**
- **Aclarar cuál es el tamaño del lote erlotinib 150mg ERL31500B, ya que la solicitud presentada se indica la cantidad de 55000 tabletas. Recuerde que se debe dar cumplimiento al numeral 7.3 de la Resolución 1124 de 2016, el cual indica: “*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 in vivo, según corresponda.*”**

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Allegar soporte que demuestre que el centro Lambda Therapeutics Research Ltd, donde se desarrollaron las etapas clínica y analítica del estudio con Protocolo aprobado No.771-15, cumple con lo establecido en el Artículo 5 de la Resolución 1124 de 2016.
- Aclarar cuál fue el menú suministrado a los sujetos participantes en el estudio durante los periodos 8/01/2016 a 13/01/2016 y el periodo 18/01/2016 a 23/01/2016. Allegar copia del a póliza de seguro médico que cubrió el estudio Protocolo aprobado No.771-15 para la determinación de erlotinib en plasma de voluntarios sanos realizado en el centro Lambda Therapeutics Research Ltd.
- Allegar resultados y criterios de la evaluación en la validación aprobada con Protocolo No. 771.15 del parámetro Integridad de la dilución. Allegar 20% de los cromatogramas completos (área, tiempo de retención, fecha de inyección, etc) de la evaluación en la validación.

#### 3.1.7.14. SECOTEX® OCAS (Tamsulosina)

Expediente : 19977945  
Radicado : 2017048020 /20201217445 /20201217965  
Fecha : 06/04/2017/ 20/11/2020 / 20/11/2020.  
Interesado : BOEHRINGER INGELHEIM S. A  
Fabricante : ASTELLAS PHARMA EUROPE B.V.

Composición: Cada comprimido recubierto de liberación prolongada contiene 0.4mg de Tamsulosina.

Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la evaluación de los alcances 20201217445 y 20201217965, allegados en respuesta al requerimiento emitido vía correo electrónico por el Grupo de Registros Sanitarios con Riesgo de la DMPB.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora ratifica el concepto emitido en el Acta 26 de 2006 SEMPB Numeral 2.1.1.10. En el sentido de recomendar la aprobación de los estudios presentados para el producto SECOTEX® OCAS fabricado por ASTELLAS PHARMA EUROPE B.V. para BOEHRINGER INGELHEIM S. A., se recomienda continuar con el trámite de registro sanitario.

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



### 3.1.7.15. G-MET G-TAB® 1000 MG

Expediente : 20082257  
Radicado : 20201041108 / 20201052857  
Fecha : 2020/02/27  
Fecha CR: : 29/05/2020  
Interesado : PROCAPS S.A.  
Fabricante : PROCAPS S.A.

Composición: Cada tableta recubierta contiene Metformina Clorhidrato 1000 mg.

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora estudios in vivo para solicitud de renovación y actualización de Registro Sanitario para el producto G-MET G-TAB® 1000 MG.

**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 la fase bioanalítica del estudio in vivo se encuentra certificado o reconocido por una autoridad sanitaria de referencia de acuerdo con lo establecido en el artículo 5 de la Resolución 1124 de 2016: “Se aceptarán estudios de Biodisponibilidad (BD) y Bioequivalencia (BE) desarrollados en centros certificados por el INVIMA, o en centros certificados y/o reconocidos por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y sus países miembros, la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA), Departamento Federal de Canadá (Health Canada), la Agencia Farmacéutica y de Dispositivos Médicos de Japón (PMDA), la Agencia Médica Suiza (Swiss Medic) y la Administración de Bienes Terapéuticos de Australia (TGA). Parágrafo. Se aceptarán estudios de Biodisponibilidad (BD) y Bioequivalencia (BE) desarrollados en centros certificados por aquellas Agencias Sanitarias que certifique la Organización Panamericana de la Salud —OPS- como Agencias de Referencia Nacional nivel IV.”**
- **Aclarar si el lote evaluado en el estudio In vivo corresponde a un lote piloto o industrial. Aclarar el Tamaño del lote Industrial. Resolución 1124 de 2016 Numeral 7.3.1 “Las muestras idealmente deben ser tomadas de lotes de escala industrial. Cuando esto no es posible, se pueden utilizar lotes piloto o lotes de producción de pequeña escala, siempre que su tamaño no sea menor al 10%**

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



***del tamaño de los lotes de producción esperado, o 100.000 unidades, lo que sea mayor, y que se fabriquen con la misma formulación, equipos similares y procesos previstos para los lotes de producción industrial. Un lote de menos de 100.000 unidades puede ser aceptado si corresponde al tamaño del lote de producción propuesto, entendiendo que a futuro no será aceptada la ampliación del tamaño de lotes industriales sin el estudio in vitro y/o datos in vivo, según corresponda“.***

- **Allegar el informe de auditoría realizado al estudio IN-VIVO por parte del patrocinador PROCAPS S.A.**
- **Por favor allegar el menú, contenido calorico y la composición de las comidas recibidas por los sujetos en el estudio.**
- **Aclarar cuál es el centro responsable de la etapa Estadística ya que en el “FORMATO DE PRESENTACIÓN Y EVALUACIÓN DE ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD (BD) Y BIOEQUIVALENCIA (BE) indican que es la universidad de la Sabana sin embargo el estudio allegado folio 54 indica “Los análisis farmacocinéticos se realizaron en el CRO, Cra. 49C # 82-120, Barranquilla, Atlántico, mediante la contratación de los servicios estadísticos especializados del Dr John E. Feliciano Alfonso”**
- **Indicar el número de días exacto de lavado pues en el estudio indica que fue el mismo tiempo para todos los sujetos sin embargo manifiestan un rango de 7-14 días.**
- **Dado que el estudio es de diseño abierto indicar como se garantizó la imparcialidad en la fase analítica del estudio.**
- **Allegar los respectivos soportes cromatográficos (mínimo 20%) de la validación de la metodología bioanalítica, tanto para el método como para el sistema.**

**En cuanto al estudio In Vitro allegado se aclara que:**

- **Los perfiles de disolución allegados fueron evaluados sin embargo el concepto de Bioequivalencia depende exclusivamente del estudio In Vivo, dado que el Producto test G-MET fabricado por PROCAPS no cumple criterios para bioexención al no cumplir lo establecido en la resolución 1124 numeral 1.2 “para optar a una bioexención los productos que contienen un IFA clase 3**

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





todos los excipientes en la formulación del producto propuesto debe ser cualitativamente iguales y cuantitativamente similares a los del producto de comparación, según la definición de los límites de calidad de la OMS sobre los cambios cuantitativos permitidos en excipientes para una variación (23).”

- **No se cumple con lo establecido en la resolución 1124 numeral 10.6 “al menos 12 unidades deben ser utilizadas para la determinación de cada perfil. valores de disolución media pueden usarse para estimar la similitud factor de, f2. *para utilizar datos medios del coeficiente de porcentaje de variación en los puntos de tiempo de hasta 10 minutos deben ser no más de 20% y en otros puntos de tiempo no deberían ser más de 10%”.***

### 3.1.7.16. DIMETIL FUMARATO 120MG, 240MG

Expediente : 20188708  
Radicado : 20201167656  
Fecha CR : 2020/09/30  
Interesado : MSN LABORATORIES PRIVATE LIMITED  
Fabricante : MSN LABORATORIES PRIVATE LTD

Composición: Cada capsula de liberación retardada contiene Dimetil fumarato 240mg  
Cada capsula de liberación retardada contiene Dimetil fumarato 120mg

Forma farmacéutica: Capsula de liberación retardada (capsula dura con microtabletas gastroresistentes).

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora estudios in vivo para aprobación del estudio de bioequivalencia para el producto Dimetil fumarato 120mg, 240mg para solicitud de registro sanitario nuevo.

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

- **Allegar estudio de Bioequivalencia en condiciones de alimentación. Lo anterior teniendo en cuenta el producto de estudio corresponde a una forma farmacéutica de liberación modificada y puede afectar el comportamiento farmacocinético del principio activo (Formulaciones de liberación modificada. Numeral 7.4.3.2 del anexo técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016).**

**Para el estudio allegado en condiciones de ayuno:**

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Allegar el Formato de presentación y evaluación de estudios de Biodisponibilidad (BD) y Bioequivalencia (BE), Código: ASS-RSA-FM079, diligenciado en formato Word.
- Allegar CVL o CPP de los países en donde se comercializa el producto.
- Aclarar si la planta de fabricación del producto de estudio (MSN LABORATORIES PRIVATE LTD. Ubicado en PLOT No. 42, ANRICH INDUSTRIAL ESTATE, BOLLARAM, MEDAK Dist-502 325, Telangana India) corresponde a la misma planta de fabricación actual para el producto que se desea comercializar en Colombia.
- Dado que el estudio se desarrolló en el año 2017, el interesado debe certificar que no se han producido cambios en la formulación o en el proceso de fabricación que puedan alterar la absorción del fármaco, y que el producto de prueba es idéntico al producto farmacéutico que presenta para su registro (numeral 7.8 del anexo 1 de la Resolución 1124 de 2016).
- Especificar el tamaño de lote con el que se realizó el estudio in vivo e indicar cuál es el tamaño de lote industrial. Tenga en cuenta que las muestras idealmente deben ser tomadas de lotes de escala industrial. Cuando esto no es posible se debe utilizar los lotes piloto o lotes de producción de pequeña escala, siempre que su tamaño no sea menor al 10% del tamaño de los lotes de producción esperado, o 100.000 unidades, lo que sea mayor, y que se fabriquen con la misma formulación, equipos similares y procesos previstos para los lotes de producción industrial. Un lote de menos de 100.000 unidades puede ser aceptado si corresponde al tamaño del lote de producción propuesto, entendiendo que a futuro no será aceptada la ampliación del tamaño de lotes industriales sin el estudio in vitro y/o datos in vivo, según corresponda. Numeral 7.3.1 del anexo técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016.
- Allegar informe de inspección por parte de la FDA del centro *AnaCipher Clinical Research Organization, 3 and 4 floor, Mirra Kamshetty Mall, Opp. Doordashan Bhavan, Ramanthapur, R.R. District, Hyderabad Telangana, 500013, India*, donde se desarrolló la etapa clínica, analítica y estadística. Lo anterior teniendo en cuenta que en los folios 2557 – 2558 se adjuntó una carta de la FDA donde se informó los resultados de la inspección realizada a este centro el 25 al 31 de enero de 2017 y del 13 al 17 de febrero de 2017. Sin embargo, no se adjuntó este reporte en el dossier.
- Allegar los soportes cromatográficos de la validación bioanalítica (mínimo 20%).
- Allegar la póliza de riesgo que cubrió a los voluntarios en el estudio.
- Allegar estudio de bioexención completo para el producto Dimetil Fumarato tabletas de liberación retardada 120 MG. Los perfiles de disolución allegados corresponden al producto de concentración de 240 MG.

### 3.1.7.17. LOTINERCAN 150 MG TABLETA RECUBIERTA

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Expediente: 20132367  
Radicado: 20191190293 / 20201220783  
Fecha: 25/11/2020  
Interesado: Willow Pharma S.A.S.  
Fabricante: Corealis Pharma

Composición: Cada tableta recubierta contiene 150 mg de Erlotinib

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora alcance al radicado 20191190293 con el fin de dar respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta 18 2020 numeral 3.1.7.1. correspondiente a la aprobación de estudios de bioequivalencia para la solicitud de adición de fabricante.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera adecuados los perfiles de disolución presentados para el producto Erlotinib 150 mg tabletas fabricado por Pharmascience Candiac Plant (con domicilio en 100, Boulevard de l'Industrie, Candiac, Québec, J5R 1J1).

**Sin embargo, recomienda al Grupo de Registros Sanitarios la verificación de los demás requisitos para la aprobación de la solicitud de adición de fabricante: transferencia de tecnología de la planta de fabricación propuesta, la validación del proceso de manufactura y los estudios de estabilidad.**

### 3.1.7.18. LOTINERCAN 100 MG TABLETA RECUBIERTA

Expediente: 20107770  
Radicado: 2017119946 / 20201217601  
Fecha: 24/11/2020  
Interesado: Willow Pharma S.A.S.  
Fabricante: Corealis Pharma

Composición: Cada tableta recubierta contiene 100 mg de Erlotinib

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora alcance al radicado 2017119946 con el fin de dar respuesta a los requerimientos

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



emitidos en el Acta 18 2020 numeral 3.1.7.1. correspondiente a la aprobación de estudios de bioequivalencia para la solicitud de adición de fabricante.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera adecuados los perfiles de disolución presentados para el producto Erlotinib 100mg tabletas fabricado por Pharmascience Candiac. con domicilio en Canadá.

Sin embargo, recomienda al Grupo de Registros Sanitarios la verificación de los demás requisitos para la aprobación de la solicitud de adición de fabricante: transferencia de tecnología de la planta de fabricación propuesta, la validación del proceso de manufactura y los estudios de estabilidad.

### 3.1.7.19. PRAMIXOLE 4.5 MG TABLETAS

Expediente: 20127414  
Radicado: 2017066478 /2018010245 /20191172819 / 20201188231  
Fecha: 14/10/2020/ 31/10/2018 / 05/09/2019 / 14/10/2020  
Interesado: Laboratorios Legrand S.A.  
Fabricante: Macleods Pharmaceuticals Limited

Composición: Cada tableta de liberación prolongada contiene 4.5 mg de Pramipexol Base.

Forma farmacéutica: Tabletas de liberación prolongada

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recurso de reposición en contra de la Resolución No. 2020032490 en el sentido de revocar el artículo primero de la mencionada Resolución con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia in vitro para la obtención del Registro Sanitario nuevo para el producto de la referencia.

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

### 3.1.7.20. EXITELEV® 500 mg TABLETAS RECUBIERTAS (Levetiracetam)

Expediente: 20175206  
Radicado: 20191257024  
Fecha: 20/12/2019  
Fecha CR: 31/08/2020

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Interesado: Novartis de Colombia S.A.  
Fabricante: Lek Pharmaceuticals d.d.

Composición: Cada tableta contiene 500mg de levetiracetam.

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora estudio in-vitro para el producto EXITELEV® 500 mg para la solicitud de registro sanitario nuevo.

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

- **Adjuntar resultados de la evaluación del parámetro Límite de cuantificación en la validación *in vitro*, allegar 20% de los cromatogramas completos (área, tiempo de retención, fecha de inyección, etc) de esta evaluación y el criterio de aceptación del parámetro.**

**NOTA:** La aprobación del presente estudio de bioexención depende (adicionalmente) de la aprobación del estudio in vivo con radicado 20191253089, en el cual fue comparado el medicamento test Levetiracetam 1000mg, lote AP9359, utilizado como biolote en el presente estudio, contra el medicamento de referencia Keppra® 1000mg levetiracetam.

### 3.1.7.21. RAZATEC (RASAGILINA) 0,5 MG TABLETAS

Expediente: 20155594  
Radicado: 20181254986 / 20201004135  
Fecha CR: 29/05/2020 / 13/01/2020  
Interesado: Xinetix pharma S.A.S.  
Fabricante: Macleods Pharmaceuticals Limited

Composición: Cada tableta contiene 0,5mg de rasagilina.

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta a los requerimientos emitidos mediante Acta No. 16 de 2019 SEM numeral 3.1.7.6 con el fin de continuar con la solicitud de estudio farmacocinético para el producto Razatec (rasagilina) 0,5 mg tabletas y se conceda el registro sanitario nuevo

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento emitido mediante Acta No. 16 de 2019 SEM numeral 3.1.7.6, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los estudios farmacocinéticos para el producto Razatec® (Rasagilina 0,5mg) tabletas, fabricado por Macleods Pharmaceuticals Limited - India, frente al producto de referencia Azilect® (Rasagilina 0,5mg) tabletas, fabricado por Teva Neuroscience Inc, Estados Unidos.

**3.1.7.22. JANUMET XR 100/1000MG**

Expediente: 20068050  
Radicado: 20191103957 / 20201179337  
Fecha CR: 11/05/2020 / 01/10/2020  
Interesado: Merck Sharp Dohme Colombia S.A.S.  
Fabricante: AIAC International Pharma LLC

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

Forma farmacéutica: Tableta recubierta de liberación prolongada

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al requerimiento emitido en acta 26 de 2019 numeral 3.1.7.12. para continuar con la adición de nuevo fabricante.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos mediante Acta No. 26 de 2019 SEM numeral 3.1.7.12, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los estudios de bioexención para el fabricante adicional del producto JANUMET® XR 100/1000mg tableta recubierta de liberación prolongada (Sitagliptina 100mg/Metformina 1000mg), elaborado por MSD International GmbH -Las Piedras (Puerto Rico), comparado frente al producto de referencia JANUMET® XR 100/1000mg tableta recubierta de liberación prolongada (Sitagliptina 100mg/Metformina 1000mg), fabricado por MSD International GmbH LLC – Arecibo (Puerto Rico).

**3.1.7.23. AZATIOPRINA 50 MG  
AZATIOPRINA 100MG**

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Expediente: 20023909  
Radicado: 20201177656  
Fecha: 29/10/2020  
Interesado: NEXT PHARMA SOURCING S.A.S.  
Fabricante: RPG LIFE SCIENCE LIMITED

Composición: Cada tableta contiene 50 mg y 100mg de Azatioprina.

Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora estudio in-vivo para Aziotropina 100mg frente al comparador de referencia y estudio In-vitro para Azatioprina 50mg.

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

- Presentar la validación del ensayo *in vitro* y la evaluación de los perfiles de disolución en los medios de disolución de HCl pH 1,2; buffer acetato pH 4,5 y medio buffer fosfato a pH 6,8; siguiendo los lineamientos presentados en el numeral 10 del Anexo técnico I de la Resolución 1124 de 2016. Allegar 20% de los cromatogramas completos tanto para validación como para los perfiles de disolución, incluir: área, tiempo de retención, fecha de inyección, etc, para cada valor de pH de las muestras evaluadas. Anexar cálculo estadístico del factor de similitud f2.
- Allegar información que soporte el uso del medicamento Imurek® 50mg Azatioprima fabricado por Aspen Pharma Trading Limited como el medicamento de referencia para ensayos *in vivo* de biodisponibilidad para azatioprina.
- Allegar soporte que demuestre que el centro Raptin Research Ltd donde se desarrolló la etapa analítica del estudio BE/18/584 cumple con lo establecido en el Artículo 5 de la Resolución 1124 de 2016 para Buenas Prácticas Analíticas.
- Aclarar cuál fue el menú ofrecido a los participantes del estudio durante su duración, el contenido calórico de cada comida y las horas de administración de estas.
- Allegar resultados y criterios de la evaluación en la validación del parámetro Efecto Carry over (memoria) para la valoración de azatioprina *in vivo*. Allegar 20% de los cromatogramas completos de la evaluación realizada.

### 3.1.7.24. DESVE ® 100

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Expediente: 20137607  
Radicado: 2017175820/ 20181269088 / 20201192278  
Fecha: 17/11/2020 / 28/12/2018 / 19/10/2020  
Interesado: Eurofarma Colombia S.A.S.  
Fabricante: Eurofarma laboratorios S.A. brasil

Composición: Cada tableta de liberación prolongada contiene 100 mg de desvenlafaxina.

Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recurso de reposición a la resolución 2020031111 en el sentido de revocar el artículo primero de la mencionada Resolución con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para el producto de la referencia.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, incluyendo el recurso de reposición presentado contra el concepto emitido en Acta No. 02 de 2020 SEM, numeral 3.1.7.21, en el cual el interesado allegó información técnica relevante y su argumentación respectiva, la cual da respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos mediante Acta No. 9 de 2018 SEM numeral 3.1.7.6, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para el producto Desve® 100mg desvenlafaxina tableta de liberación prolongada fabricada por Eurofarma Laboratorios S.A., de Brasil comparado frente al producto de referencia Pristiq® 50mg desvenlafaxina tableta de liberación prolongada, fabricado por Pfizer Ireland de Irlanda.

### 3.1.7.25. GEFTRA® 250 MG TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente: 20187314  
Radicado: 20201148560  
Fecha: 7/09/2020  
Interesado: Seven Pharma Colombia.  
Fabricante: Hetero Labs Limited.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 250mg de Gefitinib.

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora estudio biodisponibilidad y bioequivalencia del medicamento Gefitinib 250 mg tabletas recubiertas.

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





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

1. Allegar estudio in vitro de administración del producto por sonda nasogástrica, teniendo en cuenta que en Guías Internacionales de realización del estudio de Gefitinib tabletas, como FDA y EMA, además del estudio in vivo solicitan realizar un estudio cuando el producto es administrado por sonda nasogástrica y teniendo también en consideración que el Innovador Iressa® en su ficha técnica o resumen de las características del producto, en la forma de administración establece que la dispersión puede ser administrada también a través de sonda nasogástrica o de gastrostomía.
2. Allegar los resultados estadísticos en intervalo de confianza del 90% para AUC 0-∞, siguiendo lo establecido en el numeral 7.4.7 de la Resolución 1124 de 2016. Parámetros a ser evaluados: El área bajo la curva de la gráfica concentración vs tiempo de plasma, suero o sangre desde el tiempo cero hasta el tiempo infinito (AUC 0-∞). Adicionalmente allegar la información respecto a la potencia estadística obtenida con el estudio.
3. Aclarar si el lote con el cual se realizó el estudio corresponde a un lote piloto o a un lote industrial. Lo anterior, teniendo en cuenta que el numeral 7.3.1, de la Resolución 1124 de 2016, indica 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 por cuanto el lote de producción propuesto es menor de 100.000 unidades.

**3.1.7.26. XALUTEM® 5 mg TABLETAS  
XALUTEM® 2,5 mg TABLETAS**

Expediente: 20155907 / 20155916  
Radicado: 20181258988 / 20201147117 / 20201220766  
20181259136 / 20201155046 / 20201218294  
Fecha: 9/10/2020  
Interesado: Biotechnological Medical Solutions  
Fabricante: Indoco Remedies Limited.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 5 mg de Apixaban.  
Cada tableta recubierta contiene 2,5mg de Apixaban.

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora estudio bioequivalencia para el producto Apixaban 5mg tabletas y los perfiles de

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



disolución para el producto Apixaban 2,5 mg, con el fin de continuar con el proceso de registro sanitario de los productos.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado no dio respuesta satisfactoria al requerimiento emitido mediante Acta No. 07 de 2019, numeral 3.1.7.11, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión revisora no recomienda aceptar el estudio de Bioequivalencia in vivo para el producto Apixaban 5 mg fabricado por Indoco remedies Limited (Plant III), India.

Lo anterior, por cuanto no se demostró estabilidad de las muestras de los voluntarios durante el tiempo de almacenamiento, es decir, desde que fueron obtenidas, hasta su cuantificación (67 días). Según se indica, se repitieron las pruebas con muestras de 70 días, basado en un análisis de causas que arrojó un "error inconcluso" de las primeras muestras, sin embargo, no se allegan los resultados del análisis de estabilidad de las nuevas muestras.

El estudio in vitro por sonda nasogástrica fue realizado con lotes diferentes al biolote y no se allegaron las fotografías mencionadas en la documentación.

Adicionalmente, no se recomienda aprobar los perfiles de disolución por proporcionalidad de dosis para la concentración de apixabán de 2.5mg, por cuanto:

- Estaba condicionado a la aprobación del estudio de Bioequivalencia in vivo de la concentración de 5mg.
- Los perfiles fueron realizados frente a un lote (AMM1C86) diferente al biolote (AIP1C66)
- No se allegó el parámetro de robustez en las validaciones a pH 1.2, 4,5 y 6.8.

**3.1.7.27. GABAPENTIN MK 400 MG  
GABAPENTIN MK 300 MG**

Expediente: 19948604 /19942333  
Radicado: 20181252518 /20191166645 / 20201168275 / 20201189698  
Fecha: 25/09/2020 /  
Interesado: Tecnoquímicas S.A.  
Fabricante: Tecnoquimicas S.A.

Composición: Cada cápsula dura contiene Gabapentina 400 mg  
Cada cápsula dura contiene Gabapentina 300 mg

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**Solicitud:** El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recurso de reposición a la resolución 2020027739 en el sentido de revocar el artículo primero y en su lugar declarar la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para el producto gabapentin MK 400 mg y la bioexención para gabapentin MK 300 mg.

**CONCEPTO:** Revisados los argumentos enviados en el recurso de reposición frente a la negación del acta 05 de 2020, numeral 3.1.7.19, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el estudio de Bioequivalencia para el producto Gabapentin 400mg cápsulas fabricado por Tecnoquimicas S.A., frente al producto de la referencia Neurontin® de Pfizer.

**Adicionalmente se recomienda aprobar la proporcionalidad de dosis para el producto Gabapentin 300mg cápsulas fabricado por Tecnoquimicas S.A.**

**Este concepto solo aplica para la formulación allegada mediante el presente radicado, toda vez que es diferente a la formulación que reposa en el Registro sanitario vigente.**

### 3.1.9. Modificación de dosificación y posología

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

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

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

Forma farmacéutica: Solución Oral

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

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

**INDICACIÓN:**

Medicación sintomática del resfriado común.

**CONTRAINDICACIONES:**

- Hipersensibilidad a los componentes - Contraindicado en el recién nacido y en prematuros y en pacientes que estén recibiendo tratamiento con inhibidores de la MAO o se encuentren en las dos semanas siguientes a la interrupción del tratamiento.
- Pacientes con enfermedades hepáticas graves (con insuficiencia hepática o sin ella) o hepatitis viral (aumenta el riesgo de hepatotoxicidad).

**PRECAUCIONES Y AVERTENCIAS**

**Advertencias y precauciones asociadas a dexclorfeniramina:**

Debe usarse con precaución en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho o elevación de la presión intraocular, hipertiroidismo, úlcera péptica estenosante, obstrucción piloroduodenal, hipertrofia prostática u obstrucción del cuello de la vejiga, enfermedad cardiovascular incluyendo hipertensión arterial.

Los pacientes mayores de 60 años son más sensibles a los efectos de dexclorfeniramina sobre el sistema nervioso central. En estos pacientes, puede causar mareos, sedación y bajadas de tensión.

**Población pediátrica**

Dexclorfeniramina puede producir excitación paradójica, particularmente en niños.

La seguridad y eficacia no ha sido establecida en niños menores de 2 años de edad, por lo que se desaconseja su empleo en este grupo de edad.

**Advertencias y precauciones asociadas al acetaminofén:**

Se debe administrar el paracetamol con precaución, evitando tratamientos prolongados en pacientes con anemia, afecciones cardiacas o pulmonares o con

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**disfunción grave hepática y renal (en este último caso, el uso ocasional es aceptable, pero la administración prolongada de dosis elevadas puede aumentar el riesgo de aparición de efectos renales adversos).**

**La utilización de paracetamol en pacientes que consumen habitualmente alcohol (tres o más bebidas alcohólicas al día) puede provocar daño hepático.**

**Se recomienda precaución en pacientes asmáticos sensibles al ácido acetilsalicílico, debido a que se han descrito ligeras reacciones broncoespásticas con paracetamol (reacción cruzada) en estos pacientes, aunque sólo se han manifestado en una minoría de dichos pacientes, puede provocar reacciones graves en algunos casos, especialmente cuando se administra en dosis altas.**

**El uso simultáneo de más de un medicamento que contenga paracetamol puede dar lugar a cuadros de intoxicación, se debe por ello comprobar la ausencia de paracetamol en la composición de otros medicamentos que se estén tomando concomitantemente.**

**Los cuadros tóxicos asociados a paracetamol se pueden producir tanto por la ingesta de una sobredosis única o por varias tomas con dosis excesivas de paracetamol. Deberá administrarse un antídoto lo antes posible, aunque el paciente no presente sintomatología.**

**Se han producido comunicaciones de casos de hepatotoxicidad con dosis diarias terapéuticas.**

**Si el dolor se mantiene durante más de 5 días o la fiebre durante más de 3 días, o empeoran o aparecen otros síntomas, se debe reevaluar la situación clínica.**

**Interferencias con pruebas analíticas:**

**El paracetamol puede alterar los valores de las siguientes determinaciones analíticas:**

**Sangre: aumento (biológico) de transaminasas (ALT y AST), fosfatasa alcalina, amoníaco, bilirrubina, creatinina, lactato deshidrogenasa (LDH) y urea; aumento (interferencia analítica) de glucosa, teofilina y ácido úrico. Aumento del tiempo de protrombina (en pacientes con dosis de mantenimiento de warfarina, aunque sin significación clínica). Reducción (interferencia analítica) de glucosa cuando se utiliza el método de oxidasa-peroxidasa.**

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**Orina:** pueden aparecer valores falsamente aumentados de metadrenalina y ácido úrico.

**Pruebas de función pancreática mediante la bentiromida:** el paracetamol, como la bentiromida, se metaboliza también en forma de arilamina, por lo que aumenta la cantidad aparente de ácido paraaminobenzoico (PABA) recuperada; se recomienda interrumpir el tratamiento con paracetamol al menos tres días antes de la administración de bentiromida.

**Determinaciones del ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA) en orina:** en las pruebas cualitativas diagnósticas de detección que utilizan nitrosonaftol como reactivo, el paracetamol puede producir resultados falsamente positivos. Las pruebas cuantitativas no resultan alteradas.

## Fertilidad, embarazo y lactancia

### Embarazo

#### Respecto a dexclorfeniramina:

**No hay estudios adecuados y bien controlados con maleato de dexclorfeniramina en la mujer embarazada.**

**Por tanto, la seguridad de uso durante el embarazo no está establecida. Sólo se debe usar durante los 2 primeros trimestres del embarazo sólo si los beneficios superan a los riesgos.**

**Maleato de dexclorfeniramina no debe usarse en el tercer trimestre del embarazo porque el recién nacido y los prematuros pueden tener reacciones graves a los antihistamínicos.**

#### Respecto al acetaminofén:

**Una gran cantidad de datos en mujeres embarazadas indican la ausencia de toxicidad fetal/neonatal o malformaciones congénitas. Los estudios epidemiológicos sobre el desarrollo neurológico de niños expuestos a paracetamol en el útero muestran resultados no concluyentes. Si es clínicamente necesario, puede utilizarse paracetamol durante el embarazo, pero debe usarse la dosis mínima eficaz durante el menor tiempo posible y con la menor frecuencia posible.**

### Lactancia

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



### **Respecto a dexclorfeniramina:**

**Se desconoce si maleato de dexclorfeniramina/metabolitos se excretan en la leche materna.**

**Ya que algunos antihistamínicos se excretan en la leche materna, el empleo no se recomienda en mujeres en periodo de lactancia.**

### **Respecto al acetaminofén:**

**Aunque en la leche materna se han medido concentraciones máximas de 10 a 15 µg/ml (de 66,2 a 99,3 µmoles/l) al cabo de 1 ó 2 horas de la ingestión, por parte de la madre, de una dosis única de 650 mg, en la orina de los lactantes no se ha detectado paracetamol ni sus metabolitos. La vida media en la leche materna es de 1,35 a 3,5 horas. No se han producido comunicaciones de efectos adversos en niños.**

**Paracetamol se puede utilizar en mujeres en periodo de lactancia si no se excede la dosis recomendada. Se debe tener precaución en el caso de uso prolongado.**

### **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

**El maleato de dexclorfeniramina, puede producir somnolencia alterando la capacidad mental y/o física requerida para la realización de actividades potencialmente peligrosas, como la conducción de vehículos o el manejo de máquinas. Se debe advertir a los pacientes que no conduzcan ni utilicen máquinas si sienten somnolencia, hasta que se compruebe que la capacidad para realizar estas actividades no queda afectada.**

### **DOSIFICACIÓN**

**Niños de 2 a 6 años: 1,5 mL (29 gotas) cada 6 horas.**

**Niños de 6 a 12 años: 3 mL (78 gotas) cada 6 horas.**

**No exceder las dosis recomendadas, puede ocurrir daño hepático.**

**Nota: se mantiene la posología presentada por el usuario, se deja a consideración de la Sala si debe exigirse para el producto la dosis expresada explícitamente de acuerdo con el peso (usando las edades únicamente como guía).**

### **CONDICIÓN DE VENTA: Sin formula facultativa**

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



## **INTERACCIONES:**

### **Interacciones de la dexclorfeniramina:**

Los inhibidores de la MAO prolongan e intensifican los efectos anticolinérgicos de dexclorfeniramina y su administración conjunta puede producir hipotensión severa, por lo que su uso simultáneo está contraindicado o hasta que hayan transcurrido dos semanas desde la finalización del tratamiento con IMAOs.

El uso concomitante de antihistamínicos con alcohol, antidepresivos tricíclicos, barbitúricos u otros depresores del sistema nervioso central puede potenciar los efectos sedantes de dexclorfeniramina, por lo que se debe evitar la administración simultánea de estas sustancias con Dexclorfeniramina. Los antihistamínicos pueden disminuir la acción de los anticoagulantes orales, por lo que habrá que realizar los controles pertinentes con la finalidad de ajustar la dosis del anticoagulante si fuera preciso.

### **Interacciones con pruebas de laboratorio**

El tratamiento con dexclorfeniramina debe suspenderse aproximadamente 48 horas antes de realizar cualquier prueba cutánea ya que puede enmascarar el resultado de estas pruebas.

### **Interacciones del acetaminofén**

La hepatotoxicidad potencial del paracetamol puede verse incrementada por la administración de grandes dosis o de dosis prolongadas de una serie de sustancias, por inducción de los enzimas microsomales hepáticos. Estos agentes también pueden provocar una disminución en los efectos terapéuticos del paracetamol. Dichas sustancias son: barbitúricos, carbamazepina, hidantoínas, isoniazida, rifampicina y sulfinpirazona.

**Alcohol etílico:** Se ha producido hepatotoxicidad en alcohólicos crónicos con diferentes dosis (moderadas y excesivas) de paracetamol, por aumento de sus efectos.

**Anticoagulantes orales derivados de la cumarina o de la indandiona:** La administración crónica de dosis de paracetamol superiores a 2 g/día con este tipo de productos, puede provocar un incremento del efecto anticoagulante, posiblemente debido a una disminución de la síntesis hepática de los factores que favorecen la coagulación.

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





**Anticolinérgicos:** El comienzo de la acción del paracetamol puede verse retrasado o ligeramente disminuido, aunque el efecto farmacológico no se ve afectado de forma significativa por la interacción con anticolinérgicos.

**β-bloqueantes, propranolol:** El propranolol inhibe el sistema enzimático responsable de la glucuronidación y oxidación del paracetamol. Por lo tanto, puede potenciar la acción del paracetamol.

**Carbón activado:** reduce la absorción del paracetamol cuando se administra inmediatamente después de una sobredosis.

**Anticonceptivos orales:** Incrementa la glucuronidación, aumentando así el aclaramiento plasmático y disminuyendo la semivida del paracetamol. Por lo tanto, reduce los efectos del paracetamol.

**Diuréticos del ASA:** los efectos de los diuréticos pueden verse reducidos, ya que el paracetamol puede disminuir la excreción renal de prostaglandinas y la actividad de la renina plasmática.

**Lamotrigina:** El paracetamol puede reducir las concentraciones séricas de lamotrigina, produciendo una disminución del efecto terapéutico.

**Probenecid:** Puede incrementar ligeramente la eficacia terapéutica del paracetamol.

**Zidovudina:** Puede provocar la disminución de los efectos farmacológicos de la zidovudina por un aumento del aclaramiento de dicha sustancia.

**Anticonvulsivantes (fenitoína, fenobarbital, metilfenobarbital, primidona):** Disminución de la biodisponibilidad del paracetamol, así como potenciación de la hepatotoxicidad en sobredosis, debido a la inducción del metabolismo hepático.

**Metoclopramida y domperidona:** aumentan la absorción del paracetamol en el intestino delgado, por el efecto de estos medicamentos sobre el vaciado gástrico.

**Resinas de intercambio iónico (colestiramina):** Disminución en la absorción del paracetamol, con posible inhibición de su efecto, por fijación del paracetamol en intestino.

## REACCIONES ADVERSAS

**Efectos secundarios de la dexclorfeniramina:**

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La reacción adversa más frecuente de maleato de dexclorfeniramina es la somnolencia ligera o moderada. Otras posibles reacciones adversas incluyen las siguientes: reacciones cardiovasculares, reacciones hematológicas, reacciones del sistema nervioso, reacciones gastrointestinales, reacciones genitourinarias, reacciones respiratorias.

**Reacciones adversas generales:** urticaria, rash, shock anafiláctico, fotosensibilidad, sudoración excesiva, escalofríos, sequedad de boca, nariz y garganta.

**Efectos secundarios del acetaminofén:**

**Trastornos vasculares:** Hipotensión

**Trastornos hepatobiliares:** Niveles aumentados de transaminasas hepáticas

**Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:** Malestar

**Trastornos de la sangre y del sistema linfático:** Trombocitopenia, agranulocitosis, leucopenia, neutropenia, anemia hemolítica.

**Trastornos del metabolismo y de la nutrición:** Hipoglucemia

**Trastornos hepatobiliares:** Hepatotoxicidad (ictericia)

**Trastornos renales y urinarios:** Piuria estéril (orina turbia), efectos renales adversos.

**Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:** Reacciones de hipersensibilidad que oscilan, entre una simple erupción cutánea o una urticaria y shock anafiláctico.

**Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:** Se han notificado reacciones cutáneas graves.

**Adicionalmente, recomienda negar el documento denominado resumen información farmacológica, dado que no se ajusta al presente concepto.**

### 3.1.9.2. FEMSTAT® OVULOS

Expediente : 19931699  
Radicado : 20201214745

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Fecha : 17/11/2020  
Interesado : Grünenthal Colombiana S.A.

Composición: Cada óvulo contiene 0.1 g de Butoconazol Nitrato

Forma farmacéutica: Óvulo

Indicaciones:

Femstat® óvulos se indica para el tratamiento local de infecciones vulvovaginales por hongos causadas por especies de *Candida*. Este puede utilizarse en combinación con terapia de antibióticos y anticonceptivos orales y es efectivo tanto en mujeres embarazadas como no embarazadas, pero debería utilizarse únicamente durante el segundo y tercer trimestre en mujeres embarazadas. La candidiasis debería confirmarse por medio de un cultivo de secreción vaginal.

Contraindicaciones:

Precauciones y advertencias: se debería advertir a la paciente acerca de suspender el medicamento durante la menstruación o en respuesta al alivio de los síntomas. Si los síntomas clínicos persisten, deberían repetirse los ensayos microbiológicos con el fin de descartar otros patógenos y confirmar el diagnóstico. Si se reporta sensibilización o irritación durante su uso, debería discontinuarse el tratamiento. No debería confiarse en condones o diafragmas para prevenir las enfermedades transmitidas sexualmente o el embarazo cuando se utiliza el producto, ya que puede debilitar el látex de los condones o diafragma. Carcinogénesis: estudios de largo plazo en animales no se han llevado a cabo para valorar las propiedades carcinogénicas de este medicamento. Mutagénesis: nitrato de butoconazol no fue mutagénico en microbios o en ensayos letales dominantes llevados a cabo en micro núcleo de ratón o ratas.

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

- Modificación de dosificación
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto versión 1.0 del 09-Oct-2020
- Información para prescribir versión 1.0 del 09-Oct-2020

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda ajustar la indicación y el ítem de advertencias y precauciones así:

**Indicaciones:**

**Femstat® óvulos se indica para el tratamiento local de infecciones vulvovaginales por hongos causadas por especies de candida. La candidiasis debería confirmarse por medio de un cultivo de secreción vaginal.**

**Incluir en advertencias y precauciones:**

**Este puede utilizarse en combinación con terapia de antibióticos y anticonceptivos orales y es efectivo tanto en mujeres embarazadas como no embarazadas, pero debería utilizarse únicamente durante el segundo y tercer trimestre en mujeres embarazadas. Teniendo en cuenta que esta información no hace parte de las indicaciones del producto si no a advertencias relacionadas con el mismo.**

**Adicionalmente recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:**

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de contraindicaciones**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación de interacciones**

**Nueva dosificación**

**Dosis**

**La dosis suele ser:**

**FEMSTAT® óvulos vaginales: un óvulo cada noche durante 3 noches consecutivas. Si es necesario, el tratamiento con esta dosis debe prolongarse otros tres días.**

**Pacientes pediátricos:**

**No hay datos disponibles sobre la seguridad y eficacia de FEMSTAT® en niñas y adolescentes hasta los 18 años.**

**Inserte un óvulo profundamente en la vagina preferiblemente en posición acostada.**

**Si es necesario, se puede aplicar alguna crema en la zona vulvar.**

**El tratamiento no debe interrumpirse al inicio de la menstruación.**

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La duración del tratamiento debe controlarse estrictamente de acuerdo con lo prescrito, incluso si los síntomas se han reducido o ya parecen haberse recuperado.

#### Nuevas contraindicaciones

Hipersensibilidad al butoconazol, a los imidazoles o alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

#### Nuevas reacciones adversas

Las reacciones adversas se enumeran en orden de frecuencia, desde los más comunes primero, usando la siguiente convención:

Muy común ( $\geq 1/10$ )

Común ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ )

Infrecuente ( $\geq 1/1,000$  a  $< 1/100$ )

Raro ( $\geq 1/10,000$  a  $< 1/1,000$ )

Muy raro ( $< 1/10,000$ )

No conocido (no puede ser estimado de los datos disponibles de estudios clínicos).

#### Desordenes generales y condiciones en el sitio de administración:

##### Infrecuente:

Reacciones locales como dolor, sensación de ardor, aumento del prurito o hinchazón local

##### No conocida:

Pueden producirse reacciones de hipersensibilidad local y generalizada (incluidas reacciones anafilactoides). Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas después de la autorización para comercialización del medicamento. Ya que esto permite la monitorización continua del balance beneficio / riesgo del medicamento. Los profesionales de la salud deben informar cualquier sospecha de reacciones adversas.

#### Nuevas interacciones

No hay datos disponibles.

En cuanto al Inserto versión 1.0 del 09-Oct-2020 e Información para prescribir versión 1.0 del 09-Oct-2020 se deben ajustar al presente concepto en los ítems de indicación advertencias y precauciones.

### 3.1.9.3. BRIVIACT® 10 MG/ML SOLUCIÓN INYECTABLE PARA PERFUSIÓN

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Expediente : 20149188  
Radicado : 20201218746  
Fecha : 23/11/2020  
Interesado : UCB PHARMA S.A.

Composición: Cada 1 mL de solución inyectable contiene BRIVARACETAM 10,0 mg

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

Briviact está indicado como terapia concomitante en el tratamiento de las crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en adultos y adolescentes a partir de 16 años de edad con epilepsia

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo, a otros derivados de la pirrolidona o a alguno de los excipientes

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 y grupo etario
- Inserto Versión “Extencion de dosis”
- Información para prescribir versión “extencion de dosis”

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

- **Modificación de dosificación y grupo etario**
- **Inserto Versión “Extencion de dosis”**
- **Información para prescribir versión “extencion de dosis”**

**Nueva dosificación y grupo etario**

## **POSOLOGÍA Y MÉTODO DE ADMINISTRACIÓN**

**Posología:**

**El tratamiento con brivaracetam puede iniciarse tanto por administración intravenosa como por administración oral. Cuando se pasa de la administración oral a la**

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



intravenosa o viceversa, se debe mantener la dosis diaria total y la frecuencia de administración. Brivaracetam solución inyectable y para perfusión es una alternativa para pacientes en los que la administración oral no es temporalmente viable.

La dosis de inicio recomendada es 50 mg/día o 100 mg/día, según la evaluación del médico sobre la reducción de la crisis requerida frente a los posibles eventos adversos.

La dosis se debe administrar en dos dosis iguales, una por la mañana y otra por la noche. La dosis se puede ajustar en función de la respuesta individual y de la tolerabilidad del paciente en un rango de dosis de 50 mg/día a 200 mg/día.

No hay experiencia en la administración intravenosa de brivaracetam dos veces al día por un período mayor de cuatro días.

#### Dosis olvidadas

Si el paciente se olvida de tomar una o más dosis, se recomienda que tome una única dosis tan pronto como se acuerde y que tome la siguiente dosis a su hora normal por la mañana o por la noche. Esto puede evitar que la concentración plasmática de brivaracetam caiga por debajo del nivel de eficacia y que ocurran crisis repentinas.

#### Suspensión del tratamiento

Si se tiene que suspender el tratamiento con brivaracetam se recomienda hacerlo de forma gradual con reducciones de 50 mg/día semanalmente. Después de 1 semana de 2 tratamiento con 50 mg/día, se recomienda una última semana de tratamiento con una dosis de 20 mg/día.

#### Método de Administración

- **Bolo intravenoso:** brivaracetam se puede administrar como un bolo intravenoso sin dilución.

- **Perfusión intravenosa:** brivaracetam se puede diluir con un diluyente compatible y ser administrado como perfusión intravenosa durante 15 minutos. Después de la administración intravenosa un sabor amargo puede ser experimentado.

Este medicamento no se debe mezclar con otros medicamentos.

La inyección en bolo o la perfusión intravenosa de brivaracetam no han sido estudiadas en condiciones agudas; ej. estado epiléptico y por lo tanto no se recomienda para dicha condición.

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



## Poblaciones Especiales

### Pacientes en edad avanzada (a partir de 65 años)

No se requiere ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada. La experiencia clínica en pacientes  $\geq 65$  años es escasa.

### Insuficiencia renal

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal. No se recomienda Brivaracetam en pacientes con enfermedad renal en fase terminal que son tratados con diálisis debido a la falta de datos.

### Insuficiencia hepática

La exposición a brivaracetam se incrementó en pacientes con enfermedad hepática crónica. Se debe considerar una dosis de inicio de 50 mg/día. Para todas las etapas de insuficiencia hepática, se recomienda una dosis máxima diaria de 150 mg dividida en 2 dosis.

### Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de brivaracetam en menores de 16 años de edad.”

#### 3.1.9.4. ZENTEL 400 MG TABLETAS ZENTEL® SUSPENSION 4 %

Expediente : 224203 / 224201  
Radicado : 20201221281 / 20201221293  
Fecha : 25/11/2020  
Interesado : GLAXOSMITHKLINE COLOMBIA S.A

Composición: Cada tableta cubierta con película contiene Albendazol 400 mg.  
Cada 100 mL contiene ALBENDAZOL 4,00 g

Forma farmacéutica: tableta cubierta con película  
Suspensiones

Indicaciones:

Zentel es un carbamato de bencimidazol con actividad antihelmíntica y anti-protozoarios, eficaz en el tratamiento contra los siguientes parásitos intestinales y tisulares: gusanos redondos (ascaris lumbricoides), gusanos en forma de alfiler (enterobius vermicularis),

Acta No. 05 de 2021 SEM

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





gusanos en forma de gancho (*necator americanus*, *ancylostoma duodenale*), gusanos en forma de látigo (*trichuris trichiura*), gusanos filariformes (*strongyloides stercoralis*), gusanos en forma de cinta (*taenia* spp e *hymenolepis nana* solamente en el caso de parasitismo asociado), clonorquiasis (*chlonorchis sinensis*), opistorquiasis (*opisthorchis viverrini*) y larva migrans cutánea; giardiasis (g. *lamblia*, g. *duodenalis*, g. *intestinalis*, *lamblia intestinalis*) en niños.

#### Contraindicaciones:

Zentel no debe administrarse durante el embarazo, ni en mujeres que se piense que están embarazadas. zentel está contraindicado en pacientes con una historia conocida de hipersensibilidad al fármaco (albendazol o demás constituyentes).

nuevas advertencias y precauciones:

Para evitar la administración de zentel durante el embarazo temprano, las mujeres en edad de concebir deben iniciar el tratamiento durante la primera semana de la menstruación o después de una prueba negativa de embarazo.

El tratamiento con zentel podría revelar una neurocisticercosis preexistente, especialmente en áreas con una infección aguda por taenosis. los pacientes podrían experimentar síntomas neurológicos como convulsiones, incremento en la presión intracraneal y signos focales, como resultado de una reacción inflamatoria ocasionada por la muerte de los parásitos en el cerebro. los síntomas podrían presentarse poco después de administrar el tratamiento, por lo cual deberá iniciarse inmediatamente una terapia adecuada con esteroides y anticonvulsivos.

Zentel suspensión contiene ácido benzoico, el cual es un irritante leve para la piel, ojos y membranas mucosas. puede aumentar el riesgo de ictericia en los bebés recién nacidos.

#### Embarazo y lactancia

##### Embarazo

Zentel no debe administrarse durante el embarazo ni en mujeres que se piense que están embarazadas.

##### Lactancia

No se sabe si el albendazol o sus metabolitos se secretan en la leche materna humana. por lo tanto, zentel no debe usarse durante la lactancia, a menos que se considere que los beneficios potenciales superan a los riesgos potenciales asociados con el tratamiento.

#### Efectos en la habilidad para conducir automóviles y usar maquinarias

No se tienen estudios para investigar el efecto de zentel sobre el desempeño al manejar o la capacidad para operar maquinaria. sin embargo, al manejar vehículos u operar

Acta No. 05 de 2021 SEM

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



maquinaria, deberá tomarse en cuenta que se han reportado mareos después de usar zentel.

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 y grupo etario
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación en Interacciones
- Inserto Versión GDS27/ IPI11 de 28 de mayo de 2020
- Información para prescribir versión versión GDS27/ IPI11 de 28 de mayo de 2020

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala recomienda al interesado acoger la unificación conceptuada para el principio activo en el Acta 02 de 2021 numeral 3.1.13.2. con el fin de unificar el nombre técnico de los parásitos y armonizar el conjunto de la información farmacológica.

### 3.1.9.5. ROSINA® 20 3MG/0,02MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Expediente : 20095736  
Radicado : 20201224000  
Fecha : 27/11/2020  
Interesado : GEDEON RICHTER COLOMBIA S.A.S.

Composición: Drospirenona 3 mg; etinilestradiol 0,02 mg.

Forma farmacéutica: Tableta cubierta con película

Indicaciones:

Anticoncepción Oral

Contraindicaciones:

No se deben utilizar anticonceptivos hormonales combinados (ahcs) en las siguientes condiciones. si alguna de ellas aparece por primera vez mientras se emplean ahc, la administración del preparado debe ser suspendida inmediatamente.

- Presencia o riesgo de trombo embolismo venoso (tev).

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Trombo embolismo venoso: tev actual (con anticoagulantes) o antecedentes del mismo (p. ej., trombosis venosa profunda (tvp) o embolia pulmonar (ep)).
- Predisposición hereditaria o adquirida conocida al tromboembolismo venoso, como resistencia a la pca (incluyendo el factor v leiden), deficiencia de antitrombina iii, deficiencia de proteína c, deficiencia de proteína s.
- Cirugía mayor con inmovilización prolongada.
- Riesgo elevado de trombo embolismo venoso debido a la presencia de varios factores de riesgo.
- Presencia o riesgo de trombo embolismo arterial (tea).
- Trombo embolismo arterial: trombo embolismo arterial actual, antecedentes de trombo embolismo (p. ej. infarto de miocardio) o afección prodrómica (p. ej. angina de pecho).
- Enfermedad cerebrovascular: ictus actual, antecedentes de ictus o afección prodrómica (p. ej. accidente isquémico transitorio, ait).
- Predisposición hereditaria o adquirida conocida al trombo embolismo arterial, tal como hiperhomocisteinemia y anticuerpos antifosfolípidos (anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante del lupus).
- Antecedentes de migraña con síntomas neurológicos focales.
- Riesgo elevado de trombo embolismo arterial debido a múltiples factores de riesgo (ver sección advertencias y precauciones especiales de empleo) o a la presencia de un factor de riesgo grave como: diabetes mellitus con síntomas vasculares, hipertensión grave dislipoproteinemia intensa.
- Presencia o antecedentes de enfermedad hepática grave, siempre que los valores de las pruebas de función hepática no se hayan normalizado.
- Insuficiencia renal grave o fracaso renal agudo.
- Presencia o antecedentes de tumores hepáticos (benignos o malignos).
- Procesos malignos, conocidos o sospechados dependientes de los esteroides sexuales (p.ej., de los órganos genitales o de las mamas). hemorragia vaginal no diagnosticada.
- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección lista de excipientes.

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

- Modificación de dosificación y grupo etario
- Modificación de Contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de Interacciones
- Inserto Versión 03, 2019
- Información para prescribir versión 02

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

- **Modificación de dosificación y grupo etario**
- **Modificación de Contraindicaciones**
- **Modificación de precauciones o advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación de Interacciones**

**Nueva dosificación y grupo etario**

**Cómo posponer un sangrado por suspensión**

Para retrasar un periodo, la mujer debe continuar con otro paquete de blísteres de ROSINA® 20 sin el intervalo sin comprimidos. La extensión se puede llevar a cabo durante el tiempo que se quiera hasta el final del segundo paquete. Durante la extensión, la mujer puede experimentar sangrado intercurrente o manchado. Luego, la toma regular de ROSINA® 20 se debe reanudar después del intervalo sin comprimidos habitual de 7 días.

Con el fin de cambiar su periodo a otro día de la semana distinto al que la mujer está acostumbrada con su esquema actual, se le puede aconsejar acortar el próximo intervalo sin comprimidos por la cantidad de días que quiera. Cuanto más corto sea el intervalo, más alto será el riesgo de no tener sangrado por suspensión y experimentará sangrado intercurrente y manchado durante el paquete posterior (del mismo modo que al retrasar un periodo).

**Poblaciones especiales adolescentes**

El uso de ROSINA® 20 está indicado después del primer sangrado menstrual. No hay datos que sugieran que se necesitan modificaciones en las dosis.

**Pacientes de edad avanzada**

No es aplicable. EL uso de ROSINA® 20 no está indicado después de la menopausia.

**Pacientes con insuficiencia hepática**

ROSINA® 20 está contraindicado en mujeres con insuficiencia hepática (véanse las Secciones 4.3 y 5.2).

**Pacientes con insuficiencia renal**

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**ROSINA® 20** está **contraindicado** en mujeres con insuficiencia renal grave o con insuficiencia renal aguda (véanse las secciones 4.3 y 5.2)

#### **Nuevas Contraindicaciones**

Los anticonceptivos hormonales combinados (AHC) no se deberían usar con las siguientes afecciones. Si llegase a aparecer alguna de las siguientes afecciones por primera vez durante el uso de AHC, se debe dejar de tomar el producto inmediatamente.

#### **- Presencia o riesgo de tromboembolismo venoso (TEV)**

- Tromboembolismo venoso: TEV actual (con anticoagulantes) o antecedentes de TEV (p. ej., trombosis venosa profunda [TVP] o embolia pulmonar [EP])
- Predisposición hereditaria conocida o adquirida de tromboembolismo venoso, como resistencia a la APC, (incluyendo el Factor V Leiden), deficiencia de antitrombina III, deficiencia de proteína C y deficiencia de proteína S
- Cirugía mayor con inmovilización prolongada (ver sección 4.4)
- Un alto riesgo de tromboembolismo venoso debido a la presencia de múltiples factores de riesgo (ver sección 4.4)

#### **-Presencia o riesgo de tromboembolismo arterial (TEA)**

- Tromboembolismo arterial: tromboembolismo arterial actual, antecedentes de tromboembolismo arterial (p. ej., infarto de miocardio) o alguna afección prodrómica (p. ej., angina de pecho)
- Enfermedad cerebrovascular: accidente cerebrovascular actual, antecedentes de accidente cerebrovascular o alguna afección prodrómica (p. ej., ataque isquémico transitorio, AIT)
- Predisposición hereditaria conocida o adquirida a tromboembolismo arterial, como la hiperhomocisteinemia y anticuerpos antifosfolípidos (anticuerpos anticardiolipinas, anticoagulante lúpico)
- Antecedentes de migraña con síntomas neurológicos focales.
- Un alto riesgo de tromboembolismo arterial debido a múltiples factores de riesgo (ver sección 4.4) o a la presencia de un factor de riesgo serio como:
  - diabetes mellitus con síntomas vasculares
  - hipertensión grave
  - dislipoproteinemia grave
- Presencia o antecedentes de enfermedad hepática grave, siempre y cuando los valores de función hepática no hayan regresado a la normalidad
- Insuficiencia renal grave o insuficiencia renal aguda

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Presencia o antecedentes de tumores hepáticos (benignos o malignos)
- Tumores malignos conocidos o sospechados inducidos por esteroides sexuales (p. ej., de los órganos genitales o de las mamas)
- Sangrado vaginal no diagnosticado.
- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Hipersensibilidad al maní o a la soya.

**ROSINA® 20** está contraindicado para su uso en concomitancia con medicamentos que contengan Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir y Dasabuvir (véanse las secciones 4.4. y 4.5).

#### Nuevas precauciones o advertencias

#### Otras condiciones

El humor depresivo y la depresión son efectos no deseados bien conocidos del uso de anticonceptivos (véase la sección 4.8). La depresión puede ser seria y constituye un factor de riesgo bien conocido para el comportamiento suicida y el suicidio. Se le debe aconsejar a las mujeres que se comuniquen con su médico en caso de presentar inestabilidad emocional y síntomas de depresión, incluso justo después de iniciar el tratamiento.

El componente de progestina en ROSINA® 20 es un antagonista de la aldosterona con propiedades ahorradoras de potasio. En la mayoría de casos, no se espera incremento alguno en los niveles de potasio. Sin embargo, en un estudio clínico en algunos pacientes con disfunción renal leve o moderada y uso concomitante de medicamentos ahorradores de potasio, los niveles de potasio en suero se incrementaron ligera, pero no significativamente, durante la ingesta de Drospirenona. Por consiguiente, se recomienda verificar el potasio sérico durante el primer ciclo de tratamiento en pacientes que presentan insuficiencia renal y potasio sérico previo al tratamiento en el intervalo de referencia superior y particularmente durante el uso concomitante de medicamentos ahorradores de potasio. Ver también la sección 4.5.

Las mujeres con hipertrigliceridemia o con antecedentes familiares de la misma, pueden tener un mayor riesgo de pancreatitis al utilizar AOC.

Aunque se han reportado incrementos pequeños en la presión arterial en muchas mujeres que toman AOC, son raros los incrementos clínicamente relevantes. Únicamente en estos casos raros se justifica la suspensión inmediata del uso de AOC. Si, durante la utilización de un AOC en hipertensión preexistente los valores de presión arterial están

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



constantemente elevados o el incremento significativo en la presión arterial no responde adecuadamente al tratamiento antihipertensivo, será necesario retirar el AOC. Donde se considere apropiado, la utilización de AOC puede reanudarse si se logran valores normotensivos con la terapia antihipertensiva.

Se ha reportado que las siguientes condiciones aparecen o se deterioran tanto con el embarazo como con la utilización de AOC, pero la evidencia de una asociación con el uso de AOC es inconclusa: ictericia y/o prurito relacionados con colestasis; cálculos biliares; porfiria; lupus eritematoso sistémico; síndrome hemolítico urémico; Corea de Sydenham; herpes gestacional; pérdida auditiva por otosclerosis.

En mujeres con angioedema hereditario, los estrógenos exógenos pueden inducir o exacerbar los síntomas de angioedema.

Las alteraciones de la función hepática agudas o crónicas pueden requerir la suspensión del uso del AOC hasta que los marcadores de la función hepática regresen a la normalidad. La recurrencia de la ictericia colestática y/o del prurito relacionado con colestasis que había ocurrido anteriormente durante el embarazo o durante la utilización previa de esteroides sexuales requerirá la suspensión de los AOC.

Aunque los AOC pueden tener un efecto sobre la resistencia periférica a la insulina y la tolerancia a la glucosa, no existe evidencia que indique la necesidad de alterar el esquema terapéutico en diabéticas que utilizan dosis bajas de AOC (con un contenido de Etinilestradiol <0,05 mg). Sin embargo, las mujeres diabéticas deben estar bajo atenta observación, particularmente en los estadios tempranos de utilización de AOC.

Se ha reportado empeoramiento de la depresión endógena, de epilepsia, de la enfermedad de Crohn y de colitis ulcerativa durante la utilización de AOC.

Puede ocurrir ocasionalmente cloasma, especialmente en mujeres con antecedentes de cloasma gravídico. Las mujeres con tendencia al cloasma deben evitar la exposición al sol o a la radiación ultravioleta mientras toman AOC.

#### Examen y consulta médica

Antes de iniciar o de reinstaurar ROSINA® 20, se debe elaborar una historia clínica completa (incluyendo antecedentes familiares) y se debe descartar un embarazo. Se debe medir la presión arterial y se debería hacer un examen físico, guiándose por las contraindicaciones (ver la sección 4.3) y advertencias (ver la sección 4.4). Es importante señalar a la mujer la información sobre la trombosis venosa y arterial, incluido el riesgo de ROSINA® 20 en comparación con otros AHC, los síntomas de

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**TEV y TEA, los factores de riesgo conocidos y qué hacer si hay sospecha de trombosis.**

**También se le debe indicar a la mujer que lea detenidamente el prospecto para la usuaria y que siga los consejos dados. La frecuencia y la naturaleza de los exámenes deberían basarse en las guías de práctica establecidas y estar adaptadas para cada mujer.**

**Se le debe aconsejar a las mujeres que los anticonceptivos hormonales no protegen contra las infecciones por VIH (SIDA) y otras enfermedades de transmisión sexual.**

#### **Reducción de la eficacia**

**La eficacia de los AOC puede disminuir en caso de, p. ej., omitir comprimidos (ver la sección 4.2), tener alteraciones gastrointestinales (ver la sección 4.2) o tomar medicamentos concomitantes (ver la sección 4.5).**

#### **Reducción del control del ciclo**

**Con todos los AOC puede ocurrir sangrado irregular (manchado o sangrado intercurrente), especialmente durante los primeros meses de uso. Por consiguiente, la evaluación de cualquier sangrado irregular solamente es significativa luego de un intervalo de adaptación de alrededor tres ciclos.**

**Si persisten las irregularidades en el sangrado u ocurren luego de ciclos previamente regulares, deben considerarse entonces causas no hormonales y se indican medidas diagnósticas adecuadas para excluir malignidad o embarazo. Estas pueden incluir un raspado.**

**En algunas mujeres puede no ocurrir sangrado por suspensión durante el intervalo libre de comprimidos. Si el AOC se ha tomado de acuerdo con las instrucciones descritas en la sección 4.2, es improbable que la mujer esté en embarazo. Sin embargo, si el AOC no se ha tomado de acuerdo con estas instrucciones antes del primer sangrado por suspensión perdido, o si se pierden dos sangrados por suspensión, se debe excluir un embarazo antes de continuar el uso del AOC.**

#### **Elevación de la ALT**

**Durante los estudios clínicos con pacientes en tratamiento por infección con el virus de la hepatitis C (VHC) con medicamentos que contienen Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir y Dasabuvir con o sin Rivabirina, se han presentado casos de elevación de la transaminasa (ALT) superior a 5 veces el límite superior de la normalidad (ULN) con una frecuencia significativamente más alta en las mujeres que usan medicamentos con Etinilestradiol, con los anticonceptivos hormonales combinados (AHC) (véanse las secciones 4.3 y 4.5).**

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





### **Excipientes**

Este medicamento contiene 48,5 mg de lactosa monohidrato por comprimido. Los pacientes con problemas hereditarios poco frecuentes de intolerancia a la galactosa, deficiencia total de lactasa o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

Este medicamento contiene 0,07 mg de lecitina de soya por comprimido. No se debería administrar este medicamento a las pacientes con hipersensibilidad al maní o alergia a la soya.

### **Nuevas reacciones adversas**

### **Efectos no deseados**

Para efectos no deseados serios en usuarias de AOC, ver la sección 4.4.

Se han reportado las siguientes reacciones adversas al medicamento durante el uso combinado de ROSINA® 20:

La tabla a continuación presenta las reacciones adversas según la clasificación por clases de órganos y sistemas del MedDRA (SOC MedDRA). Las frecuencias se basan en datos de ensayos clínicos.

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Clasificación por órgano o sistema	Frecuencia de las reacciones adversas		
	MedDRA	Frecuente ≥1/100 a <1/10	Poco frecuente ≥1/1.000 a <1/100
Infecciones e infestaciones		Candidiasis Herpes simple	
Trastornos del sistema inmunitario		Reacción alérgica	Asma
Trastornos del metabolismo y la nutrición		Aumento del apetito	
Trastornos psiquiátricos	Labilidad emocional	Depresión Nerviosismo Trastornos del sueño	
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Parestesia Vértigo	
Trastornos del oído y del laberinto			Hipoacusia
Trastornos oculares		Alteraciones visuales	
Trastornos cardíacos		Extrasístoles Taquicardia	
Trastornos vasculares		Embolia pulmonar Hipertensión Hipotensión Migraña Venas varicosas	Tromboembolismo venoso (TEV), tromboembolismo arterial (TEA)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Faringitis	
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal	Náuseas Vómito Gastroenteritis Diarrea Estreñimiento Trastornos gastrointestinales	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Acné	Angioedema Alopecia Eczema Prurito Exantema Seborrea Trastornos de la piel	Eritema nodoso Eritema multiforme

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		Dolor en el cuello Dolor en extremidades Calambres musculares	
Trastornos renales y urinarios		Cistitis	
Trastornos del sistema reproductor y de las mamas	Dolor en las mamas Agrandamiento de las mamas Sensibilidad en las mamas Dismenorrea Metrorragia	Neoplasia mamaria Mamas fibroquísticas Galactorrea Quiste ovárico Sofocos Trastornos menstruales Amenorrea Menorragia Candidiasis vaginal Vaginitis Flujo genital Trastornos vulvovaginales Resequedad vaginal Dolor pélvico Frotis de Papanicolaou sospechoso Disminución de la libido	
Trastornos generales y condiciones en el lugar de administración		Edema Astenia Dolor Sed excesiva Aumento de la sudoración	
Pruebas complementarias	Aumento de peso	Disminución en el peso	

El término del MedDRA más apropiado para describir una reacción específica, sus sinónimos y condiciones relacionadas.

### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se ha observado un aumento del riesgo de eventos de trombosis arterial y venosa y eventos tromboembólicos, incluyendo infarto de miocardio, ictus, ataques isquémicos transitorios, trombosis venosa y embolia pulmonar en las mujeres que usan AOC, lo que se explica con más detalle en la sección 4.4.

Los siguientes eventos adversos graves se han reportado en mujeres que utilizan AOC, los cuales se han discutido anteriormente en la sección 4.4:

- Tromboembolia venosa
- Tromboembolia arterial
- Hipertensión;
- Tumores hepáticos;
- Ocurrencia o deterioro de condiciones para las cuales la asociación con el uso de los AOC no es concluyente: enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, epilepsia, mioma uterino, porfiria, lupus eritematoso sistémico, herpes gestacional, corea de Sydenham, síndrome urémico hemolítico, ictericia colestásica;
- Cloasma,
- Las alteraciones de la función hepática agudas o crónicas pueden requerir la suspensión de la utilización de AOC hasta que los marcadores de la función hepática regresen a la normalidad.
- En mujeres con angioedema hereditario, los estrógenos exógenos pueden inducir o exacerbar los síntomas de angioedema.

La frecuencia del diagnóstico de cáncer de mama aumenta levemente entre usuarias de AOC. Debido a que el cáncer de mama es raro entre las mujeres menores de 40 años, el número excedente es pequeño en relación con el riesgo global de cáncer de mama. La causalidad con el uso de AOC es desconocida. Para más información, consulte las secciones 4.3 y 4.4.

#### Interacciones

Es posible que se presente sangrado intercurrente y/o que haya falla del anticonceptivo debidos a las interacciones de otros medicamentos (inductores de enzimas hepáticas) con los anticonceptivos orales (véase la sección 4.5).

#### Reporte de reacciones adversas sospechadas

Es importante reportar las reacciones adversas sospechosas después de la autorización del medicamento. Permite continuar el monitoreo del balance beneficio/riesgo del medicamento.”

#### Nuevas interacciones

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



## Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

**Nota:** Se debe consultar la información sobre la prescripción de medicamentos concomitantes para identificar posibles interacciones.

### Interacciones farmacodinámicas

El uso en concomitancia con medicamentos que contienen Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir y Dasabuvir, con o sin Ribavirina, puede incrementar el riesgo de elevación de la ALT (véanse las secciones 4.3 y 4.4). En consecuencia, las usuarias de ROSINA® 20 deben cambiar a un método anticonceptivo alternativo (p. ej., anticonceptivos con solo progestágeno o métodos no hormonales) antes de empezar el tratamiento con esta biterapia. ROSINA® 20 se puede retomar 2 semanas después de finalizar el tratamiento con la biterapia.

### Interacciones farmacocinéticas

#### Influencia de otros medicamentos en ROSINA® 20

Es posible que se produzcan interacciones con medicamentos que inducen las enzimas microsomales que pueden originar un aumento de la depuración de las hormonas sexuales y llevar a tener sangrado intercurrente y/o falla del anticonceptivo.

#### Manejo

Se puede observar inducción de enzimas hepáticas apenas unos días después de iniciar el tratamiento. Generalmente, se observa la inducción máxima de enzimas hepáticas en el transcurso de unas pocas semanas. Después del cese de la terapia farmacológica, la inducción enzimática puede continuar durante cerca de 4 semanas.

#### Tratamiento a corto plazo

Las mujeres en tratamiento con medicamentos inductores de enzimas hepáticas deben utilizar temporalmente un método de barrera adicionalmente al AOC. El método de barrera debe usarse durante todo el tiempo de administración del tratamiento farmacológico concomitante y durante los 28 días posteriores a su suspensión definitiva.

Si la administración del tratamiento farmacológico concomitante va más allá del final de los comprimidos en el blíster del AOC, el siguiente blíster del AOC se debe iniciar inmediatamente después del anterior, omitiendo el intervalo sin comprimidos habitual.

#### Tratamiento a largo plazo

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**Para las mujeres en tratamiento a largo plazo con principios activos inductores de las enzimas hepáticas, se recomienda utilizar otro método anticonceptivo confiable que no sea hormonal.**

**Se han reportado las siguientes interacciones en la bibliografía:**

**Sustancias que incrementan la depuración de los AOC (disminución de la eficacia de los AOC por inducción de las enzimas hepáticas), p. ej.,**

**Barbitúricos, bosentán, carbamazepina, fenitoína, primidona, rifampicina y medicamentos contra el VIH como ritonavir, nevirapina y efavirenz, y posiblemente, también felbamato, griseofulvina, oxcarbamazepina, topiramato y productos que contengan la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*).**

**Sustancias con efectos variables en la depuración de los AOC:**

**Cuando se administran en concomitancia con los AOC, muchas politerapias contra el VIH con inhibidores de la proteasa y con inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa, entre ellas politerapias con inhibidores del VHC, pueden aumentar o disminuir la concentración plasmática de estrógenos o progestágenos. El efecto conjunto de estos cambios puede ser clínicamente importante en algunos casos.**

**prescribir de los medicamentos contra el VIH/VHC, con el fin de identificar posibles interacciones y cualquier recomendación relacionada. En caso de dudas, las mujeres en tratamiento con inhibidores de la proteasa o con inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa deben usar un método de barrera adicional.**

**Sustancias que disminuyen la depuración de los AOC (inhibidores de las enzimas hepáticas):**

**Todavía se desconoce la importancia clínica de las posibles interacciones con inhibidores de las enzimas hepáticas.**

**La administración en concomitancia con inhibidores fuertes del CYP3A4 puede incrementar la concentración plasmática de estrógenos o de progestágenos, o de ambos en conjunto.**

**En un estudio con dosis múltiples de una combinación con drospirenona (3 mg/d)/etinilestradiol (0,02 mg/d), la administración concomitante del inhibidor fuerte del CYP3A4 cetoconazol durante 10 días incrementó el ABC(0-24 h) de drospirenona y etinilestradiol 2,7 veces y 1,4 veces, respectivamente.**

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se ha demostrado que las dosis de etoricoxib de 60 mg/d y 120 mg/d incrementan la concentración plasmática de etinilestradiol 1,4 veces y 1,6 veces, respectivamente, cuando se toma en concomitancia con un anticonceptivo oral combinado que contenga 0,035 mg de etinilestradiol.

**Efectos de ROSINA® 20 en la acción de otros medicamentos** Los anticonceptivos orales podrían afectar el metabolismo de otros principios activos en particular. En consecuencia, las concentraciones plasmáticas y tisulares pueden aumentar (p. ej., Ciclosporina) o disminuir (p. ej., Lamotrigina).

Con base en estudios de interacción in vivo en mujeres voluntarias que tomaban omeprazol, simvastatina o midazolam como sustrato marcador, es improbable que haya una interacción clínicamente importante de Drospirenona en dosis de 3 mg con el metabolismo originado por el citocromo P450 de otros principios activos.

Los datos clínicos sugieren que el etinilestradiol inhibe la depuración de los sustratos del CYP1A2, lo cual lleva a un incremento mínimo (p. ej., teofilina) o moderado (p. ej., tizanidina) en la concentración plasmática de estos compuestos.

#### Otras formas de interacción

En las pacientes sin insuficiencia renal, el uso concomitante de Drospirenona con inhibidores de la ECA o AINE no mostró un efecto significativo sobre el potasio sérico. Sin embargo, no se ha estudiado el uso concomitante de ROSINA® 20 con antagonistas de la aldosterona o de diuréticos ahorradores de potasio. En este caso, se debe examinar el potasio sérico durante el primer ciclo de tratamiento. Ver también la sección 4.4.

#### Pruebas de laboratorio

El uso de esteroides anticonceptivos puede influir en los resultados de ciertas pruebas de laboratorio, entre ellas, los parámetros bioquímicos del hígado, la tiroides, la función suprarrenal y renal, los niveles plasmáticos de proteínas (transportadoras), p. ej., la globulina de unión a corticoesteroides y fracciones de lípidos/lipoproteínas, los parámetros del metabolismo de los carbohidratos y los parámetros de coagulación y fibrinólisis. Los cambios generalmente se mantienen dentro de los intervalos normales del laboratorio.

**La Drospirenona causa un incremento en la actividad de la renina en plasma y de la aldosterona plasmática inducida por su actividad antiminerlocorticoide leve.”**

En cuanto al Inserto Versión 03, 2019 e Información para prescribir versión 02 deberá ajustarse al presente concepto retirando la palabra niñas del título poblaciones especiales.

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



### 3.1.9.6. MEPACT®

Expediente : 20052480  
Radicado : 20201224078  
Fecha : 27/11/2020  
Interesado : BAXALTA COLOMBIA S.A.S

Composición: Mifamurtida 4 mg

Forma farmacéutica:

Cada vial con POLVO para concentrado para dispersión para perfusión contiene MIFAMURTIDA 4,00 mg

Indicaciones:

Mepact está indicado en niños, adolescentes y adultos jóvenes para el tratamiento del osteosarcoma de alto grado resecable no metastásico después de una resección quirúrgica macroscópicamente completa. se utiliza en combinación con quimioterapia postoperatoria combinada.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. uso simultáneo con ciclosporina, antiinflamatorios esteroideos u otros inhibidores de la calcineurina. uso simultáneo con antiinflamatorios no esteroideos en altas dosis (aine, inhibidores de la ciclooxigenasa). Mepact no debe utilizarse durante el embarazo, ni en mujeres que no utilicen un método anticonceptivo eficaz. precauciones y advertencias: mepact no está recomendado para su uso en niños menores de 2 años.

La decisión de continuar o suspender el periodo de lactancia o de continuar o suspender el tratamiento con mepact debe tomarse teniendo en cuenta los efectos beneficiosos de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento con mepact para la madre. En pacientes con antecedentes de asma u otras enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, debe considerarse la administración de broncodilatadores con carácter profiláctico.

La administración de Mepact se asoció frecuentemente con neutropenia transitoria, generalmente cuando se utilizó en combinación con quimioterapia. Deben vigilarse y controlarse adecuadamente los episodios de fiebre neutropénica. mepact puede administrarse durante períodos de neutropenia, pero la fiebre posterior atribuida al tratamiento debe vigilarse estrechamente. Cuando la fiebre o los escalofríos persistan durante más de 8 horas después de la administración de mepact debe tenerse en cuenta una posible sepsis. Debe usarse con precaución en pacientes con antecedentes de enfermedades autoinmunes, inflamatorias u otras enfermedades relacionadas con el

Acta No. 05 de 2021 SEM

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





colágeno. Los pacientes con antecedentes de trombosis venosa, hipertensión de grado 4 o trastornos cardiovasculares inestables deben vigilarse estrechamente durante la administración de Mepact. Si los síntomas persisten o empeoran, debe retrasarse o interrumpirse la administración. Se han asociado reacciones alérgicas ocasionales con el tratamiento de mepact, como xantema y dificultad para respirar. Se han establecido la seguridad y la eficacia en estudios realizados en pacientes de 2 a 30 años tras la diagnosis inicial.

**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 y grupo etario
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto Versión 02 basado en el SmPC
- Información para prescribir Versión 02 basado en el SmPC, 2019

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

- **Modificación de dosificación y grupo etario**
- **Modificación de precauciones o advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Inserto Versión 02 basado en el SmPC**
- **Información para prescribir Versión 02 basado en el SmPC, 2019**

### **Nueva dosificación y grupo etario**

### **Posología y forma de administración**

**El tratamiento con mifamurtida debe ser iniciado y supervisado por médicos especialistas con experiencia en el diagnóstico y el tratamiento del osteosarcoma.**

### **Posología**

**La dosis recomendada de mifamurtida es de 2 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal para todos los pacientes. Debe administrarse como terapia adyuvante después de la resección: durante las 12 primeras semanas se administrará dos veces por semana, con al menos 3 días de diferencia, y en las 24 semanas posteriores se administrará una vez a la semana, con un total de 48 infusiones en 36 semanas.**

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



## Poblaciones especiales

### Adultos > 30 años

Ninguno de los pacientes tratados en los estudios de osteosarcoma tenía 65 años o más y en el ensayo aleatorizado de fase III sólo se incluyeron pacientes hasta 30 años de edad. En consecuencia, no se dispone de información suficiente para recomendar el uso de MEPACT en pacientes mayores de 30 años.

### Insuficiencia renal o hepática

La insuficiencia renal de leve a moderada (aclaramiento de creatinina (CrCL)  $\geq$  30 ml/min) o la insuficiencia hepática (Child-Pugh clases A o B) no producen efectos clínicamente importantes en la farmacocinética de la mifamurtida; por lo tanto, no son necesarios ajustes de la dosis en estos pacientes. Sin embargo, dado que la variabilidad en la farmacocinética de la mifamurtida es mayor en los sujetos con insuficiencia hepática moderada (ver sección 5.2) y que los datos de seguridad son limitados en estos pacientes, se recomienda precaución cuando se administre mifamurtida a pacientes con insuficiencia hepática moderada.

Dado que no se dispone de datos farmacocinéticos de mifamurtida en pacientes con insuficiencia renal o hepática graves, se recomienda precaución cuando se administre mifamurtida a estos pacientes. Se recomienda la vigilancia continua de la función renal y hepática si se utiliza mifamurtida una vez finalizada la quimioterapia, hasta que se complete todo el tratamiento.

### Población pediátrica < 2 años

No se ha establecido la seguridad y eficacia de mifamurtida en niños con edades comprendidas entre los 0 y los 2 años de edad. No se dispone de datos.

### Forma de administración

MEPACT se administra por vía intravenosa durante un periodo de 1 hora.

MEPACT no debe administrarse mediante una inyección en bolo.

Para más información sobre la reconstitución, filtrado mediante el filtro proporcionado y dilución del medicamento antes de la administración, ver la sección 6.6.”

## Nuevas precauciones o advertencias

### Advertencias y precauciones especiales de empleo

### Dificultad respiratoria

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En pacientes con antecedentes de asma u otras enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, debe considerarse la administración de broncodilatadores con carácter profiláctico. Dos pacientes con asma preexistente desarrollaron dificultad respiratoria leve o moderada asociada al tratamiento (ver sección 4.8). Si se produce una reacción respiratoria grave, se debe interrumpir la administración de mifamurtida e iniciar el tratamiento apropiado.

#### Neutropenia

La administración de mifamurtida se asoció frecuentemente con neutropenia transitoria, generalmente cuando se utilizó en combinación con quimioterapia. Deben vigilarse y controlarse adecuadamente los episodios de fiebre neutropénica. Mifamurtida puede administrarse durante períodos de neutropenia, pero la fiebre posterior atribuida al tratamiento debe vigilarse estrechamente. Cuando la fiebre o los escalofríos persistan durante más de 8 horas después de la administración de mifamurtida debe tenerse en cuenta una posible sepsis.

#### Respuesta inflamatoria

La asociación de mifamurtida con signos de respuesta inflamatoria pronunciada, incluidas pericarditis y pleuritis fue poco frecuente. Debe usarse con precaución en pacientes con antecedentes de enfermedades autoinmunes, inflamatorias u otras enfermedades relacionadas con el colágeno. Durante la administración de mifamurtida, se debe vigilar a los pacientes para detectar signos o síntomas inusuales como artritis o sinovitis, que puedan sugerir reacciones inflamatorias no controladas.

#### Trastornos cardiovasculares

Los pacientes con antecedentes de trombosis venosa, vasculitis o trastornos cardiovasculares inestables deben vigilarse estrechamente durante la administración de mifamurtida. Si los síntomas persisten o empeoran, debe retrasarse o interrumpirse la administración. Se han dado casos de hemorragia en animales con dosis muy altas. Estos efectos no son previsibles con la dosis recomendada; no obstante, se recomienda vigilar los parámetros de coagulación después de la primera dosis y después de varias dosis.

#### Reacciones alérgicas

Se han asociado reacciones alérgicas ocasionales con el tratamiento de mifamurtida, como exantema, dificultad para respirar e hipertensión de grado 4 (ver sección 4.8). Puede ser difícil distinguir las reacciones alérgicas de las respuestas inflamatorias exageradas, pero debe vigilarse a los pacientes para detectar signos de reacciones alérgicas.

#### Toxicidad digestiva

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Náuseas, vómitos y pérdida de apetito son reacciones adversas muy frecuentes de mifamurtida (ver sección 4.8). La toxicidad digestiva puede agravarse cuando mifamurtida se utiliza en combinación con altas dosis de quimioterapia combinada y se ha asociado al uso creciente de nutrición parenteral.

#### MEPACT contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por unidad de dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

#### Nuevas reacciones adversas

#### Resumen del perfil de seguridad

Mifamurtida se estudió como agente único en 248 pacientes que padecían cáncer muy avanzado tratados con MEPACT durante los ensayos clínicos, con un solo brazo, de fase I y II. Las reacciones adversas más frecuentes fueron escalofríos, pirexia, fatiga, náuseas, taquicardia y cefalea. Muchas de las reacciones adversas notificadas de forma muy frecuente, según se indica en la siguiente tabla resumen, se cree que están relacionados con el mecanismo de acción de la mifamurtida (ver tabla 1). La mayoría de los acontecimientos notificados fueron leves o moderados.

#### Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas se clasifican de acuerdo con el sistema de clasificación de órganos y la frecuencia. Los grupos de frecuencia se definen según el siguiente convenio: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 1. Reacciones adversas

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia de la categoría	Reacción adversa (término preferido)
Infecciones e infestaciones	Frecuente	Sepsis, Celulitis, Nasofaringitis, Infección del punto de inserción del catéter, Infección del tracto respiratorio superior, Infección del tracto urinario, Faringitis, Infección por <i>Herpes simplex</i>
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)	Frecuente	Dolor por cáncer
Trastornos de la sangre	Muy frecuente	Anemia

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



y del sistema linfático	Frecuente	Leucopenia, Trombocitopenia, Granulocitopenia, Neutropenia febril
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuente	Anorexia
	Frecuente	Deshidratación, Hipopotasemia, Disminución del apetito
Trastornos psiquiátricos	Frecuente	Confusión, Depresión, Insomnio, Ansiedad
Trastornos del Sistema nervioso	Muy frecuente	Cefalea, Mareo
	Frecuente	Parestesia, Hipoestesia, Temblor, Somnolencia, Letargia
Trastornos oculares	Frecuente	Visión borrosa
Trastornos del oído y del laberinto	Frecuente	Vértigo, Tinnitus, Pérdida de audición
Trastornos cardíacos	Muy frecuente	Taquicardia
	Frecuente	Cianosis, Palpitaciones
	Frecuencia no conocida	Derrame pericárdico
Trastornos vasculares	Muy frecuente	Hipertensión, Hipotensión
	Frecuente	Flebitis, Rubefacción, Palidez
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuente	Disnea, Taquipnea, Tos
	Frecuente	Derrame pleural, Disnea exacerbada, Tos productiva, Hemoptisis, Sibilancias, Epistaxia, Disnea de esfuerzo, Congestión sinusal, Congestión nasal, Dolor faringolaríngeo
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuente	Vómitos, Diarrea, Estreñimiento, Dolor abdominal, Náuseas
	Frecuente	Dolor abdominal en la parte superior, Dispepsia, Distensión abdominal, Dolor abdominal en la parte inferior
Trastornos hepatobiliares	Frecuente	Dolor hepático
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuente	Hiperhidrosis
	Frecuente	Exantema, Prurito, Eritema, Alopecia, Sequedad de piel
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuente	Mialgia, Artralgia, Dolor de espalda, Dolor en las extremidades
	Frecuente	Espasmos musculares, Dolor de cuello, Dolor de inglés, Dolor de huesos, Dolor de hombros, Dolor de pared torácica, Rigidez musculoesquelética
Trastornos renales y urinarios	Frecuente	Hematuria, Disuria, Polaquiuria
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Frecuente	Dismenorrea
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuente	Fiebre, Escalofríos, Fatiga, Hipotermia, Dolor, Malestar, Astenia, Dolor torácico
	Frecuente	Edema periférico, Edema, Inflamación de las mucosas, Eritema en el lugar de perfusión, Reacción en el lugar de perfusión, Dolor en el lugar del catéter, Malestar torácico, Sensación de frío
Exploraciones	Frecuente	Disminución de peso

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



complementarias		
Procedimientos médicos y quirúrgicos	Frecuente	Dolor posterior al procedimiento

### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

#### Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Se han notificado de forma muy frecuente casos de anemia cuando mifamurtida se utiliza conjuntamente con agentes quimioterapéuticos. En un ensayo controlado aleatorizado, la incidencia de cáncer mieloide (leucemia mieloide aguda/síndrome mielodisplásico) fue la misma en los pacientes que recibieron MEPACT más quimioterapia que en los pacientes que recibieron únicamente quimioterapia (en torno al 2,1%).

#### Trastornos del metabolismo y de la nutrición

La anorexia (21%) fue un trastorno notificado con mucha frecuencia en ensayos de fase I y fase II realizados con mifamurtida.

#### Trastornos del sistema nervioso

Al igual que con otros síntomas generalizados, los trastornos más frecuentes del sistema nervioso fueron cefalea (50%) y mareo (17%). Un paciente del estudio de fase III experimentó 2 episodios de convulsiones de grado 4 mientras estaba en tratamiento con quimioterapia y mifamurtida. El segundo episodio incluyó múltiples crisis de gran mal durante varios días. El tratamiento con mifamurtida continuó durante lo que quedó del estudio sin que volvieran a aparecer convulsiones.

#### Trastornos del oído y del laberinto

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Aunque la pérdida auditiva puede atribuirse a la quimioterapia ototóxica, como cisplatino, no está claro si MEPACT junto con quimioterapia combinada puede aumentar la pérdida auditiva. Se observó un porcentaje superior de pérdida de audición objetiva y subjetiva en pacientes que recibieron MEPACT y quimioterapia (12% y 4%, respectivamente) en el ensayo de fase III (ver la sección 5.1 para una descripción del estudio) en comparación con los pacientes que recibieron sólo quimioterapia (7% y 1%). Todos los pacientes recibieron una dosis total de cisplatino de 480 mg/m<sup>2</sup> como parte de su régimen de quimioterapia de inducción (neoadyuvante) y/o de mantenimiento (adyuvante).

#### Trastornos cardiacos y vasculares

En estudios no controlados de mifamurtida se notificaron muy frecuentemente taquicardia leve o moderada (50%), hipertensión (26%) e hipotensión (29%). En los ensayos iniciales se notificó un incidente grave de trombosis subaguda, pero no se relacionó con mifamurtida ningún acontecimiento cardiaco grave en un estudio extenso aleatorizado controlado (ver sección 4.4).

#### Trastornos respiratorios

Los trastornos respiratorios, entre ellos disnea (21%), tos (18%) y taquipnea (13%) se notificaron con mucha frecuencia, y 2 pacientes con antecedentes de asma presentaron dificultad respiratoria leve o moderada asociada al tratamiento con MEPACT en un ensayo en fase II.

#### Trastornos gastrointestinales

Los trastornos gastrointestinales se asociaron frecuentemente con la administración de mifamurtida, entre ellos náuseas (57%) y vómitos (44%) en casi la mitad de los pacientes, estreñimiento (17%), diarrea (13%) y dolor abdominal (ver sección 4.4).

#### Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

La hiperhidrosis (11%) fue muy común en pacientes que recibieron mifamurtida en ensayos no controlados.

**Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo** El dolor de poca intensidad fue frecuente en pacientes que recibieron mifamurtida, incluyendo mialgia (31%), dolor de espalda (15%), dolor de extremidades (12%) y artralgia (10%).

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



### Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

La mayoría de los pacientes experimentaron escalofríos (89%), fiebre (85%) y fatiga (53%). Estos efectos suelen ser leves o moderados, de naturaleza transitoria y generalmente responden a tratamiento paliativo (por ejemplo, paracetamol en caso de fiebre). Otros síntomas generalizados que suelen ser leves o moderados y muy frecuentes son hipotermia (23%), malestar general (13%), dolor (15%), astenia (13%) y dolor torácico (11%). Efectos como edema, malestar torácico, reacciones locales en el lugar de perfusión o del catéter y "sensación de frío" se notificaron con menos frecuencia en esos pacientes, casi todos ellos con cáncer en fase terminal.

### Exploraciones complementarias

Un paciente con osteosarcoma incluido en un estudio de fase II, con niveles altos de creatinina en el reclutamiento mostró una elevación de los niveles de urea y creatinina en sangre que se asoció al uso de mifamurtida.

### Trastornos del sistema inmunológico

En un estudio de fase I, hubo un caso de reacción alérgica grave que tuvo lugar tras la primera perfusión de mifamurtida a una dosis de 6 mg/m<sup>2</sup>. El paciente experimentó temblores, escalofríos, fiebre, náuseas, vómito, tos incontrolable, dificultad respiratoria, labios cianóticos, mareo, debilidad, hipotensión, taquicardia, hipertensión e hipotermia, todo lo cual condujo a la interrupción del estudio. Hubo también, en el estudio de fase III, un caso de reacción alérgica de grado 4 (hipertensión) que requirió hospitalización (ver sección 4.4).

#### 3.1.9.7. **GEODON® CAPSULAS 40 MG** **GEODON® CAPSULAS 80 MG**

Expediente : 19922144 / 19922147  
Radicado : 20201237821 / 20201237838  
Fecha : 11/12/2020  
Interesado : Pfizer S.A.S.

#### Composición:

Cada cápsula contiene ziprasidona clorhidrato monohidrato equivalente a ZIPRASIDONA 40,0 mg.

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





Cada cápsula contiene ziprasidona clorhidrato monohidrato equivalente a Ziprasidona 80,0 mg.

Forma farmacéutica: Capsula dura

Indicaciones:

Para el tratamiento de la esquizofrenia. manía bipolar.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad conocida al principio activo o alguno de sus componentes.  
pacientes con antecedentes conocidos de prolongación del intervalo qt, incluyendo el síndrome del qt prolongado congénito, infarto al miocardio reciente, insuficiencia cardiaca descompensada; arritmias cardíacas que requieran tratamiento con fármacos antiarrítmicos de las clases IA y III.

Uso concomitante con otros medicamentos conocidos por prolongar el intervalo QT

Advertencias y precauciones:

el consumo de este medicamento puede exacerbar una diabetes preexistente o producir trastornos metabólicos como hiperglucemia o hiperglicemia.

Aunque no son muchos los casos reportados de impotencia sexual, de llegar a presentar algún síntoma, infórmelo a su médico tratante.

Su venta debe ser bajo fórmula médica y que debe usarse bajo estricta vigilancia médica.

Intervalo QT

La ziprasidona causa una prolongación leve a moderada del intervalo QT

En las bases de datos de los estudios clínicos previos a la comercialización de la formulación oral, la incidencia de prolongación del intervalo QTC por encima de 500 msec, fue de 3 en un total de 3.266 pacientes (0,1%) tratados con ziprasidona y de 1 en un total de 538 pacientes (0,2%) que recibieron placebo.

Algunos fármacos que prolongan el intervalo qt en más de 500 msec, incluyendo a los antiarrítmicos de las clases ia y iii, se han visto asociados con la rara manifestación de torsade de pointes, una arritmia que pone en peligro la vida.

Raras veces se han producido reportes post-comercialización de torsade de pointes, en pacientes con múltiples factores de confusión tomando ziprasidona. No se ha establecido una relación causativa con la ziprasidona.

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La ziprasidona se debe usar con precaución en pacientes con los siguientes factores de riesgo:

- Bradicardia,
- Desequilibrio electrolítico.
- Uso concomitante con medicamentos que prolonguen el intervalo QT

Alteraciones electrolíticas como la hipopotasemia y la hipomagnesemia aumentan el riesgo de arritmias malignas y deben ser corregidas antes de iniciar el tratamiento con ziprasidona. si se trata a pacientes con enfermedad cardiaca estable, se debe considerar hacer una revisión electrocardiográfica antes de iniciar el tratamiento. uso concomitante con otros medicamentos que prolongan el intervalo qt está contraindicado

Si se observan o se reportan síntomas cardiacos sugestivos de arritmias durante el tratamiento, se debe efectuar una evaluación diagnóstica cardíaca apropiada. si el intervalo qtc es mayor de 500 mseg, se recomienda suspender el tratamiento.

#### Tromboembolismo venoso

Se han informado casos de tromboembolismo venoso (tev) con fármacos antipsicóticos. debido a que los pacientes tratados con antipsicóticos a menudo presentan factores de riesgo adquiridos de tev, deben identificarse todos los posibles factores de riesgo de tev antes y durante el tratamiento con ziprasidona y tomarse medidas preventivas.

#### Hipotensión ortostática

la ziprasidona puede inducir hipotensión ortostática asociada con mareos, taquicardia y, en algunos pacientes, síncope, especialmente durante el período de dosis inicial, probablemente reflejando sus propiedades antagonistas alfa 1-adrenérgicas. se informó síncope en el 0,6% de los pacientes tratados con ziprasidona. ziprasidona debe utilizarse con especial precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular conocida, enfermedad cerebrovascular o afección que predisponga a los pacientes a la hipotensión.

#### Síndrome neuroléptico maligno (snm)

el síndrome neuroléptico maligno (snm), un complejo potencialmente fatal, ha sido reportado en asociación con fármacos antipsicóticos, incluida la ziprasidona. si un paciente desarrolla signos y síntomas indicativos de snm, o presenta una fiebre alta inexplicable sin manifestaciones clínicas adicionales de snm, se le deben discontinuar todos los medicamentos antipsicóticos.

#### Reacciones adversas cutáneas graves

reacción adversa con eosinofilia y síntomas sistémicos (dress por sus siglas en inglés) ha sido reportada con la exposición a ziprasidona. dress consiste en una combinación de tres o más de las siguientes reacciones cutáneas (tales como erupción o dermatitis exfoliativa),

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



eosinofilia, fiebre, linfadenopatía y una o más complicaciones sistémicas tales como hepatitis, nefritis, neumonitis, miocarditis, y pericarditis.

Otras reacciones adversas cutáneas graves, como el síndrome de stevens-johnson, se han reportado con la exposición a ziprasidona. reacciones adversas cutáneas graves son algunas veces fatales. suspenda la ziprasidona si se producen reacciones adversas cutáneas graves.

#### Disquinesia tardía

Como ocurre con otros antipsicóticos, existe la posibilidad de que la ziprasidona cause, después de un tratamiento prolongado, disquinesia tardía y otros síntomas extrapiramidales. si aparecen signos y síntomas de disquinesia tardía, se debe considerar una disminución de la dosis o la discontinuación de la ziprasidona.

#### Caídas

Los medicamentos antipsicóticos (incluido ziprasidona) pueden causar somnolencia, hipotensión postural e inestabilidad motora y sensorial, la cual puede llevar a caídas y consecuentemente, fracturas u otras lesiones. para pacientes con enfermedades, condiciones o medicamentos que pueden exacerbar estos efectos, se debe completar una evaluación del riesgo de caída cuando se inicie el tratamiento antipsicótico; en pacientes con una terapia antipsicótica de larga duración, esta se debe realizar de manera periódica.

#### Convulsiones

Al igual que para otros antipsicóticos, se recomienda precaución cuando se traten pacientes con antecedentes de convulsiones.

#### Fármacos que actúan en el SNC/alcohol

Como los principales efectos de la ziprasidona se producen sobre el SNC, se debe tener precaución cuando sea usada en combinación con otros agentes que actúen a nivel central, incluidos el alcohol y otros fármacos que actúan sobre los sistemas dopaminérgico y serotoninérgico.

Mortalidad aumentada en pacientes de edad avanzada con psicosis relacionadas con demencia se ha demostrado que los pacientes de edad avanzada con psicosis relacionadas con demencia están en mayor riesgo de muerte y/o eventos adversos cerebrovasculares potenciales, en comparación con placebo, cuando se tratan con ciertos fármacos antipsicóticos. la información obtenida en los estudios de ziprasidona en el tratamiento de pacientes con demencia, son insuficientes para llegar a conclusiones sobre si existe o no un mayor riesgo de muerte con la ziprasidona versus placebo en esta población de pacientes. la ziprasidona no está aprobada para el tratamiento de pacientes de edad avanzada con psicosis relacionadas con demencia.

#### Priapismo

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Con la utilización de antipsicóticos, incluido ziprasidona se han reportado casos de priapismo. como sucede con otros medicamentos psicotrópicos, esta reacción adversa no parece depender de la dosis ni estar relacionada con la duración del tratamiento.

#### Hiperprolactinemia

Como ocurre con otros medicamentos que antagonizan los receptores d2 de dopamina, la ziprasidona puede elevar las concentraciones de prolactina. alteraciones como galactorrea, amenorrea, ginecomastia e impotencia se han reportado con componentes que elevan la prolactina. la hiperprolactinemia de larga duración puede conllevar, cuando está asociada con hipogonadismo, a disminución de la densidad ósea.

#### Presión arterial

Pueden ocurrir mareos, taquicardia, hipertensión o hipotensión postural después de la administración intramuscular de ziprasidona. se debe tener precaución, particularmente en pacientes ambulatorios.

#### Suicidio

La posibilidad de ideación suicida o intento de suicidio es inherente a enfermedades psicóticas o trastorno bipolar. la estrecha supervisión de pacientes de alto riesgo deberá estar asociada a la terapia con el medicamento. las formulaciones de ziprasidona deberán contener la cantidad de cápsulas consistentes con una adecuada terapia del paciente, con el fin de reducir el riesgo de sobredosificación

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 y grupo etario
- Información para prescribir versión basada en CDS versión 18.0 de 01 Octubre del 2020

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

- **Modificación de dosificación y grupo etario**
- **Información para prescribir versión basada en CDS versión 18.0 de 01 Octubre del 2020.**

#### Nueva dosificación y grupo etario

#### Uso de cápsulas de ziprasidona

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**Para uso oral. Las cápsulas deben tomarse con alimentos y tragarse enteras sin masticar, triturar o abrir de antemano Uso en Adultos.**

**Esquizofrenia y Manía Bipolar.**

**La dosis inicial recomendada es de 40 mg dos veces al día, ingerida con alimentos (véase la Sección 5.2 Propiedades Farmacocinéticas). La dosis diaria se puede ajustar subsiguientemente, con base en el estatus clínico del paciente, hasta un máximo de 80 mg dos veces al día. Si está indicada, la dosis máxima recomendada pudiese ser administrada desde el Día 3 del tratamiento.**

**Uso en Niños.**

**No se han establecido la seguridad y la eficacia en niños menores de 18 años.**

**Uso en la Edad Avanzada.**

**Generalmente no se requieren ajustes de dosis en pacientes de edad avanzada (65 años o más).**

**Uso en la Insuficiencia Renal.**

**No se requieren ajustes de dosificación en los pacientes con insuficiencia renal.**

**Uso en la Insuficiencia Hepática.**

**En pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada, se deben considerar dosis más bajas. No hay experiencia en pacientes con insuficiencia hepática severa, por lo que la ziprasidona se debe usar con precaución en este grupo. (Véase la Sección 5.2.)**

**Uso en Fumadores.**

**No se requieren ajustes de dosificación en los pacientes que fuman.**

**3.1.9.8. ADORLAN® TABLETAS  
ADORLAN® FORTE**

Expediente : 20011990 / 20121750  
Radicado : 20201237861 / 20201237865  
Fecha : 11/12/2020  
Interesado : GRÜNENTHAL COLOMBIANA S.A.

**Composición:**

- Cada tableta contiene tramadol clorhidrato 25mg, diclofenaco sodico 25mg
- Cada Tableta contiene diclofenaco sódico 50,0 mg, tramadol clorhidrato 50,0 mg

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones:

Alivio del dolor inflamatorio de intensidad moderada a severa, de carácter agudo.

Contraindicaciones:

En casos de hipersensibilidad al tramadol, diclofenaco o a cualquiera de los excipientes. En casos de intoxicación aguda con alcohol, medicamentos hipnóticos, analgésicos, opioides u otros medicamentos psicotrópicos en pacientes que estén recibiendo inhibidores de la mao o que los hayan tomado dentro del periodo de los últimos 14 días. En pacientes con epilepsia no controlada adecuadamente con tratamiento. En pacientes con un historial de broncoespasmo, asma, rinitis o urticaria después de la administración de ácido acetilsalicílico u otros aines. En pacientes con recurrencia existente o previa de úlceras pépticas o hemorragia (por lo menos dos episodios distintos de ulceración comprobada o hemorragia) en pacientes con un historial de hemorragia gastrointestinal o perforación relacionada con el tratamiento previo con aines. En pacientes con hemorragia cerebrovascular u otras hemorragias activas. En pacientes con insuficiencia hepática o renal grave. En pacientes con insuficiencia cardíaca grave. Durante el último trimestre del embarazo.

Precauciones y advertencias:

Precauciones:

Para prevenir una sobredosis, no se debe coadministrar otros medicamentos que contengan diclofenaco o tramadol. en adultos y gente joven mayor de 16 años, la dosis total de diclofenaco no debe exceder 200 mg/día, lo que resulta para la combinación de dosis fija en una dosis diaria máxima de tramadol de 200 mg/ día. Adrolan® sólo podrá usarse con precauciones especiales en pacientes dependientes de opioides, pacientes con traumatismo craneoencefálico, shock, un nivel reducido de consciencia de origen desconocido, trastornos del centro o función respiratoria, aumento de la presión intracraneal. En pacientes sensibles a los opioides, adrolan ® sólo deberá usarse con precaución. Los efectos secundarios pueden disminuir administrando la dosis efectiva más baja durante el periodo más corto necesario para el manejo de los síntomas. En pacientes de edad avanzada, la incidencia de eventos adversos durante el tratamiento con aines (como diclofenaco sódico presente en adrolan®) es mayor, en particular hemorragia y perforación gastrointestinal, en algunos casos con resultados fatales. En pacientes con un historial de enfermedad gastrointestinal (colitis ulcerativa, enfermedad de crohn), los aines sólo deberán ser utilizados con precaución, ya que la condición del paciente puede deteriorarse.

Los pacientes con hipertensión no controlada, insuficiencia cardíaca congestiva, cardiopatía isquémica establecida, enfermedad arterial periférica y/o cerebrovascular sólo deberán ser tratados con diclofenaco después de una cuidadosa consideración.

Acta No. 05 de 2021 SEM

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se deberán hacer consideraciones similares antes de iniciar un tratamiento de largo plazo en pacientes con factores de riesgo para eventos cardiovasculares (e.j. hipertensión, hiperlipidemia, diabetes, mellitus, tabaquismo).

La vigilancia médica detallada es imperativa en pacientes que sufran de insuficiencia severa de la función hepática.

Si las pruebas de función hepática anormales persisten o empeoran, si se desarrollan signos o síntomas clínicos consistentes con el desarrollo de la enfermedad hepática o si ocurren otras manifestaciones (eosinofilia, sarpullido), **adorlan®** deberá ser discontinuado. puede ocurrir hepatitis sin síntomas prodrómicos.

**Adorlan®** sólo deberá usarse después de una cuidadosa consideración de la relación riesgo/beneficio en pacientes con:

Trastornos congénitos del metabolismo de las porfirinas (e.g. porfiria aguda intermitente);

Lupus eritematoso sistémico (les) y enfermedad mixta del tejido conectivo.

Particularmente la supervisión médica cuidadosa es necesaria en

- disfunción renal;
- trastornos de la función hepática;
- inmediatamente después de una cirugía mayor; pacientes que sufren de fiebre del heno, pólipos nasales o enfermedad pulmonar obstructiva crónica, debido a que tienen un alto riesgo de reacciones alérgicas. estas pueden ser en la forma de ataques de asma ("asma analgésica"), edema angioneurótico o urticaria;
- también es necesario el cuidado especial en pacientes que son alérgicos a otras sustancias, porque también hay un riesgo elevado de reacciones alérgicas con la administración de **adorlan®**.
- con la administración a largo plazo de **adorlan®** la función renal y el conteo sanguíneo deberán revisarse a intervalos regulares.

#### Advertencias:

Hipertensión arterial severa y depresión severa

se han reportado convulsiones en pacientes a quienes se administra tramadol en los niveles recomendados de dosis. el riesgo puede incrementarse cuando las dosis de clorhidrato de tramadol exceden el límite superior de la dosis diaria recomendada. además, tramadol puede incrementar el riesgo de presentar convulsiones en pacientes que toman otros medicamentos que disminuyen el umbral convulsivo. los pacientes epilépticos o aquellos que son susceptibles a las convulsiones deben ser tratados con **adorlan®** sólo si hay razones de peso.

Tramadol tiene potencial de dependencia.

En la tolerancia del uso a largo plazo, puede desarrollarse dependencia psíquica y física.

En pacientes con una tendencia al abuso o dependencia de fármacos, el tratamiento con **adorlan®** sólo deberá realizarse durante periodos cortos de tiempo bajo estricta supervisión médica.

**Adorlan®** no se recomienda como un sustituto en pacientes dependientes de opioides. aunque es un agonista opioide, tramadol no puede suprimir los síntomas de privación de la morfina.

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Debe evitarse el uso de adoran® con aines concomitantes incluyendo inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2.

- Se han reportado hemorragia, úlceras o perforación gastrointestinal, en algunos casos con desenlaces fatales, con el uso de todos los aines incluyendo diclofenaco. ocurrieron en cualquier momento durante la terapia con o sin signos de advertencia o un historial de eventos gastrointestinales graves.

- El riesgo de hemorragia, úlceras o perforación gastrointestinal es mayor con dosis más elevadas de adoran® en pacientes con un historial de úlceras, en particular con complicaciones de hemorragia o perforación, y en pacientes de edad avanzada. estos pacientes deberán comenzar con la dosis más baja disponible.

en estos pacientes y en aquellos que requieran tratamiento concomitante con ácido acetilsalicílico (asa) en dosis bajas u otros medicamentos que puedan incrementar el riesgo gastrointestinal, deberá considerarse la terapia de combinación con agentes protectores (e.j. misoprostol o inhibidores de la bomba de protones).

- Los pacientes con un historial de toxicidad gastrointestinal, en particular en edades avanzadas, deberán reportar cualquier síntoma abdominal inusual (en particular, hemorragia gastrointestinal), especialmente al inicio del tratamiento. se deberán tomar precauciones en pacientes que estén tomando de manera concomitante medicamentos que puedan incrementar el riesgo de úlceras o hemorragia, e.j. corticosteroides orales, anticoagulantes como warfarina, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina o inhibidores de la agregación trombocitaria como asa.

- Si la hemorragia o úlceras gastrointestinales ocurren durante el tratamiento con adoran®, deberá terminarse el tratamiento.

- Se requiere el monitoreo y asesoramiento apropiados para pacientes con un historial de hipertensión y/o insuficiencia cardiaca congestiva leve a moderada ya que se ha reportado retención de fluidos y edema en asociación con la terapia con aines incluyendo diclofenaco.

- Estudios clínicos y datos epidemiológicos sugieren que el uso de diclofenaco, en particular en dosis elevadas (150 mg diarios) y en tratamiento de largo plazo puede estar asociado con un riesgo ligeramente elevado de eventos trombóticos arteriales (e.j. infarto al miocardio o accidente cerebrovascular).

- Durante el tratamiento con aines ha habido en raras ocasiones reportes de reacciones cutáneas graves, en algunos casos con un resultado fatal, incluyendo dermatitis exfoliativa, síndrome de stevens-johnson y necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de lyell).

el riesgo de dichas reacciones parece ser mayor al inicio del tratamiento, debido a que en la mayoría de los casos estas reacciones ocurrieron en el primer mes de tratamiento. a los primeros signos de sarpullido, lesiones en las mucosas u otros signos de una reacción de hipersensibilidad adoran® deberá discontinuarse.

- Como con otros fármacos antiinflamatorios no esteroideos, pueden ocurrir reacciones alérgicas, incluyendo reacciones anafilácticas/anafilactoides sin exposición previa al fármaco. A los primeros signos de una reacción de hipersensibilidad después de la administración de adoran®, debe suspenderse el tratamiento.

Sólo expertos deben iniciar los pasos médicos adecuados.

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





Diclofenaco puede inhibir transitoriamente la agregación trombocitaria. por lo tanto, los pacientes con trastornos de coagulación deberán ser monitoreados cuidadosamente.

- Como otros aines, diclofenaco puede ocultar los síntomas de una infección debido a sus propiedades farmacodinámicas.

Si durante la administración de adoloran® ocurren o empeoran los signos de una infección, se debe pedir al paciente que consulte inmediatamente a un médico quien deberá verificar si está indicado el tratamiento antiinfeccioso / antibiótico.

La administración a largo plazo de analgésicos puede provocar dolor de cabeza que no debe ser tratado incrementando la dosis del medicamento.

En general, la toma habitual de analgésicos, en particular combinados con diferentes sustancias analgésicas, puede llevar a un daño renal permanente con el riesgo de insuficiencia renal (nefropatía analgésica).

- El uso concomitante de adoloran® y alcohol puede intensificar los efectos secundarios relacionados con la sustancia, particularmente los que afecten al tracto gastrointestinal o al sistema nervioso central.

**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 y grupo etario
- Modificación de Contraindicaciones
- Modificación de Precauciones o advertencias
- Modificación de Reacciones adversas
- Modificación de Interacciones
- Inserto Versión . 5.0 de noviembre de 2020
- Información para prescribir versión CCDS ver. 10.0 de noviembre de 2020

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

- **Modificación de dosificación y grupo etario**
- **Modificación de Contraindicaciones**
- **Modificación de Precauciones o advertencias**
- **Modificación de Reacciones adversas**
- **Modificación de Interacciones**
- **Inserto Versión. 5.0 de noviembre de 2020**
- **Información para prescribir versión CCDS ver. 10.0 de noviembre de 2020**

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



## Nueva dosificación y grupo etario

### INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR

#### Posología y método de administración

##### Posología

La dosis debe ajustarse a la intensidad del dolor y la sensibilidad del paciente individual. En general debe elegirse la dosis más baja efectiva. En adultos y jóvenes mayores de 18 años de edad, la dosis total de diclofenaco no debe rebasar los 150 mg/día, lo que con una combinación en dosis fija resulta en una dosis diaria máxima de tramadol de 150 mg/día.

A menos que se prescriba de otra manera, Adorlan® debe administrarse de la siguiente forma:

##### Adultos y adolescentes mayores de 18 años:

###### Adorlan® 25 mg/25 mg tabletas:

Una tableta (25 mg de clorhidrato de tramadol, 25 mg de diclofenaco sódico) cada ocho horas (correspondiente a 75 mg de clorhidrato de tramadol, 75 mg de diclofenaco sódico al día)

###### Adorlan® Forte 50 mg/50 mg tabletas:

Adorlan® Forte (50 mg de clorhidrato de tramadol, 50 mg de diclofenaco sódico), una tableta cada ocho horas (correspondiente a 150 mg de clorhidrato de tramadol, 150 mg de diclofenaco sódico al día).

En ninguna circunstancia, la combinación en dosis fija de clorhidrato de tramadol y diclofenaco sódico debe administrarse por más tiempo del absolutamente necesario.

##### Niños:

El uso de la combinación en dosis fija de clorhidrato de tramadol y diclofenaco sódico no se ha establecido en niños menores de 18 años de edad. Por lo tanto, este tratamiento no se recomienda en esta población.

##### Pacientes geriátricos:

Por lo general no es necesario ajustar la dosis en pacientes de hasta 75 años sin insuficiencia hepática o renal clínica. En pacientes ancianos mayores de 75 años, es probable que la eliminación de tramadol sea prolongada. Por lo tanto, si es preciso debe prolongarse el intervalo de administración según los requerimientos del paciente. Adorlan® debe usarse con particular cautela en tales pacientes, que por lo general son más proclives a las reacciones adversas de los antiinflamatorios no esteroideos.

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En particular, se recomienda usar la dosis más baja efectiva en pacientes geriátricos frágiles o con peso corporal bajo; el paciente debe vigilarse para detectar hemorragia GI durante el tratamiento.

#### **Insuficiencia renal/diálisis y daño hepático**

En pacientes con insuficiencia renal y/o hepática, la eliminación de tramadol se retrasa. En estos pacientes debe considerarse con cuidado la prolongación de los intervalos de administración según los requerimientos del paciente.

En pacientes con disfunción renal y/o hepática grave no se recomienda el uso de la combinación en dosis fija de clorhidrato de tramadol y diclofenaco sódico (véase la sección 4.3).

#### **Método de administración**

Las tabletas no deben dividirse ni masticarse. Deben deglutirse completas, con líquido suficiente y no en ayuno. En caso de un estómago sensible, se recomienda su ingestión con alimento.

#### **INSERTO**

##### **CÓMO USAR LAS TABLETAS DE ADORLAN®**

Adorlan® debe ser usado siempre exactamente como se lo recetó su médico. Consulte a su médico si no está seguro.

La dosis deberá ser ajustada a la intensidad de su dolor y a la sensibilidad individual al dolor. En general deberá ser usada la dosis más baja necesaria para el alivio del dolor. En adultos y jóvenes mayores de 18 años de edad, la dosis total de diclofenaco no debe exceder los 150 mg/día, resultando para la combinación de dosis fija en una dosis diaria máxima de tramadol de 150 mg/día.

A menos que su médico prescriba otra dosis, la dosis usual es: Adultos y adolescentes a partir de los 18 años:

**Adorlan® 25 mg/25 mg tabletas:**

Tabletas de Adorlan®: 3 tabletas (equivalente a 75 mg de clorhidrato de tramadol, 75 mg de diclofenaco sódico) por día repartidas en dosis de 1 tableta (25 mg de clorhidrato de tramadol, 25 mg de diclofenaco sódico), cada ocho horas.

**Adorlan® Forte 50 mg/50 mg tabletas:**

Tabletas de Adorlan® Forte: 3 tabletas (correspondiente a 150 mg de clorhidrato de tramadol, 150 mg de diclofenaco sódico) por día, repartidas en dosis de 1 tableta (50 mg de clorhidrato de tramadol, 50 mg de diclofenaco sódico), cada ocho horas.

#### **Niños**

**Tabletas de Adorlan® no son adecuadas para niños menores a los 18 años de edad. Pacientes en edad avanzada**

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Generalmente no es necesario un ajuste de dosis en pacientes de hasta 75 años de edad sin disfunción renal y/o hepática manifestada clínicamente.

La eliminación del tramadol se puede prolongar en pacientes mayores de 75 años de edad, por lo tanto, sí resulta necesario que el intervalo de dosificación sea ampliado de acuerdo con las necesidades del paciente.

En particular, se recomienda utilizar la dosis efectiva más baja en pacientes de edad avanzada, o aquellos con bajo peso corporal; el paciente deberá ser monitoreado para supervisar si se presenta sangrado gastrointestinal durante la terapia.

**Enfermedad hepática o renal (insuficiencia)/pacientes con diálisis**

Si usted padece insuficiencia hepática y/o renal, la excreción de tramadol (uno de los ingredientes en Adorlan®) es retardada. Su médico puede recomendar prolongar el intervalo de dosificación de acuerdo a sus requerimientos; y para el caso de insuficiencia renal y/o hepática severa No se recomienda el uso de la combinación de dosis fija de clorhidrato de tramadol y diclofenaco sódico.

¿Cómo y cuándo usted debe tomar Adorlan®? Las tabletas de Adorlan® son de uso oral.

Tomar las tabletas antes de o junto con los alimentos.

Siempre trague las tabletas de Adorlan® enteras, sin dividir las, triturar las o masticar las, con suficiente líquido.

¿Cuánto tiempo debe tomar Adorlan®?

Usted no debe tomar Adorlan® más tiempo del necesario.

Si usted tiene la impresión de que el efecto de Adorlan® es muy fuerte o muy débil, coméntelo con su médico.

Su médico puede también prescribirle otro medicamento para proteger su estómago al mismo tiempo, particularmente si ha tenido problemas estomacales anteriormente (gastritis), o si usted es una persona de edad avanzada, o también si está tomando ciertos otros medicamentos.

## Nuevas contraindicaciones

### INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR

#### Contraindicaciones

- En hipersensibilidad al tramadol, diclofenaco o cualquiera de los excipientes (véase la sección 6.1).
- En intoxicación aguda con alcohol, hipnóticos, analgésicos, opioides u otros medicamentos psicotrópicos.
- En pacientes que toman inhibidores de la MAO o que los tomaron en los últimos 14 días (véase la sección 4.5).
- En pacientes con epilepsia que no está bien controlada con el tratamiento.
- En pacientes con antecedente de broncoespasmo, asma, rinitis o urticaria después de la administración de ácido acetilsalicílico u otro NSAID.

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- En pacientes con úlcera péptica o hemorragia gástrica activa o recurrente (al menos dos episodios distintivos de ulceración o hemorragia comprobada).
- En pacientes con antecedente de hemorragia o perforación gastrointestinal en relación con un tratamiento anterior con NSAID.
- En pacientes con hemorragia vascular cerebral u otra hemorragia activa.
- En pacientes con insuficiencia hepática o renal grave.
- En pacientes con insuficiencia cardiaca grave (véase la sección 4.4).
- Durante el último trimestre de embarazo (véase la sección 4.6).
- Cirugía de derivación arterial coronaria (bypass)
- Menores de 18 años
- Lactancia

#### INSERTO

Usted no debe usar Adorlan®,

- Si usted es alérgico (hipersensible) a tramadol, diclofenaco o cualquier otro ingrediente de las tabletas de Adorlan®.
- Si usted es alérgico (hipersensible) a la aspirina, ibuprofeno u otro AINE. Los signos de una reacción de hipersensibilidad incluyen hinchazón de la cara y la boca (angioedema), problemas respiratorios, secreción nasal, sarpullido o cualquier otra reacción de tipo alérgico.
- Si tiene ahora, o ha tenido antes, una úlcera estomacal (gástrica) o duodenal (péptica), o sangrado del tubo digestivo (este puede incluir sangre en el vómito, sangre fresca en las heces o heces negras, alquitranadas).
- Si sufre de insuficiencia cardiaca, renal o hepática severa.
- Si está embarazada.
- En intoxicaciones agudas con alcohol, somníferos, analgésicos, opioides u otros medicamentos psicotrópicos (medicamentos que afectan el estado de ánimo y las emociones).
- Si usted está tomando inhibidores de MAO (ciertos medicamentos usados para la depresión) o los ha tomado en los últimos 14 días antes del tratamiento con Adorlan® (consulte “Tomando otros Medicamentos”);
- Si usted tiene epilepsia y sus episodios no están adecuadamente controlados con tratamiento.
- Si usted ha tenido hemorragia gastrointestinal o perforación relacionado con el tratamiento previo con AINEs.
- Si usted tiene sangrado o hemorragia cerebral, o cualquier otro sangrado o hemorragia activa.
- Si usted tiene cirugía de derivación arterial coronaria (bypass).
- Si usted es menor de 18 años
- Si usted está lactando

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



## Nuevas precauciones o advertencias

### INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR

#### Advertencias especiales y precauciones de uso

##### Advertencias

- El uso terapéutico concomitante de tramadol y medicamentos serotoninérgicos, tales como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), los inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina (IRSN), inhibidores de la MAO (consulte la sección 4.3), los antidepresivos tricíclicos, triptanos (agonista de los receptores serotoninérgicos usado como analgésico para la migraña) y mirtazapina pueden causar toxicidad por serotonina. El síndrome serotoninérgico es probable cuando se observa una de las siguientes condiciones:

- Clonus espontáneo
- Clonus inducible u ocular acompañado por agitación o diaforesis
- Temblor e hiperreflexia
- Hipertonía y temperatura corporal  $>38^{\circ}\text{C}$  y clonus inducible u ocular.

La suspensión de los fármacos serotoninérgicos casi siempre produce una mejoría rápida. El tratamiento depende del tipo y gravedad de los síntomas.

- El uso de opioides puede causar insuficiencia suprarrenal
- El uso crónico de opioides puede producir disminución de la libido, impotencia o infertilidad
- Hay reportes de convulsiones en pacientes que reciben tramadol en los niveles de dosis recomendados. El riesgo se eleva cuando las dosis de clorhidrato de tramadol rebasan la dosis límite diaria recomendada. Además, el tramadol eleva el riesgo de convulsiones en pacientes que toman otros medicamentos que reducen el umbral convulsivo (véase la sección 4.5). Los pacientes con epilepsia o susceptibles a convulsiones sólo deben recibir Adorlan® si la situación es imperiosa.
- El tramadol tiene potencial de dependencia. Con el uso prolongado puede desarrollarse tolerancia y dependencia psíquica y física. En pacientes con tendencia al abuso o dependencia de drogas, el tratamiento con Adorlan® sólo debe hacerse por periodos cortos bajo supervisión médica estricta.
- Adorlan® no es adecuado como sustituto en pacientes dependientes de opioides. Aunque es un agonista opioide, el tramadol no puede suprimir los síntomas de abstinencia de la morfina.

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Debe evitarse el uso concomitante de Adorlan® con NSAID, incluidos inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2.
- Hay reportes de hemorragia, úlcera o perforación gastrointestinales, en algunos casos con resultado letal, con todos los NSAID, incluido el diclofenaco. Ocurrieron en cualquier momento durante el tratamiento, con o sin signos de advertencia o antecedente de eventos gastrointestinales graves.
- El riesgo de hemorragia, ulceración o perforación gastrointestinal es más alto con las dosis ascendentes de Adorlan® en pacientes con antecedente de úlceras, sobre todo con complicaciones de hemorragia o perforación (véase la sección 4.3) y en pacientes ancianos. Estos pacientes deben iniciar con la dosis más baja disponible. En estas personas y las que requieren tratamiento concomitante con dosis bajas de ácido acetilsalicílico (ASA) u otros medicamentos que aumentan el riesgo gastrointestinal (véase la sección 4.5), debe considerarse el tratamiento combinado con fármacos protectores (p. ej., misoprostol o inhibidores de la bomba de protones) (véase más adelante y la sección 4.5).
- Los pacientes con antecedente de toxicidad gastrointestinal, en particular en la vejez, deben informar cualquier síntoma abdominal inusual (en particular hemorragia gastrointestinal), sobre todo al inicio del tratamiento. Debe tenerse cuidado en pacientes que también reciben medicamentos que elevan el riesgo de úlceras o hemorragia;
- p. ej., corticoesteroides orales, anticoagulantes como warfarina, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina o inhibidores de la agregación plaquetaria, como ASA (véase la sección 4.5).
- Si se producen hemorragia o úlceras gastrointestinales durante el uso con Adorlan®, el tratamiento debe terminarse.
- Los AINEs, incluido el diclofenaco, pueden aumentar el riesgo de fuga anastomótica gastrointestinal. Se recomienda una vigilancia médica estrecha y precaución cuando se utilice diclofenaco después de una intervención quirúrgica gastrointestinal.
- Se requieren vigilancia y asesoría adecuadas para los pacientes con antecedente de hipertensión y/o insuficiencia cardiaca congestiva leve a moderada, ya que hay reportes de retención de líquido y edema en relación con el uso de NSAID, incluido el diclofenaco.
- Los estudios clínicos y los datos epidemiológicos sugieren que el uso de diclofenaco, sobre todo en dosis altas (150 mg al día) y por periodos prolongados, se relaciona con un aumento ligero en el riesgo de eventos tromboticos arteriales (p. ej., infarto miocárdico o accidente vascular cerebral).
- Existen reportes raros de reacciones dermatológicas graves durante el tratamiento con NSAID, en algunos casos con resultado letal, incluida la dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis tóxica

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



epidérmica (síndrome de Lyell) (véase la sección 4.8). El riesgo de tales reacciones parece mayor al inicio del tratamiento, ya que la mayoría de estas reacciones ocurrió en el primer mes de tratamiento. Ante los primeros signos de exantema, lesiones mucosas u otros signos de una reacción de hipersensibilidad, Adorlan® debe suspenderse.

- Como con otros fármacos antiinflamatorios no esteroideos, puede haber reacciones alérgicas, incluso reacciones anafilácticas/anafilactoides, sin exposición previa al fármaco. Ante los primeros signos de una reacción de hipersensibilidad después de administrar Adorlan®, el tratamiento debe terminarse. Médicos expertos deben tomar las medidas apropiadas. Las reacciones de hipersensibilidad también pueden evolucionar a un síndrome de Kounis, una reacción alérgica grave que puede cursar con un infarto de miocardio. Los síntomas iniciales de estas reacciones pueden consistir en dolor torácico asociado a una reacción alérgica al diclofenaco.
- El diclofenaco puede inhibir de manera transitoria la agregación plaquetaria. Por lo tanto, los pacientes con trastornos de la coagulación deben vigilarse con cuidado.
- Como otros NSAID, el diclofenaco puede ocultar los síntomas de una infección por sus propiedades farmacodinámicas. Si durante el uso de Adorlan® recurren o se agravan signos de una infección, debe solicitarse al paciente que consulte a un médico de inmediato, el cual debe decidir si está indicado algún tratamiento antiinfeccioso/antibiótico.
- La administración prolongada de analgésicos puede ocasionar cefalea, que no debe tratarse con un incremento en la dosis del medicamento.
- En general, la ingestión habitual de analgésicos, sobre todo la combinación de varias sustancias analgésicas, puede causar daño renal permanente con riesgo de insuficiencia renal (nefropatía por analgésicos).
- El uso concomitante de Adorlan® y alcohol puede intensificar los efectos colaterales de la sustancia, sobre todo los que afectan el tubo digestivo y el sistema nervioso central.
- Trastornos respiratorios relacionados con el sueño
- Los opioides pueden causar trastornos respiratorios relacionados con el sueño, incluida la apnea central del sueño (ACS) y la hipoxemia relacionada con el sueño. El uso de opioides aumenta el riesgo de ACS de una manera dependiente de la dosis. En pacientes que se presentan con ACS, considere disminuir la dosis total de opioides.
- Precauciones
- Para prevenir la sobredosis, no administrar al mismo tiempo medicamentos que contengan diclofenaco o tramadol. En adultos y personas jóvenes

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





mayores de 18 años de edad, la dosis total de diclofenaco no debe rebasar los 150 mg/día, lo que con la combinación en dosis fija resulta en una dosis diaria máxima de tramadol de 150 mg/día.

- Adorlan® puede usarse sólo con mucha cautela en pacientes dependientes de opioides, con lesión cefálica, shock, con nivel de consciencia disminuido por causa desconocida, con trastornos del centro o la función respiratorios, aumento de presión intracraneal.
- En pacientes sensibles a los opiáceos, Adorlan® debe usarse sólo con cautela.
- Los efectos colaterales pueden reducirse con la administración de la dosis más baja durante el periodo más corto necesario para controlar los síntomas (véase la sección 4.2 y los riesgos gastrointestinales y cardiovasculares más adelante).
- En pacientes ancianos, la incidencia de eventos adversos durante el tratamiento con NSAID (como el diclofenaco sódico de Adorlan®) es más alta, en particular la hemorragia y perforación gastrointestinales, en algunos casos con resultado letal (véase la sección 4.2).
- En pacientes con antecedente de enfermedad gastrointestinal (colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn) los NSAID sólo deben usarse con cuidado, ya que las condiciones del paciente pueden deteriorarse (véase la sección 4.8).
- Los pacientes con hipertensión no controlada, insuficiencia cardiaca congestiva, cardiopatía isquémica establecida, enfermedad arterial periférica o cerebral sólo deben recibir diclofenaco después de una consideración cuidadosa. Deben hacerse consideraciones similares antes de iniciar el tratamiento prolongado en pacientes con factores de riesgo para eventos cardiovasculares (p. ej., hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus, tabaquismo).
- La vigilancia médica estrecha es obligada en pacientes con daño grave de la función hepática (véase la sección 4.3). Si las pruebas de función hepática anormales persisten o se agravan, si aparecen signos clínicos o síntomas consistentes con enfermedad hepática, o si ocurren otras manifestaciones (eosinofilia, exantema), Adorlan® debe suspenderse. La hepatitis puede ocurrir sin síntomas prodrómicos.
- Adorlan® sólo debe usarse después de la consideración cuidadosa del índice beneficio/riesgo en pacientes con:
  - trastornos congénitos en el metabolismo de la porfirina (p. ej., porfiria intermitente aguda);
  - lupus eritematoso sistémico (SLE) y enfermedad mixta del tejido conectivo (véase la sección 4.8).
- Es necesaria una supervisión médica muy cuidadosa en caso de
- disfunción renal;

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- trastornos de la función hepática;
- justo después de una cirugía mayor;
- pacientes con fiebre del heno, pólipos nasales o enfermedad pulmonar obstructiva crónica, ya que tienen mayor riesgo de reacciones alérgicas. Éstas pueden presentarse en forma de ataques de asma ("asma por analgésico"), edema angioneurótico o urticaria;
- También es necesario poner cuidado especial con pacientes alérgicos a otras sustancias, ya que tienen un riesgo elevado de reacciones alérgicas con la administración de Adorlan®.
- Durante la administración prolongada de Adorlan® deben verificarse la función renal y la biometría hemática a intervalos regulares.
- No suspenda abruptamente los analgésicos opioides en pacientes físicamente dependientes de los opioides. Aconseje a los pacientes que no suspendan sus opioides sin antes discutir la necesidad de un régimen de disminución gradual. La interrupción abrupta o inapropiada de los opioides en pacientes con dependencia física se ha asociado con síntomas graves de abstinencia y dolor incontrolado. Al decidir cómo suspender o disminuir la terapia en un paciente dependiente de opioides, considere una variedad de factores, incluida la dosis del analgésico opioide que el paciente ha estado tomando, la duración del tratamiento, el tipo de dolor que se está tratando y los atributos físicos y psicológicos del paciente. No existen programas estándar de reducción gradual de opioides que sean adecuados para todos los pacientes. Se debe utilizar un plan específico para el paciente para reducir gradualmente la dosis del opioide. Si el paciente experimenta un aumento del dolor o síntomas graves de abstinencia, puede ser necesario pausar la disminución gradual por un período de tiempo, elevar el analgésico opioide a la dosis anterior y luego una vez estable, proceda con una reducción gradual.
- El tramadol es metabolizado por la enzima hepática CYP2D6. Si un paciente presenta una deficiencia o carencia total de esta enzima, es posible que no se obtenga un efecto analgésico adecuado. Sin embargo, si el paciente es un metabolizador ultrarrápido, existe el riesgo de desarrollar efectos adversos de toxicidad por opioides. Los síntomas generales de la toxicidad por opioides son confusión, somnolencia, respiración superficial, pupilas contraídas, náuseas, vómitos, estreñimiento y falta de apetito. En los casos graves, esto puede incluir síntomas de depresión circulatoria y respiratoria, que puede ser potencialmente mortal y muy rara vez mortal.
- No se recomienda en insuficiencia respiratoria grave, se debe administrar con la mayor precaución en pacientes con riesgo de depresión respiratoria o si se está administrando concomitantemente con algún medicamento depresor del Sistema Nervioso Central (SNC); si se supera de forma significativa la dosis recomendada, no se puede descartar la posibilidad de que ocurra depresión respiratoria en estas situaciones.

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- La utilización concomitante de los agonistas-antagonistas opioides (nalbufina, buprenorfina, pentazocina) no está recomendada.
- 
- **INSERTO**
- **Tome precauciones especiales con Adorlan®**
- **El uso terapéutico concomitante de tramadol y medicamentos serotoninérgicos, tales como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), los inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina (IRSN), inhibidores de la MAO, los antidepresivos tricíclicos, triptanos (agonista de los receptores serotoninérgicos usado como analgésico para la migraña) y mirtazapina pueden causar toxicidad por serotonina. El síndrome serotoninérgico es probable cuando se observa una de las siguientes condiciones:**
  - **Clonus espontáneo**
  - **Clonus inducible u ocular acompañado por agitación o diaforesis,**
  - **Temblor e hiperreflexia**
  - **Hipertonía y temperatura corporal >38°C y clonus inducible u ocular.**
  - **La suspensión de los fármacos serotoninérgicos casi siempre produce una mejoría rápida. El tratamiento depende del tipo y gravedad de los síntomas**
  - **El uso de opioides puede causar insuficiencia suprarrenal**
  - **El uso crónico de opioides puede producir disminución de La libido, impotencia o infertilidad**
  - **Adorlan® contiene tramadol que pertenece al grupo de los opioides. Los opioides pueden causar trastornos respiratorios relacionados con el sueño, por ejemplo, la apnea central del sueño (suspensión momentánea de la respiración durante el sueño) y la hipoxemia relacionada con el sueño (bajo nivel de oxígeno en la sangre). El riesgo de experimentar apnea central del sueño depende de la dosis opioide. Su médico puede considerar disminuir su dosis total de opioides si experimenta apnea central del sueño.**
  - **Si usted cree ser sensible o dependiente a otros analgésicos (opioides). No se puede suspender abruptamente los analgésicos opioides en pacientes físicamente dependientes de los opioides, por lo tanto, consulte con su médico la necesidad de un régimen de disminución gradual.**
  - **Si usted sufre de alteraciones de conciencia de origen desconocido.**
  - **Si usted está en estado de shock.**
  - **Si usted sufre de presión alta en el cerebro (aumento en la presión intracraneal) -posiblemente después de una lesión de la cabeza o una enfermedad cerebral.**
  - **Si usted tiene dificultad respiratoria.**
  - **Si usted tiene epilepsia mal controlada, porque el riesgo de crisis puede verse aumentado.**

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Si usted es de edad avanzada. En pacientes con edad avanzada la incidencia de efectos adversos por tratamiento con AINEs es mayor, en particular hemorragia y perforación gastrointestinal.
- Si usted padece de enfermedad hepática o renal.
- Si usted sufre de trastornos estomacales o intestinales incluyendo la colitis ulcerativa o enfermedad de Crohn.
- Si usted sufre de una enfermedad que se llama porfiria.
- Si usted sufre de un trastorno de la sangre o hemorrágico, o inmediatamente después de una cirugía mayor (cirugías de cabeza, cuello, tórax y abdomen). Si es así, es probable que su médico le pida que se someta a exámenes periódicos durante la administración de estas tabletas.
- Si usted ha tenido una intervención quirúrgica gastrointestinal, se recomienda una vigilancia médica estrecha y precaución cuando se utilice diclofenaco.
- Si ha tenido asma o sufre de EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica) - enfermedad relacionada con la obstrucción de las vías aéreas -, fiebre del heno, pólipos nasales; debido al alto riesgo de reacciones adversas.
- Si ha tenido insuficiencia respiratoria grave no se recomienda, por lo cual consulte con su médico si tiene riesgo de depresión respiratoria o si se está administrando concomitantemente con algún medicamento depresor del Sistema Nervioso Central (SNC)
- Si está en período de lactancia.
- Si ha tenido problemas cardiacos, o ha tenido un accidente cerebrovascular, o piensa que puede tener riesgo de sufrir estas patologías (por ejemplo, tiene tensión arterial alta, sufre de diabetes, tiene altos niveles de colesterol, o es fumador).
- Si usted tiene Lupus (LES) o alguna condición similar.
- Consulte a su médico si durante el tratamiento presenta reacciones cutáneas, cuyos primeros síntomas son sarpullido, lesiones en las mucosas, u otros signos de hipersensibilidad (alergias). Las reacciones de hipersensibilidad también pueden evolucionar a un síndrome de Kounis, una reacción alérgica grave que puede cursar con un infarto de miocardio. Los síntomas iniciales de estas reacciones pueden consistir en dolor torácico asociado a una reacción alérgica al diclofenaco.
- El tramadol es metabolizado por la enzima hepática CYP2D6, por lo cual consulte con su médico en caso de presentar una deficiencia o carencia total de esta enzima, por lo cual es posible que no se obtenga un efecto analgésico adecuado. Sin embargo, si es un metabolizador ultrarrápido, existe el riesgo de desarrollar efectos adversos de toxicidad por opioides.
- Consulte con su médico si está utilizando concomitante medicamentos agonistas-antagonistas opioides (nalbuphina, buprenorfina, pentazocina), dado que el uso de Adorlan® no está recomendado.

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- En tales casos, consulte a su médico antes de tomar este medicamento.
- Se han reportado ataques epilépticos en pacientes que reciben tramadol en las dosis recomendadas. El riesgo puede verse aumentado cuando las dosis de clorhidrato de tramadol exceden el límite superior de la dosis diaria recomendada.
- Por favor, tenga en cuenta que Adorlan® puede llevar a una adicción física y psicológica. Cuando se toma Adorlan® por un largo período, su efecto puede disminuir de tal modo que deben ser tomadas dosis más altas (desarrollo de tolerancia). En los pacientes con una tendencia al abuso de medicamentos o quienes son dependientes de estas medicinas, el tratamiento con Adorlan® debe ser efectuado sólo por periodos cortos de tiempo y bajo estricta supervisión médica.
- Para evitar la sobredosis, no tome Adorlan® con otros medicamentos que contengan Diclofenaco o Tramadol. En adultos y jóvenes mayores de 18 años, la dosis total de diclofenaco no debe exceder los 150mg/día, resultando para la combinación de dosis fija en una dosis diaria máxima de tramadol de 150 mg/día.
- Por favor, informe a su médico también si se produce alguno de estos problemas durante el tratamiento con Adorlan® o si se han producido en el pasado.

## Nuevas Reacciones Adversas

## INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR

### Efectos indeseables

Los efectos indeseables más frecuentes de la combinación clorhidrato de tramadol/diclofenaco fueron náusea, mareo y somnolencia, observados en más del 10% de los pacientes.

Las frecuencias se definen de la siguiente manera:

Muy frecuente:  $>1/10$

Frecuente:  $>1/100$ ,  $<1/10$

Infrecuente:  $>1/1000$ ,  $<1/100$  Raro:  $>1/10\ 000$ ,  $<1/1000$

Muy raros:  $<1/10\ 000$

Desconocido: no puede calcularse con base en los datos disponibles

En cada grupo de frecuencia, los efectos indeseables se presentan en orden de gravedad descendente.

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



### Trastornos de la sangre y el sistema linfático:

**Muy raros:** dishematopoyesis (anemia aplásica, leucopenia, trombocitopenia, pancitopenia, agranulocitosis), anemia hemolítica. Los primeros signos pueden ser fiebre, dolor faríngeo, lesiones superficiales en la boca, síntomas gripales, agotamiento intenso, hemorragia nasal y hemorragia cutánea.

### Trastornos cardiacos:

**Infrecuente:** palpitaciones, taquicardia, dolor torácico. Estas reacciones adversas pueden ocurrir, sobre todo en pacientes sometidos a estrés físico.

**Raro:** bradicardia

**Muy raros:** insuficiencia cardiaca congestiva, infarto miocárdico Estudios clínicos y datos epidemiológicos sugieren que el uso de diclofenaco, sobre todo en dosis altas (150 mg al día) y por periodos prolongados puede relacionarse con un ligero aumento en el riesgo de eventos trombóticos arteriales (p. ej., infarto miocárdico o accidente vascular cerebral).

**Desconocido:** Síndrome de Kounis. Trastornos oculares:

**Raro:** visión borrosa, miosis, midriasis **Muy raras:** alteración visual (visión doble) Trastornos del oído y laberinto:

**Muy raros:** tinnitus, trastornos auditivos transitorios Trastornos gastrointestinales:

**Muy frecuente:** molestias gastrointestinales como náusea, vómito, diarrea y hemorragia gastrointestinal, que en casos excepcionales puede causar anemia

**Frecuente:** estreñimiento, boca seca, dolor abdominal, dispepsia, flatulencia, cólicos abdominales, úlcera gastrointestinal (quizá con hemorragia y perforación)

**Infrecuente:** eructos, molestia gastrointestinal (sensación de presión en el estómago, distensión), hematemesis, melena o diarrea sanguinolenta

**Muy raros:** estomatitis, glositis, lesión esofágica, molestias abdominales inferiores (p. ej., colitis hemorrágica o colitis ulcerativa agravada/enfermedad de Crohn), colitis isquémica, pancreatitis, estructuras intestinales semejantes a diafragmas

**Debe informarse al paciente que suspenda el medicamento en caso de dolor abdominal superior intenso, melena o hematemesis, y que consulte a un médico de inmediato.**

### Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración

**Frecuente:** Fatiga

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**Infrecuente: edema, sobre todo en pacientes con hipertensión arterial o insuficiencia renal**

#### **Trastornos hepatobiliares**

**Frecuente: transaminasas elevadas**

**Infrecuente: lesión hepática, sobre todo en el tratamiento prolongado, hepatitis aguda con o sin ictericia**

**Muy raros: hepatitis fulminante Infecciones e infestaciones:**

**Muy raros: hay reportes de agravación de la inflamación por infección (p. ej., desarrollo de fascitis necrosante) en una conexión temporal con la administración sistémica de NSAID (como el diclofenaco sódico contenido en Adorlan®). Esto podría estar relacionado con el mecanismo de acción del NSAID. Hay reportes de meningitis aséptica (sobre todo en pacientes con trastornos autoinmunitarios preexistentes, como lupus eritematoso, enfermedad mixta del tejido conectivo), con síntomas como rigidez cervical, cefalea, náusea, vómito, fiebre o desorientación.**

#### **Investigaciones**

**Muy raros: descenso de hemoglobina Trastornos del sistema inmunológico:**

**Raro: hipersensibilidad. Puede manifestarse como edema facial, edema de la lengua y laringe interna, con constricción de la vía respiratoria (edema angioneurótico), disnea, broncoespasmo, sibilancia, taquicardia, hipotensión que llega hasta el shock inminente, anafilaxia.**

**En caso de alguno de estos síntomas, que pueden ocurrir incluso cuando la preparación se usa por primera vez, Adorlan® debe suspenderse de inmediato e iniciar el tratamiento médico en caso necesario.**

#### **Trastornos del metabolismo y nutrición:**

**Frecuente: disminución de apetito**

**Raro: cambios en el apetito**

#### **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo**

**Raro: debilidad motora Trastornos del sistema nervioso:**

**Muy frecuente: mareo**

**Frecuente: cefalea, somnolencia, agitación, irritabilidad**

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**Raro: trastornos del habla, parestesia, temblor, convulsiones, contracciones musculares involuntarias, coordinación anormal, síncope. La convulsión se produjo sobre todo después de la administración de dosis altas de tramadol o después del tratamiento concomitante con medicamentos que reducen el umbral convulsivo (véase la sección 4.4 y 4.5).**

**Muy raros: desorientación, espasmos musculares, temblor**  
**Trastornos psiquiátricos:**  
**Raros: alucinaciones, estado de confusión, trastorno del sueño, delirio, ansiedad y pesadillas. Las reacciones adversas psíquicas pueden ocurrir después de la administración de tramadol y varían en intensidad y naturaleza (según la personalidad del sujeto y la duración del tratamiento). Incluyen cambios en el estado de ánimo (casi siempre euforia, a veces disforia), cambios en la actividad (casi siempre disminución, a veces aumento) y cambios en la capacidad cognitiva y sensorial (p. ej., toma de decisiones, trastornos en la percepción). Puede haber farmacodependencia. Puede haber síntomas de síndrome de abstinencia farmacológica, similares a los que ocurren durante la abstinencia de opiáceos: agitación, ansiedad, nerviosismo, insomnio, hipercinesia, temblor y síntomas gastrointestinales. Otros síntomas que se observan muy rara vez con la suspensión de tramadol incluyen: ataques de pánico, ansiedad intensa, alucinaciones, parestesias, tinnitus y síntomas inusuales del CNS (es decir, confusión, delirios, despersonalización, separación de la realidad, paranoia).**

**Muy raros: depresión**

**Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:**

**Raro: depresión respiratoria, disnea**

**Si las dosis recomendadas se rebasan por mucho y se administran también otras sustancias depresoras centrales (véase la sección 4.5), puede haber depresión respiratoria.**

**Hay informes de agravación de asma con tramadol (véase la sección 4.3).**

**Muy raros: neumonitis**

**Trastornos del sistema renal y urinario**

**Infrecuente: retención de líquido**

**Raro: trastornos de la micción (disuria y retención urinaria)**

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





**Muy raros: daño del tejido renal (nefritis tubulointersticial, necrosis papilar renal) que puede acompañarse de insuficiencia renal aguda, proteinuria y/o hematuria; síndrome nefrótico.**

**Trastornos de la piel y tejido subcutáneo**

**Frecuente: hiperhidrosis, prurito, exantema**

**Infrecuente: alopecia, urticaria**

**Muy raros: eccema, eritema, reacción de fotosensibilidad, púrpura (también púrpura alérgica) y reacciones cutáneas ampollares, como síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis tóxica epidérmica (síndrome de Lyell).**

**Trastornos vasculares:**

**Infrecuente: regulación cardiovascular alterada (hipotensión postural o colapso cardiovascular).**

**Muy raros: hipertensión**

## **INSERTO POSIBLES EFECTOS SECUNDARIOS**

**Como todos los medicamentos, Adorlan® puede ocasionar efectos secundarios, aunque no todas las personas los experimentan.**

**La frecuencia de los efectos secundarios se clasifica de la siguiente manera:**

- **muy común (más de 1 de 10 personas),**
- **común (más de 1 de 100 personas y menos de 1 de 10 personas),**
- **poco común (más de 1 de 1,000 personas y menos de 1 de 100 personas),**
- **raro (más de 1 de 10,000 personas y menos de 1 de 1,000 personas),**
- **muy raro (menos de 1 de 10,000 personas),**
- **desconocido (no se puede calcular a partir de los datos disponibles).**
- **Deberá de dejar de tomar Adorlan® y consultar a un médico inmediatamente si observa**
- **síntomas de una reacción alérgica como hinchazón en la cara, lengua y/o garganta, y/o dificultad para deglutir o sarpullido junto con dificultades para respirar**
- **reacciones alérgicas como sarpullido en la piel, picazón, moretones, áreas enrojecidas con dolor, descamación o ampollas**
- **jadeos o dificultad para respirar (broncoespasmo)**

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- cara, labios, manos o dedos hinchados
- dolor estomacal, indigestión, acidez, náuseas (sensación de estar enfermo) o vómito (estar enfermo)
- cualquier señal de sangrado en el estómago o intestino, por ejemplo, en el vaciado intestinal, sangre presente en el vómito o heces negras, alquitranadas
- Color amarillento de la piel o de la parte blanca de los ojos
- Dolor de garganta persistente o temperatura elevada
- Cambio inesperado en la cantidad de orina producida y/o su apariencia.
- Si usted observa que se amorata más fácilmente de lo usual o tiene dolores de garganta o infecciones frecuentes, consulte a su médico.

Los efectos secundarios más comunes durante el tratamiento con Adorlan® son náuseas, mareos los cuales ocurren en más de 1 de 10 pacientes.

**Trastornos del sistema sanguíneo y linfático**  
muy raros: trastornos sanguíneos (incluyendo anemia).

**Trastornos cardiacos**

poco comunes: efectos en el corazón (palpitaciones, frecuencia cardiaca rápida, dolor torácico). Estos efectos adversos pueden ocurrir particularmente en pacientes erguidos o bajo tensión física.

raros: frecuencia cardiaca lenta.

muy raros: dolor en el pecho, insuficiencia cardiaca congestiva, infarto al miocardio, retención de fluidos (síntomas de los cuales se incluye hinchazón en los tobillos).

**Desconocido: Síndrome de Kounis Trastornos vasculares**

poco comunes: efectos en la circulación sanguínea como disminución en la presión arterial (incluyendo debilidad, mareos, aturdimiento o colapso). Estos efectos adversos pueden ocurrir particularmente en pacientes erguidos o bajo tensión física.

raros: incremento en presión arterial. Trastornos del metabolismo y nutrición

Comunes: disminución del apetito.

Raros: cambios en el apetito.

**Trastornos respiratorios y relacionados con los tórax raros: respiración lenta, dificultad para respirar (disnea).**

Si se exceden las dosis recomendadas, o si se toman otros medicamentos que deprimen la función cerebral al mismo tiempo, la respiración puede volverse más lenta. Se ha reportado empeoramiento del asma, muy raros: inflamación de los pulmones (neumonitis).

**Trastornos del sistema nervioso muy comunes: mareos.**

comunes: dolores de cabeza (muy raramente junto con un malestar que incluye ver luces), somnolencia, vértigo, cansancio.

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



raros: desordenes del habla. Sensaciones anormales (ej. picazón, hormigueo, entumecimiento), temblores, ataques epilépticos, fasciculaciones musculares, contracciones musculares involuntarias, movimiento con coordinación anormal, pérdida de conciencia transitoria (síncope).

Los ataques epilépticos han ocurrido principalmente con dosis elevadas de tramadol o cuando tramadol se tomó al mismo tiempo que otros medicamentos que inducen ataques.

muy raros: desorientación, espasmos musculares, temblor.

**Trastornos psiquiátricos**

raros: alucinaciones, estado de confusión, trastornos del sueño, ansiedad y pesadillas.

Pueden aparecer trastornos psicológicos después del tratamiento con Adorlan®. Su intensidad y naturaleza pueden variar (conforme a la personalidad del paciente y duración de la terapia). Estos pueden aparecer como un cambio en el estado de ánimo (principalmente muy buen humor, ocasionalmente estado de ánimo irritable o depresión), cambios en la actividad (usualmente supresión, ocasionalmente aumento) y disminución en la percepción sensorial y cognitiva (cambios en las sensaciones y en el reconocimiento, lo que puede llevar a errores en el juicio).

Puede ocurrir dependencia.

Si se toma Adorlan® durante un periodo prolongado de tiempo puede ocurrir dependencia; cuando el tratamiento se suspende abruptamente, pueden aparecer síntomas de abstinencia (véase “Si deja de tomar Adorlan®”).

muy raros: depresión, trastornos mentales, malestar, desorientación y pérdida de memoria.

**Trastornos visuales**

raros: visión borrosa, dilatación excesiva de las pupilas (midriasis), contracción excesiva de la pupila (miosis) muy raros: falla visual (visión doble).

**Trastornos del oído y laberinto**

muy raros: pérdida o disminución de la audición, tinnitus (zumbidos en los oídos).

**Trastornos estomacales e intestinales**

muy comunes: náuseas, vómito, diarrea, hemorragia gastrointestinal.

comunes: estreñimiento, boca seca, dolor abdominal, dispepsia, flatulencias, calambres abdominales, úlceras gastrointestinales (posiblemente con hemorragia y perforación)

poco comunes: deseo urgente de vomitar (arcadas), malestares estomacales (ej. sensación de presión en el estómago, distensión abdominal), hematemesis, melena o diarrea con sangrado.

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**muy raros: estomatitis, glositis, lesiones esofágicas, molestias en el abdomen inferior (ej. colitis hemorrágica o colitis ulcerativa exacerbada/ enfermedad de Crohn), colitis isquémica, pancreatitis, estenosis intestinal diafragmática.**

#### **Trastornos cutáneos**

**comunes: sudoración, sarpullido o manchas. poco comunes: reacciones cutáneas (ej. picazón).**

**muy raros: sarpullidos cutáneos graves incluyendo el síndrome de Stevens-Johnson y el síndrome de Lyell y otros tipos de sarpullido cutáneo que pueden empeorar por exposición a la luz solar, pérdida de cabello.**

**Trastornos musculares y del tejido conectivo raros: debilidad muscular**

#### **Trastornos hepáticos y biliares**

**comunes: incremento en los valores de las enzimas hepáticas.**

**poco comunes: trastornos de la función hepática, incluyendo hepatitis e ictericia**

**muy raros: hepatitis fulminante.**

#### **Trastornos renales y urinarios**

**poco comunes: retención de líquido**

**raros: dificultad o dolor al orinar, disminución de la cantidad de orina.**

**muy raros: trastornos renales, presencia de sangre o proteína en la orina.**

#### **Infecciones e infestaciones**

**muy raros: hay reportes de un deterioro en la inflamación relacionada con la infección (ej. desarrollo de fascitis necrotizante) en relación temporal con la administración sistémica de AINEs (como diclofenaco sódico presente en Adorlan®). Esto posiblemente está relacionado con el mecanismo de acción de los AINEs. Reportes de meningitis aséptica (especialmente en pacientes con trastornos autoinmunes existentes, como lupus sistémico eritematoso, enfermedad mixta del tejido conectivo) con síntomas como rigidez del cuello, dolor de cabeza, náusea, vómito, fiebre o desorientación.**

#### **Trastornos del sistema inmunológico**

**raros: reacciones de hipersensibilidad. Puede presentarse en la forma de edema facial, inflamación de la lengua y laringe interna con constricción del tracto respiratorio (edema angioneurótico), disnea, broncoespasmo, jadeo, taquicardia, hipotensión que culmina en shock inminente, anafilaxia. En el caso de uno de estos síntomas, que puede presentarse incluso cuando la preparación se usa por primera vez, Adorlan® se deberá discontinuar y será necesario tratamiento médico inmediato.**

**Trastornos generales y condiciones del sitio de administración comunes: fatiga.**

**poco comunes: edema Investigaciones**

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



## Muy raros: disminución de la hemoglobina

Los medicamentos que contienen diclofenaco (como Adorlan®) pueden estar asociados con un pequeño aumento en el riesgo de ataque cardíaco o accidente cerebrovascular.

Si alguno de los efectos secundarios se agrava, o si observa algún efecto secundario que no se encuentre en este folleto, coméntelo con su médico.

## Nuevas Interacciones

### INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR

#### Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

- Adorlan® no debe combinarse con inhibidores de la MAO (véase la sección 4.3). En pacientes tratados con inhibidores de la MAO en los 14 días anteriores al uso de la opioide petidina, se observaron interacciones que pusieron la vida con manifestaciones en el sistema nervioso central y las funciones respiratoria y cardiovascular. No pueden descartarse las mismas interacciones con inhibidores de la MAO durante el tratamiento con Adorlan®.
- La administración concomitante de Adorlan® con otros medicamentos depresores centrales, incluido el alcohol, puede potenciar los efectos en el CNS (véase la sección 4.8).
- El tramadol puede causar convulsiones y aumentar la capacidad de causar convulsiones de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI), inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (SNRI), antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos y otros medicamentos que reducen el umbral convulsivo.
- Hasta ahora, los resultados de estudios farmacocinéticos muestran que es improbable que haya interacciones clínicas relevantes con la administración concomitante o anterior de cimetidina (inhibidor enzimático). La administración simultánea o previa de carbamazepina (inductor enzimático) puede reducir el efecto analgésico y acortar la duración del efecto.
- Interacción entre Tramadol y medicamentos serotoninérgicos (consulte la sección 4.4)
- Otras sustancias activas que inhiben CYP3A4, como ketoconazol y eritromicina, podrían inhibir el metabolismo de tramadol (N-desmetilación) y quizá también el metabolismo del metabolito activo O-desmetilado. La importancia clínica de esta interacción no se ha estudiado (véase la sección 4.8).
- Se recomienda precaución cuando se prescribe conjuntamente diclofenaco con inhibidores potentes de CYP2C9 (como voriconazol), lo que podría

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



provocar un aumento significativo en las concentraciones plasmáticas máximas y la exposición al diclofenaco debido a la inhibición del metabolismo de diclofenaco.

- En un número limitado de estudios, la administración preoperatoria o posoperatoria del antiemético antagonista de 5-HT<sub>3</sub> ondansetrón aumentó el requerimiento de tramadol en pacientes con dolor posoperatorio.
- Debe tenerse cautela durante el tratamiento concomitante con Adorlan® y derivados cumarínicos (p. ej., warfarina) debido a reportes de elevación del INR con aumento de hemorragia y equimosis en algunos pacientes tratados con tramadol. Además,
- los NSAID, incluido el diclofenaco, intensifican los efectos de anticoagulantes como la warfarina (véase la sección 4.4).
- La administración concomitante de varios NSAID eleva el riesgo de úlceras y hemorragia gastrointestinales debido a un efecto sinérgico. Por lo tanto, no se recomienda el uso concomitante de Adorlan® y otro NSAID (véase la sección 4.4).
- La administración concomitante de Adorlan® y digoxina o litio puede aumentar la concentración de estos medicamentos en la sangre. El uso concomitante de glucósidos cardíacos y AINEs en pacientes puede exacerbar la insuficiencia cardíaca, reducir la tasa de filtración glomerular (TFG) y aumentar los niveles de glucósido en plasma. Es necesario revisar la concentración sérica de litio. Se recomienda revisar la concentración sérica de digoxina.
- Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos como el diclofenaco pueden reducir el efecto de diuréticos y antihipertensivos. En pacientes con función renal alterada (p. ej., pacientes deshidratados o ancianos con disfunción renal), la administración concomitante de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ACE) o un antagonista de la angiotensina II y un medicamento que inhibe la ciclooxigenasa puede deteriorar más la función renal, con posibilidad de insuficiencia renal aguda, casi siempre reversible. Por lo tanto, la combinación sólo debe usarse con cuidado, sobre todo en pacientes ancianos. Debe solicitarse a los pacientes que tomen cantidades suficientes de líquido y deben considerarse las revisiones regulares de los parámetros renales después de iniciar el tratamiento combinado. El uso concomitante de Adorlan® y diuréticos ahorradores de potasio, ciclosporina, tacrolimus o trimetoprima puede estar asociado con un aumento en los niveles séricos de potasio, que por lo tanto deben ser vigilados con frecuencia.
- Posible aumento del riesgo de nefrotoxicidad cuando se administran AINEs con tacrolimus.
- Colestipol y colestiramina: estos agentes pueden inducir un retraso o una disminución en la absorción de diclofenaco. Por lo tanto, se recomienda

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- administrar diclofenaco al menos una hora antes o de 4 a 6 horas después de la administración de colestipol / colestiramina.
- **Glucocorticoides:** mayor riesgo de úlceras o hemorragia gastrointestinales (véase la sección 4.4).
  - **Inhibidores de la agregación plaquetaria, como el ácido acetilsalicílico, y SSRI:** aumento en el riesgo de hemorragia gastrointestinal (véase la sección 4.4).
  - **El uso de Adorlan® en las 24 horas anteriores o posteriores a la administración de metotrexato puede elevar la concentración sanguínea de éste e incrementar sus efectos tóxicos.**
  - **Los NSAID (como el diclofenaco sódico de Adorlan® ) pueden aumentar la nefrotoxicidad de la ciclosporina.**
  - **Los medicamentos que contienen probenecid o sulfinpirazona pueden retrasar la excreción de diclofenaco.**
  - **Cuando se administran NSAID con zidovudina se eleva el riesgo de toxicidad hematológica. Hay evidencia de un mayor riesgo de hemartrosis y hematomas en hemofílicos HIV (+) que reciben tratamiento concurrente con zidovudina e ibuprofeno.**
  - **Antagonistas del calcio (Isradipino, verapamilo):** Hay estudios en los que se ha registrado una disminución en su eficacia terapéutica por acción de diclofenaco.
  - **Antidiabéticos:** Los ensayos clínicos han demostrado que diclofenaco puede administrarse junto con antidiabéticos orales sin que influya sobre su efecto clínico. Sin embargo, se han notificado casos aislados de efectos tanto hipoglucémicos como hiperglucémicos con diclofenaco que precisaron modificar la dosis de los antidiabéticos. Por esta razón, se recomienda controlar los niveles de glucosa en sangre como medida de precaución durante el tratamiento concomitante.
  - **Antibacterianos:**
  - **Quinolónicos:** Existen informes aislados de convulsiones que pueden haber sido debidas al uso concomitante de quinolonas y AINEs.
  - **Ceftriaxona:** Hay estudios en los que se ha registrado un incremento de su eliminación por el diclofenaco.
  - **Fenitoína:** cuando se utiliza concomitantemente fenitoína con diclofenaco, se recomienda una monitorización de los niveles plasmáticos de la fenitoína, ya que se espera un aumento a la exposición de fenitoína.
  - **Alcohol:** Se puede ver potenciada la toxicidad de los antiinflamatorios no esteroideos.
  - **Misoprostol:** Se puede ver potenciada la toxicidad con antiinflamatorios no esteroideos.
  - **Pentazocina:** Hay estudios en los que se ha registrado la aparición de ataques convulsivos de tipo tónico-clónico con antiinflamatorios no esteroideos.

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- **Inductores de CYP2C9:** se recomienda precaución cuando se prescribe diclofenaco con inductores de CYP2C9 (como rifampicina), que pueden dar lugar a un descenso significativo de la concentración plasmática y exposición a diclofenaco.
- **INSERTO**
- **Tomando otros medicamentos**
- **Interacción entre Adorlan® y medicamentos serotoninérgicos (ver sección Tome precauciones especiales con Adorlan®)**
- **Algunos medicamentos pueden interferir con su tratamiento. Por favor, informe a su médico o farmacéutico si usted está tomando o ha tomado recientemente otros medicamentos, aun cuando sean sin prescripción.**

**Adorlan® no debe ser utilizado junto con inhibidores de la MAO (ciertos medicamentos para el tratamiento de la depresión).**

**Informe a su médico o farmacéutico si está tomando alguno de los siguientes:**

- **Medicamento para tratar la diabetes.**
- **Anticoagulantes (medicamentos para hacer la sangre menos viscosa, como la warfarina)**
- **Diuréticos (tabletas para eliminar agua).**
- **Litio (utilizado para tratar ciertos problemas mentales).**
- **Metotrexato (para algunas enfermedades inflamatorias y algunos tipos de cáncer).**
- **Ciclosporina y tacrolimus (utilizados para tratar algunas enfermedades inflamatorias y después de trasplantes).**
- **Cualquier otro AINE o inhibidor de COX-2 (ciclooxigenasa- 2), por ejemplo, aspirina o ibuprofeno.**
- **Glicósidos cardiacos (por ejemplo, la digoxina o litio), utilizados para tratar los problemas de corazón.**
- **Medicamentos conocidos como inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (con frecuencia denominados SNRIs) utilizados para tratar la depresión.**
- **Esteroides orales (fármacos antiinflamatorios).**
- **Medicamentos utilizados para tratar problemas cardiacos o la presión arterial alta, por ejemplo, beta-bloqueadores o inhibidores de la ECA.**
- **Sulfonpirazona (un medicamento utilizado para tratar la gota) o voriconazol (un medicamento utilizado para tratar las infecciones fúngicas).**
- **Inhibidores potentes de CYP2C9 (como voriconazol)**
- **Antagonistas del calcio (Isradipino, verapamilo)**

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





- **Antidiabéticos**, se recomienda controlar los niveles de glucosa en sangre como medida de precaución durante el tratamiento concomitante.
- **Antibacterianos: Quinolónicos Ceftriaxona**
- **Fenitoina**
- **Alcohol**
- **Misoprostol**
- **Pentazocina**
- **Inductores de CYP2C9**, como rifampicina

Su médico le indicará cuáles son los medicamentos que puede tomar junto con Adorlan® y en qué dosis.

El riesgo de efectos secundarios aumenta,

- Si usted toma tranquilizantes, medicamentos para dormir, otros analgésicos tales como: morfina y codeína (también medicamentos para la tos) y alcohol durante la administración de Adorlan®. Se puede sentir somnoliento y sentir que puede desmayarse. Si esto sucede avise a su médico.
- Si usted toma medicamentos que pueden causar convulsiones (crisis) tales como ciertos antidepresivos. El riesgo de tener una crisis puede aumentar si se administra Adorlan® al mismo tiempo. Su médico le dirá si Adorlan® es adecuado para usted.
- Si usted está tomando inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina o inhibidores de la MAO (para el tratamiento de la depresión). Adorlan® puede interactuar con estos medicamentos y usted puede experimentar síntomas tales como confusión, decaimiento, fiebre, sudoración, movimientos no coordinados de las extremidades (brazos y/o piernas) u ojos, agitación no controlada de los músculos o diarrea.
- Si usted durante el tratamiento con Adorlan® está tomando anticoagulantes cumarínicos (medicamentos para hacer la sangre menos viscosa), como por ejemplo la warfarina. El efecto de estos medicamentos sobre la coagulación de la sangre puede verse afectado y es posible que ocurra sangrado.
- Si usted durante el tratamiento con Adorlan® está tomando AINEs (como ácido acetil salicílico (Aspirina), ibuprofeno, entre otros) o glucocorticoides (dexametasona, prednisona, betametasona, entre otros), puede incrementar el riesgo de úlceras y hemorragia gastrointestinal, debido al efecto sinérgico. Por lo tanto, no se recomienda la administración concomitante de Adorlan® y otros AINEs y glucocorticoides.
- Si usted durante el tratamiento con Adorlan® está tomando diuréticos ahorradores de potasio (fármacos para el tratamiento de la hipertensión arterial), ciclosporina, tacrolimus o trimetoprima puede estar asociado con un aumento en los niveles séricos de potasio, que por lo tanto deben ser vigilados con frecuencia.

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Si usted durante el tratamiento con Adorlan® está tomando con tacrolimus, es posible un aumento del riesgo de nefrotoxicidad.
- Si usted toma colestipol y colestiramina: estos agentes pueden inducir un retraso o una disminución en la absorción de diclofenaco. Por lo tanto, se recomienda al médico administrar diclofenaco al menos una hora antes o de 4 a 6 horas después de la administración de colestipol / colestiramina.
- Si usted durante el tratamiento con Adorlan® está tomando ciclosporina, puede incrementar el riesgo de nefrotoxicidad (toxicidad sobre los riñones).

### 3.1.9.9. OPSUMIT ®

Expediente : 20073590  
Radicado : 20201238284  
Fecha : 11/12/2020  
Interesado : JANSSEN CILAG S.A

Composición: Cada tableta Recubierta contiene MACITENTAN 10 mg

Forma farmacéutica: Tableta Recubierta

Indicaciones:

Para el tratamiento a largo plazo de hipertensión arterial pulmonar (hap), como monoterapia o en combinación para reducir la progresión de la enfermedad en pacientes diagnosticados con HAP sintomática clase funcional ii a iii de la oms, idiopática o hereditaria, y hap asociada con enfermedad del tejido conectivo o enfermedad congénita cardiaca.

Contraindicaciones:

hipersensibilidad a macitentan o a cualquiera de sus excipientes. embarazo. mujeres en edad potencial de embarazo que no estén usando un método eficaz de contracepción. antes de iniciar el tratamiento, se debe observar la elevación de las aminotransferasas hepáticas, por ejemplo, aspartato amino-transferasa (AST) y/o alanina aminotransferasa (ALT) en más de tres veces el nivel superior normal. precauciones y advertencias: función hepática: las elevaciones de las aminotransferasas hepáticas (AST, ALT) han sido asociadas con hap y con otros antagonistas de los receptores de endotelina (eras). no se debe iniciar opsumit® en pacientes con transaminasas elevadas (> 3 x LSN) en la línea basal. debido a la falta de datos, el tratamiento con opsumit® no puede ser recomendado en pacientes con insuficiencia hepática moderada y grave. los valores de las enzimas hepáticas deben determinarse antes de iniciar el tratamiento y la prueba debe repetirse según criterio clínico. si se producen, inexplicables elevaciones de aminotransferasas clínicamente relevantes y

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



persistentes, o si las elevaciones van acompañadas de un aumento de la bilirrubina > 2 x LSN, o por síntomas clínicos de lesión hepática, se debe suspender opsumit®. el reinicio de tratamiento puede ser considerado después del regreso de los niveles de las enzimas hepáticas dentro del rango normal en pacientes que no han experimentado síntomas clínicos de daño hepático. se recomienda consultar un hepatólogo. concentración de hemoglobina: al igual que con otras eras, el tratamiento con opsumit® puede estar asociado con una disminución de la concentración de hemoglobina. en los estudios controlados con placebo, las disminuciones relacionadas con macitentan en la concentración de hemoglobina se produjeron temprano y los niveles se mantuvieron estables durante el tratamiento crónico. se han reportado con opsumit® y otras eras casos de anemia que requerían transfusiones sanguíneas. no se recomienda el inicio de opsumit en pacientes con anemia severa antes del tratamiento. se recomienda que las concentraciones de hemoglobina sean medidas antes de la iniciación del tratamiento y de las pruebas repetidas durante el tratamiento como se indica clínicamente. enfermedad pulmonar veno- oclusiva (EPVO): se han reportado casos de edema pulmonar con vasodilatadores (principalmente prostaciclina) cuando se utilizan en pacientes con enfermedad pulmonar veno-oclusiva. en consecuencia, si se presentan signos de edema pulmonar cuando se administra opsumit® en pacientes con hap, se debe considerar la posibilidad de enfermedad veno-oclusiva pulmonar asociada. función renal: los pacientes con insuficiencia renal moderada o severa pueden correr un mayor riesgo de sufrir una caída en la presión arterial y anemia durante el tratamiento con opsumit®. por lo tanto, debe considerarse el control de la presión arterial y de la hemoglobina. no hay experiencia con el uso de opsumit® en pacientes con insuficiencia renal grave o aquellos sometidos a diálisis; por lo tanto, el uso de opsumit® no se recomienda en estos pacientes. hipertensión arterial pulmonar en pacientes con infección por vih, drogas y toxinas: existe una experiencia limitada del uso de opsumit® en pacientes con hap asociada a infección por el VIH, los medicamentos y toxinas. fertilidad masculina: se observó el desarrollo de atrofia tubular testicular en los machos después del tratamiento de por vida con macitentan en ratas. la relevancia de este hallazgo para los humanos es desconocida. uso concomitante con otros medicamentos -excipientes: opsumit® contiene lactosa monohidrato. los pacientes con problemas hereditarios poco frecuentes de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lapp-lactasa o mala absorción de glucosa-galactosa no deben tomar opsumit. embarazo y período de lactancia: opsumit está contraindicado durante el embarazo. hay datos muy limitados (casos únicos) relativos al uso de opsumit en embarazadas. el riesgo potencial en humanos aún se desconoce. los estudios experimentales realizados en animales han mostrado teratogenicidad. debe advertirse a las mujeres que reciben tratamiento con opsumit la existencia de riesgo de daño al feto.

**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 y grupo etario

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Modificación de Contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Interacciones
- Inserto Versión SmPC CHE Enero 2016
- Información para prescribir versión SmPC CHE Enero 2016

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

- **Modificación de dosificación y grupo etario**
- **Modificación de Contraindicaciones**
- **Modificación de precauciones o advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Interacciones**

#### **Nueva dosificación y grupo etario**

##### **Vía de administración**

**Oral.**

##### **Posología/Administración**

**El tratamiento solo debe iniciarlo un médico con experiencia en el tratamiento de hipertensión arterial pulmonar. OPSUMIT® es efectivo como monoterapia o en combinación con inhibidores de la fosfodiesterasa 5 o prostanoides inhalados/orales.**

**Las tabletas recubiertas no se deben romper y deben ingerirse enteras.**

##### **Posología usual**

**OPSUMIT® se debe tomar por vía oral en la dosis de 10 mg una vez al día, con o sin alimentos.**

##### **Instrucciones especiales de dosificación**

##### **Pacientes con insuficiencia hepática**

**Basado en los datos farmacocinéticos, no se requiere ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o severa (ver sección Farmacocinética).**

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No existe experiencia clínica con el uso de OPSUMIT® en pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa. Por lo tanto, no se recomienda el uso de OPSUMIT® en estos pacientes (ver sección Advertencias y precauciones).

#### Pacientes con insuficiencia renal

Basado en los datos farmacocinéticos, no se requiere ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal. No existe experiencia clínica con el uso de OPSUMIT® en pacientes con HAP e insuficiencia renal severa. Por lo tanto, no se recomienda el uso de OPSUMIT® en pacientes con insuficiencia renal severa o sometidos a diálisis.

#### Pacientes ancianos

No se requiere ajuste de la dosis en pacientes mayores de 65 años (ver sección Farmacocinética).

#### Niños y adolescentes

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de OPSUMIT® en niños menores de 12 años. Existe experiencia clínica limitada en los pacientes pediátricos mayores de 12 años. La dosis recomendada es 10 mg una vez al día.

#### Nuevas Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a macitentan o a alguno de los excipientes
- Embarazo
- Mujeres en edad fértil que no utilizan métodos anticonceptivos fiables.
- Valores elevados de las aminotransferasas hepáticas, es decir, aspartato aminotransferasa (AST) y/o alanina aminotransferasa (ALT), cuando supera 3 veces el valor normal superior (ver sección Advertencias y precauciones) antes de iniciar el tratamiento.

#### Nuevas Precauciones y Advertencias

##### Función hepática

Los valores elevados de las aminotransferasas hepáticas (AST, ALT) se han asociado a HAP y al uso de otros antagonistas de los receptores de la endotelina (ARE).

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

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

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

#### **Concentración de hemoglobina**

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

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

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

#### **Enfermedad veno-oclusiva pulmonar (EVOP)**

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

#### **Función renal**

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

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

#### **Uso de mujeres en edad fértil**

**Ver sección Embarazo/lactancia.**

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



### Fertilidad masculina

Después del tratamiento de por vida con macitentan en ratas se observó desarrollo de atrofia tubular testicular en animales macho. Se desconoce la relevancia de estos hallazgos en los humanos.

### Uso concomitante con otros medicamentos

Ver sección Interacciones.

### Excipientes

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

### Nuevas Reacciones Adversas

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

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

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

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

### Tabla 1: Reacciones adversas

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Sistema de clasificación de órganos e	Estudio doble ciego con HAP (SERAPHIN)		Frecuencia
	Macitentan 10 mg (N = 242)	Placebo (N= 249)	
<b>Infecciones e</b>			
Nasofaringitis	14%	10%	<b>Muy frecuentes</b>
Bronquitis	12%	6%	<b>Muy frecuentes</b>
Faringitis	6%	3%	<b>Frecuentes</b>
Influenza	6%	2%	<b>Frecuentes</b>
Infecciones urinarias	9%	6%	Frecuentes
Gastroenteritis	3%	1%	Frecuente
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>			
Anemia	13%	3%	<b>Muy frecuentes</b>
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>			
Cefalea	14%	9%	<b>Muy frecuentes</b>
<b>Trastornos del sistema reproductor y de la mama*</b>	N = 194 Mujeres	N = 184 Mujeres	
Trastornos menstruales (principalmente hemorragia)	5%	1%	Frecuentes
Quistes ováricos	1,5%	0%	Frecuentes

Sistema de clasificación de órganos e	Conjunto de estudios, doble ciego		Frecuencia
	Macitentan 10 mg (N= 423)	Placebo (N=370)	
<b>Infecciones e</b>			
Nasofaringitis	9%	7%	<b>Muy frecuentes</b>
Bronquitis	10%	6%	<b>Muy frecuentes</b>
Faringitis	4%	2%	<b>Frecuentes</b>
Influenza	5%	2%	<b>Frecuentes</b>
Infecciones urinarias	6%	5%	Frecuentes
Gastroenteritis	2%	1%	Frecuente
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>			
Anemia	11%	2%	<b>Muy frecuentes</b>
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>			
Cefalea	11%	10%	<b>Muy frecuentes</b>
<b>Trastornos del sistema reproductor y de la mama*</b>	N = 249 Mujeres	N = 230 Mujeres	

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





Trastornos menstruales (principalmente hemorragia)	4%	1%	Frecuentes
Quistes ováricos	1%	0%	Frecuentes

### Reacciones adversas después del lanzamiento al mercado

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

**Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:** Congestión nasal.

**Trastornos generales:** Edema, retención de líquidos.

### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

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

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

### Anomalías de laboratorio:

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

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

**Leucocitos:** En un estudio doble ciego en pacientes con HAP, la administración de macitentan 10 mg se asoció con una disminución de  $0.7 \times 10^9/L$  en el promedio de recuento leucocitario desde el estado basal frente a la ausencia de cambios en los pacientes tratados con placebo.

**Plaquetas:** En un estudio doble ciego en pacientes HAP, la administración de macitentan 10 mg se asoció con una disminución en el promedio de recuento de plaquetas de  $17 \times 10^9/L$  frente a una disminución media de  $11 \times 10^9/L$  en el grupo de pacientes tratados con placebo.

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

### Nuevas Interacciones

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

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

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

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

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

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Los datos correspondientes para acenocumarol y fenprocumon no están disponibles.

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

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

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

Se debe tener precaución cuando macitentan se administre concomitantemente con inhibidores potentes del CYP3A4.

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

**Rifampicina:** El tratamiento concomitante con una dosis diaria de rifampicina 600 mg, un inductor potente del CYP3A4, redujo la exposición a macitentan en el estado estacionario en 79% en

AUC y 60% en Cmáx, pero no afectó la exposición al metabolito activo (sin modificación en AUC e incremento del 17% en Cmáx).

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

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

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

**En cuanto al Inserto Versión SmPC CHE enero 2016 y la Información para prescribir versión SmPC CHE enero 2016 ajustar al presente concepto en cuanto a la redacción en contraindicaciones.**

### **3.1.9.10. ABLALONDRA® COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 2mg**

Expediente : 20054661  
Radicado : 20201239706  
Fecha : 14/12/2020  
Interesado : Grünenthal Colombiana S.A.

Composición: Cada Tableta Recubierta contiene 2mg DE DIENOGEST

Forma farmacéutica: Tableta Recubierta

Indicaciones:

Tratamiento de la endometriosis

Contraindicaciones:

No se debe utilizar en presencia de cualquiera de las situaciones enumeradas a continuación y debe suspenderse inmediatamente el uso de este medicamento si se presenta cualquiera de ellas por primera vez durante su empleo: o embarazo conocido o sospechado. o lactancia. o trastorno tromboembólico venoso activo. o presencia o antecedentes de enfermedad arterial y cardiovascular (p. ej. infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, cardiopatía isquémica). o diabetes mellitus con compromiso vascular. o presencia o antecedentes de enfermedad hepática severa en tanto que los valores de la función hepática no se hayan normalizado. o presencia o antecedente de tumor hepático (benigno o maligno). o neoplasias, conocidas o sospechadas, dependientes de hormonas sexuales. o sangrado vaginal de causa desconocida.

**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:

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Modificación de dosificación y grupo etario
- Modificación de Contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación Interacciones
- Inserto Versión 2.1 del 27-Mar-2019
- Información para prescribir Versión 2.1 del 27-Mar-2019

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

- **Modificación de dosificación y grupo etario**
- **Modificación de Contraindicaciones**
- **Modificación de precauciones o advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación Interacciones**
- **Inserto Versión 2.1 del 27-Mar-2019**
- **Información para prescribir Versión 2.1 del 27-Mar-2019**

#### **Nueva dosificación y grupo etario**

#### **INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR Posología y forma de administración**

**Forma de administración:**  
Vía oral.

#### **Posología**

La posología de ABLALONDRA® es de un comprimido diario sin interrupciones, tomado preferentemente a la misma hora cada día, con un poco de líquido, si es necesario. El comprimido puede tomarse con o sin alimentos.

Los comprimidos deben tomarse de manera continuada, independientemente de la hemorragia vaginal. Al acabarse un envase, el siguiente debe iniciarse sin interrupción.

**No hay experiencia de tratamiento con ABLALONDRA® durante un periodo superior a 15 meses en pacientes con endometriosis.**

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El tratamiento puede iniciarse en cualquier día del ciclo menstrual. Antes de iniciar el tratamiento con ABLALONDRA® se debe interrumpir la toma de cualquier anticonceptivo hormonal. Si se requiere un método anticonceptivo, deben usarse métodos no hormonales (por ejemplo, métodos de barrera).

## INSERTO

### COMO USAR ABLALONDRA® COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Administración vía oral.

#### Dosis habitual

Una tableta debe tomarse diariamente, preferiblemente al mismo tiempo, con un poco de líquido según sea necesario. ABLALONDRA® puede tomarse con o sin alimentos.

#### Sobredosis

En casos de sobredosis, hable con su médico o con un centro de control toxicológico, o vaya a la sala de emergencias de un hospital cercano.

#### Dosis olvidada

ABLALONDRA® será menos efectivo si se olvida de una tableta o si tiene vómito o diarrea. Si olvida una o más tabletas o en caso de vómito o diarrea dentro de las 3 a 4 horas de haber tomado una tableta, tómelas tan pronto como lo recuerde y luego continúe tomando la tableta al día siguiente a su hora habitual. No tome más de una tableta por día.

#### Nuevas Contraindicaciones

## INSERTO

No utilice ABLALONDRA® Comprimidos recubiertos si usted,

- Está embarazada,
- Está amamantando,
- Padece una afección médica relacionada con un coágulo de sangre (trastorno tromboembólico). Esto puede ocurrir, por ejemplo, en los vasos sanguíneos de las piernas (trombosis venosa profunda) o en los pulmones (embolia pulmonar).
- Tiene o alguna vez ha tenido una enfermedad que afecte a las arterias, incluida una enfermedad cardiovascular, como un ataque al corazón, accidente cerebrovascular o enfermedad cardíaca que causa un suministro sanguíneo reducido (angina pectoris)
- Tiene diabetes con daño en los vasos sanguíneos,

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Tiene o alguna vez ha tenido una enfermedad hepática grave (y sus valores de función hepática no han vuelto a la normalidad). Los síntomas de la enfermedad hepática pueden ser coloración amarillenta de la piel y / o picazón de todo el cuerpo.
- Tiene o habrá tenido un tumor hepático benigno o maligno.
- Ha sufrido alguna vez de un tumor maligno como el cáncer de mama o los órganos reproductivos,
- Tiene algún sangrado vaginal inexplicable,
- Pérdida de la visión debido a una enfermedad de los vasos sanguíneos del ojo,
- Migraña,
- Es alérgico al dienogest o a cualquiera de los demás componentes del medicamento

#### Nuevas precauciones o advertencias

#### INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR

##### Advertencias y precauciones especiales de empleo

##### Advertencias y precauciones graves

En pacientes adolescentes, el uso de ABLALONDRA® se ha asociado con la meseta y la pérdida de densidad mineral ósea (DMO), que puede no ser completamente reversible. La pérdida de DMO o la meseta en adolescentes es una preocupación particular, ya que este es un período crítico de la acumulación ósea. La pérdida de DMO puede ser mayor con el aumento de la duración del uso. Se desconoce si el uso de ABLALONDRA® durante la adolescencia reducirá la masa ósea máxima y aumentará el riesgo de osteoporosis. Los riesgos y beneficios de este tratamiento en adolescentes deben ser reevaluados regularmente.

##### General

Durante el tratamiento, se recomienda a los pacientes que utilicen métodos anticonceptivos no hormonales (por ejemplo, un método de barrera) si se requieren métodos anticonceptivos. Los métodos anticonceptivos hormonales no deben usarse en combinación con ABLALONDRA®. Como ABLALONDRA® es una terapia de progestágeno solo, se puede suponer que las advertencias especiales y las precauciones especiales para el uso de otras terapias de progestágeno solo son válidas para el uso de ABLALONDRA®, aunque no todas las advertencias y precauciones se basan en los hallazgos respectivos en la clínica. Fumar cigarrillos aumenta el riesgo de efectos adversos graves en el corazón y los vasos sanguíneos. Fumar también puede aumentar el riesgo de disminución de la densidad mineral ósea. Debe aconsejarse a las mujeres que no fumen. Fumar cigarrillos aumenta el riesgo de efectos adversos graves en el corazón y los vasos

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



sanguíneos. Fumar también puede aumentar el riesgo de disminución de la densidad mineral ósea. Debe aconsejarse a las mujeres que no fumen.

### Carcinogénesis y mutagénesis

Se deben realizar exámenes regulares de los senos en pacientes que usan ABLALONDRA®. Cualquier irregularidad o anomalía de la mama debe investigarse adecuadamente (por ejemplo, mediante mamografía o ecografía). En casos raros, se han informado tumores benignos, y aún más raramente, tumores hepáticos malignos en usuarios de sustancias hormonales, como ABLALONDRA®. En casos aislados, estos tumores han conducido a hemorragias intraabdominales que ponen en peligro la vida.

### Cardiovascular

De los estudios epidemiológicos, hay poca evidencia de una asociación entre las preparaciones de progestágeno solo y un mayor riesgo de infarto de miocardio o tromboembolismo cerebral. El riesgo de eventos cardiovasculares y cerebrales está más bien relacionado con el aumento de la edad, la hipertensión y el tabaquismo. En mujeres con hipertensión, el riesgo de accidente cerebrovascular puede aumentar ligeramente con las preparaciones de progestágeno solo. Algunos estudios indican que puede haber un aumento leve, pero no estadísticamente significativo de tromboembolismo venoso (trombosis venosa profunda, embolia pulmonar) asociado con el uso de preparaciones de progestágeno solo. Los factores de riesgo generalmente reconocidos para el tromboembolismo venoso (TEV) incluyen una historia personal o familiar positiva (TEV en un hermano o padre a una edad relativamente temprana), edad, obesidad, inmovilización prolongada, cirugía mayor o trauma mayor. En casos de inmovilización a largo plazo, es aconsejable interrumpir el uso de ABLALONDRA® (en el caso de cirugía electiva, con al menos 4 semanas de anticipación) y no reanudar el tratamiento hasta 2 semanas después de la removilización completa. Se debe considerar el aumento del riesgo de tromboembolismo en el puerperio. El tratamiento con ABLALONDRA® debe interrumpirse inmediatamente si hay sospecha o síntomas de un evento trombótico venoso o arterial. ABLALONDRA® generalmente no parece afectar la presión arterial en mujeres normotensas. Sin embargo, si se desarrolla una hipertensión clínicamente significativa sostenida durante el uso de ABLALONDRA®, es aconsejable interrumpir el tratamiento con ABLALONDRA® y tratar la hipertensión.

### Endocrino y metabolismo

### Densidad mineral ósea en mujeres adultas

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





En pacientes con un mayor riesgo de osteoporosis, se debe realizar una evaluación cuidadosa de riesgo-beneficio antes de comenzar a usar ABLALONDRA®, porque los niveles de estrógeno endógeno disminuyen moderadamente durante el tratamiento con ABLALONDRA®. Actualmente, los datos a largo plazo sobre la densidad mineral ósea (DMO) y el riesgo de fracturas en las usuarias de ABLALONDRA® no están disponibles. La DMO se evaluó en 21 pacientes adultos antes y después de 6 meses de tratamiento con Dienogest y no hubo reducción de la DMO media. En 29 pacientes adultos tratados con acetato de leuprolida (AL), se observó una reducción media de  $4.04\% \pm 4.84\%$  después del mismo período (diferente entre los grupos =  $4.29\%$ ; IC del 95%: 1.93 - 6.66;  $P = 0.0003$ ).

Densidad mineral ósea en mujeres adolescentes (de 12 a <18 años de edad)

El uso de ABLALONDRA® en adolescentes (12 a <18 años) durante un período de tratamiento de 12 meses se asoció con una disminución media en la DMO en la columna lumbar del 1,2%. Después de la interrupción del tratamiento, la DMO aumentó a niveles de tratamiento previo durante un período de 6 meses. La meseta o pérdida de la DMO es de particular preocupación durante la adolescencia y la edad adulta temprana, un período crítico de la acumulación ósea. Se desconoce si la disminución de la DMO en esta población reducirá el pico de masa ósea y aumentará el riesgo de fractura en la vida adulta. Por lo tanto, el médico tratante debe sopesar los beneficios de ABLALONDRA® contra los posibles riesgos de uso en cada paciente adolescente individual, teniendo en cuenta la presencia de factores de riesgo significativos para la osteoporosis. El control de la DMO debe considerarse en mujeres adolescentes que usan ABLALONDRA®, según sea clínicamente adecuado. La ingesta adecuada de calcio y vitamina D, ya sea de la dieta o de los suplementos, es importante para la salud ósea en mujeres de todas las edades.

#### Hepático

ABLALONDRA® está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática grave.

#### Pancreático

ABLALONDRA® puede inducir ligeramente la resistencia a la insulina periférica y la intolerancia a la glucosa. Las mujeres diabéticas, especialmente aquellas con antecedentes de diabetes mellitus gestacional, deben ser observadas cuidadosamente mientras toman ABLALONDRA®.

#### Renal

ABLALONDRA® no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal. Sin embargo, no se espera un riesgo especial para estos pacientes, ya que se metabolizan completamente antes de la excreción y los metabolitos son farmacológicamente inactivos.

#### Piel

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La recurrencia de ictericia colestásica y / o prurito que se produjo por primera vez durante el embarazo o con el uso previo de esteroides sexuales requiere la interrupción del tratamiento con ABLALONDRA®.

Ocasionalmente puede aparecer cloasma, especialmente en mujeres con antecedentes de cloasma gravídico. Las mujeres con tendencia al cloasma deben evitar la exposición al sol o la radiación ultravioleta mientras toman ABLALONDRA®.

#### **Poblaciones especiales**

**Geriatría (> 65 años de edad)**

**ABLALONDRA® no está indicado para su uso en la población geriátrica.**

**Pediatría (<18 años de edad)**

**ABLALONDRA® no debe utilizarse antes de la menarquia.**

El uso de Dienogest en adolescentes (12 a <18 años) se estudió durante un período de tratamiento de 12 meses. Dienogest se asoció con una disminución media en la densidad mineral ósea (DMO) en la columna lumbar del 1,2%. Después de la interrupción del tratamiento, la DMO aumentó a niveles de tratamiento previo en estos pacientes durante un período de 6 meses. La meseta o la pérdida de la DMO es de particular preocupación durante la adolescencia y la edad adulta temprana, ya que este es un período crítico de la acumulación ósea. Se desconoce si la disminución de la DMO en esta población reducirá la masa ósea máxima y aumentará el riesgo de fractura en la vida posterior. Por lo tanto, el médico tratante debe sopesar los beneficios de Dienogest contra los posibles riesgos de uso en cada paciente adolescente individual, teniendo también en cuenta la presencia de factores de riesgo significativos para la osteoporosis. El control de la DMO debe considerarse en mujeres adolescentes que usan Dienogest, según sea clínicamente adecuado.

#### **INSERTO**

##### **Advertencias y Precauciones**

**ABLALONDRA® puede disminuir la densidad mineral ósea (DMO). En niñas adolescentes (12 a <18 años). Este efecto puede no ser totalmente reversible una vez que se detiene el tratamiento. Los efectos sobre la DMO pueden ser mayores al aumentar la duración de utilización. Se desconoce si el uso de ABLALONDRA® durante la adolescencia reducirá el pico de masa ósea y aumentará el riesgo de desarrollar osteoporosis (huesos quebradizos). Los riesgos y beneficios de este tratamiento en adolescentes deben ser reevaluado de forma regular.**

**Antes de comenzar a utilizar ABLALONDRA® debe asegurarse de no estar embarazada y debe dejar de tomar cualquier forma de anticonceptivo que contenga hormonas como la píldora, el parche, el sistema intrauterino, la inyección o el anillo. Mientras usa ABLALONDRA® debe usar un método de control de nacimiento no hormonal, como los condones o un diafragma. NO use ningún método anticonceptivo que contenga hormonas.**

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**ABLALONDRA® no es un método anticonceptivo y no evitará el embarazo. ABLALONDRA® no debe usarse en mujeres que no hayan tenido su primer ciclo menstrual.**

**Fumar cigarrillos aumenta el riesgo de efectos secundarios graves en el corazón y los vasos sanguíneos. Fumar también puede aumentar los efectos secundarios sobre la densidad ósea. Usted no debe fumar mientras toma ABLALONDRA®.**

**Antes de usar ABLALONDRA® hable con su médico o farmacéutico si usted:**

- **Alguna vez ha tenido una afección médica relacionada con un coágulo de sangre (trastorno tromboembólico) o alguien en su familia inmediata ha tenido un coágulo de sangre a una edad relativamente temprana,**
- **Tiene un pariente cercano que haya tenido cáncer de mama,**
- **Ha sufrido de depresión,**
- **Tiene presión arterial alta no controlada,**
- **Tiene antecedentes de enfermedad hepática. Los síntomas pueden incluir coloración amarillenta de la piel u ojos o picazón en todo el cuerpo. Informe a su médico también si tales síntomas ocurrieron durante un embarazo previo,**
- **Tiene diabetes o tuvo diabetes temporalmente durante un embarazo anterior,**
- **Alguna vez ha tenido cloasma (parches dorados en la piel, particularmente en la cara),**
- **Tiene intolerancia a la lactosa. Las tabletas de ABLALONDRA® contienen lactosa.**

#### **Los riesgos de usar ABLALONDRA®**

**Trastorno circulatorio (incluyendo coágulos de sangre en las piernas, pulmones, corazón, ojos, o cerebro)**

**Algunos estudios han sugerido que las mujeres que usan medicamentos con progestina sola pueden tener un riesgo ligeramente mayor de coágulos sanguíneos, sin embargo, los resultados no son seguros.**

**Debe hablar con su médico sobre los factores de riesgo de coágulos de sangre.**

**Esté alerta a los siguientes síntomas y signos de efectos secundarios graves asociados con los coágulos de sangre. Llame a su médico inmediatamente si ocurren:**

- **Dolor agudo en el pecho, tos con sangre, o falta repentina de respiración.**
- **Dolor y / o hinchazón en la pantorrilla.**
- **Dolor aplastante en el pecho o pesadez.**
- **Dolor de cabeza o vómitos repentinos (intensos o que empeoran), mareos o desmayos, trastornos de la visión o del habla, o debilidad o entumecimiento en un brazo o pierna.**
- **Pérdida súbita parcial o completa de visión.**

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



### **Cáncer de pecho**

Los factores de riesgo más importantes para el cáncer de mama son el aumento de la edad y un fuerte historial de cáncer de mama en la familia (madre o hermana). Otros factores de riesgo establecidos incluyen el inicio de los períodos menstruales antes de los 12 años, nunca tener hijos, tener su primer embarazo a término después de los 30 años, nunca haber amamantado a un niño y el consumo diario de alcohol.

Algunos estudios han demostrado que el riesgo de desarrollar cáncer de mama no parece aumentar con el uso de terapias de progestágeno solo, tal como ABLALONDRA®. Sin embargo, se necesitan más estudios exhaustivos para confirmar que no hay mayor riesgo. También debe hablar con su médico sobre el autoexamen de los senos e informar cualquier bulto en los senos. Se recomienda un examen anual de los senos por parte de un profesional de la salud para todas las mujeres.

### **Diabetes**

Las pacientes con diabetes que usan ABLALONDRA® deben someterse a un seguimiento estricto de sus niveles de glucosa en la sangre.

### **El embarazo ectópico**

Si queda embarazada mientras toma ABLALONDRA®, tiene un riesgo ligeramente mayor de tener un embarazo ectópico (el embrión se desarrolla fuera del útero). Antes de comenzar a tomar ABLALONDRA®, dígame a su médico si tuvo un embarazo ectópico en el pasado o si tiene una función alterada de las trompas de Falopio.

### **Tumores en hígado**

En casos raros, se han notificado tumores benignos del hígado y, en menos casos, tumores malignos del hígado en mujeres que toman hormonas. Póngase en contacto con su médico si tiene dolor de estómago inusualmente grave.

### **Cambios en la Densidad Mineral Ósea**

El uso a largo plazo de ABLALONDRA® puede disminuir la densidad mineral ósea de los adolescentes (12 a <18 años) y, por lo tanto, su médico evaluará cuidadosamente los beneficios de usar ABLALONDRA® frente a otros riesgos potenciales de pérdida ósea. Su médico puede decidir que se debe controlar su densidad mineral ósea.

Si usa ABLALONDRA®, ayudará a sus huesos si realiza ejercicio con pesas regularmente y tiene una dieta saludable, que incluye una ingesta adecuada de calcio (por ejemplo, en productos lácteos) y vitamina D (por ejemplo, en pescados grasos como el salmón)

### **Nuevas Reacciones Adversas**

#### **“INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR**

#### **Reacciones adversas**

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



### Resumen de reacciones adversas a medicamentos

Los efectos adversos son más comunes durante los primeros meses de tratamiento con ABLALONDRA® y estos disminuyen con el tratamiento continuado.

### Reacciones adversas a medicamentos en ensayo clínico

Debido a que los ensayos clínicos se realizan bajo condiciones muy específicas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica y no deben compararse con las tasas en los ensayos clínicos de otro medicamento. La información sobre reacciones adversas a los medicamentos de los ensayos clínicos es útil para identificar eventos adversos relacionados con los medicamentos y para tasas aproximadas.

En los ensayos clínicos, Dienogest fue generalmente bien tolerado. Las siguientes reacciones adversas han sido reportadas en usuarios de Dienogest.

Las reacciones adversas a los medicamentos más frecuentes (> 5%) informadas en los ensayos pivotaes con Dienogest fueron dolor de cabeza (6,6%) y molestias en los senos, incluyendo ingurgitación mamaria y dolor mamario (5,3%).

Las siguientes reacciones adversas a los medicamentos (se informó que tienen una posible o probable relación con Dienogest), se informaron con una frecuencia de  $\geq$  1% en ensayos clínicos fundamentales basados en datos agrupados de 3 ensayos clínicos que incluyen 303 pacientes (consulte la siguiente tabla).

Tabla - Reacciones adversas a medicamentos con frecuencia  $\geq$  1% en ensayos clínicos pivotal con Dienogest (N = 303)

MedDRA Sistema de Clase de	Término MedDRA	n	%
Trastornos del metabolismo y	Aumento de peso	1	3.
Desórdenes psiquiátricos	Estado de ánimo	9	3.
	Desorden del Nerviosismo	7	2.
		4	1.
	Pérdida de libido	5	1.
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	2	6.
	Migraña	4	1.
Desórdenes gastrointestinales	Náusea	1	3.
	Dolor abdominal	5	1.
Trastornos de la piel y del tejidosubcutáneo	Acné	6	2.
	Alopecia	4	1.

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Sistema reproductivo y trastornos mamarios	Molestia en los	1	5.
	Quiste de ovario	8	2.
	Hemorragia uterina /	4	1. 3
Desordenes generales y condiciones administrativas del	Condiciones	7	2.
	Irritabilidad	4	1.

Abreviaturas: MedDRA = Diccionario médico para actividades reglamentarias, N = número total, n = número de sujetos

Nota: Se incluye el término MedDRA más apropiado (versión 11.0) para describir una determinada reacción adversa. Los sinónimos o las condiciones relacionadas no se enumeran, pero también deben tenerse en cuenta.

#### Patrones de sangrado menstrual

En los ensayos clínicos, los patrones de sangrado menstrual se evaluaron de forma sistemática utilizando los diarios de los pacientes y se analizaron con el método del período de referencia de 90 días de la OMS. Los siguientes patrones de sangrado se observaron durante los primeros 90 días (es decir, el primer período de referencia) del tratamiento con Dienogest (n = 290): sangrado prolongado (38.3%), sangrado irregular (35.2%), sangrado infrecuente (27.2%), normal hemorragia (19,7%), hemorragia frecuente (13,4%) y amenorrea (1,7%).

Durante el cuarto período de referencia (del día 271 al día 360), se observaron los siguientes patrones de sangrado (n = 149): amenorrea (28.2%), sangrado poco frecuente (24.2%), sangrado normal (22.8%), sangrado irregular (21.5%), sangrado prolongado (4,0%) y sangrado frecuente (2,7%).

Los cambios en los patrones de sangrado menstrual solo se informaron ocasionalmente como eventos adversos por parte de los pacientes. En general, los patrones de sangrado fueron bien tolerados y la tasa de interrupción debido a los cambios en el patrón de sangrado fue inferior al 1%. Los parámetros de sangrado mostraron un patrón claro y consistente de intensidad reducida a lo largo del tiempo después de un tratamiento prolongado con Dienogest (consulte la siguiente tabla).

Tabla - Días promedio de sangrado / manchado y manchado solo con Dienogest según los datos agrupados por los períodos de referencia de la OMS de 90 días - FAS (estudios 307041, 97085 y 307059)

	<b>Dienogest (N=290)</b>
--	--------------------------

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Período de referencia	n	Nº de días de sangrado / manchado	Nº de días de solo localización (Media $\pm$ DE)
1	2	2	15.0 $\square$ 13.2
2	2	1	8.7 $\square$ 9.8
3	1	1	8.8 $\square$ 9.3
4	1	1	7.3 $\square$ 7.8
5	6	8.	6.5 $\square$ 7.5

**Abreviaturas:** FAS = conjunto de análisis completo; n = número de pacientes bajo observación; DE = desviación estándar Nota: para aquellos pacientes que recibieron Dienogest en el Estudio 307041, los datos de los períodos de referencia se denominaron 1 - 4 en el Estudio de seguimiento 307059 en realidad corresponden a los períodos 2 - 5 "en Dienogest" porque estos pacientes ya habían recibido Dienogest en el período de referencia 1 del Estudio 307041

**Reacciones adversas a medicamentos de ensayos clínicos menos comunes (<1%)**  
Las siguientes reacciones adversas a los medicamentos se observaron con una frecuencia de <1% en los ensayos clínicos fundamentales con ABLALONDRA® (Dienogest).

**Trastornos sanguíneos y del sistema linfático:** anemia.

**Trastornos del metabolismo y de la nutrición:** aumento del apetito

**Trastornos psiquiátricos:** ansiedad, depresión, alteración del estado de ánimo, cambios de humor.

**Trastornos del sistema nervioso:** desequilibrio del sistema nervioso autónomo, alteración de la atención.

**Trastornos oculares:** ojo seco.

**Trastornos del oído y del laberinto:** tinnitus.

**Trastornos cardíacos:** palpitaciones, trastornos no especificados del sistema circulatorio.

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**Trastornos gastrointestinales:** malestar abdominal, estreñimiento, diarrea, flatulencia, inflamación gastrointestinal, vómitos.

**Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:** dermatitis, sequedad de la piel, onicoclasia, reacción de fotosensibilidad, trastorno de la pigmentación, prurito.

**Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:** dolor de espalda, dolor de huesos, pesadez en las extremidades, espasmos musculares, dolor en las extremidades.

**Trastornos renales y urinarios:** Infección del tracto urinario.

**Sistema reproductor y trastornos mamarios:** induración mamaria, masa mamaria, enfermedad fibroquística mamaria, flujo genital, sofocos, dolor pélvico, candidiasis vaginal, sequedad vulvovaginal.

**Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:** Edema.

## **INSERTO**

### **POSIBLES EFECTOS ADVERSOS**

Al igual que todos los medicamentos, **ABLALONDRA®** puede producir efectos secundarios. Estos efectos son más comunes durante los primeros meses después de iniciar **ABLALONDRA®**, y por lo general, también es posible que experimente cambios en el patrón de su vida menstrual, como manchado, sangrado irregular o que sus períodos se detengan por completo. Usted debe consultar a su médico si sus períodos se hacen más largos o más pesados.

**Común (puede afectar hasta 1 de cada 10 usuarios)**

- aumento de peso
- estado de ánimo deprimido, problemas para dormir, nerviosismo o pérdida de interés en el sexo
- dolor de cabeza o migraña
- náusea o dolor abdominal
- acné o caída del cabello
- molestia en los senos
- quiste ovárico
- sangrado uterino / vaginal incluyendo manchado
- debilidad generalizada
- irritabilidad.

**Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 usuarios)**

- aumento del apetito
- ansiedad, depresión, cambios de humor
- atención perturbada
- ojos secos

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





- zumbido en los oídos
- palpitaciones
- diarrea, estreñimiento, malestar abdominal, gases, vómitos, inflamación del estómago y los intestinos
- piel seca, picazón severa de todo el cuerpo, uñas quebradizas, dermatitis, sensibilidad a la luz o problemas con la pigmentación de la piel
- dolores en sus huesos, dolor de espalda, espasmos musculares, dolores y / o sensación de pesadez en sus brazos y manos o piernas y pies
- infección del tracto urinario
- infección vaginal por levadura, sequedad del área genital, flujo vaginal, dolor pélvico, sofocos o un bulto o bultos en el seno
- hinchazón debido a la retención de líquidos.

Si alguno de los efectos secundarios se agrava, o si nota cualquier efecto secundario no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

Efectos secundarios serios, con qué frecuencia suceden y qué hacer con ellos				
Síntoma / Efecto		Hable con su médico o farmacéutico		Dejar de tomar drogas y buscar tratamiento médico de emergencia
		Sólo si es grave	Todos los casos	
Común	Dolor abdominal o náuseas		X	
	Sangrado vaginal inesperado		X	
Poco común	Estado de ánimo triste persistente		X	
	Bulto en el pecho		X	
	Vómito		X	

Acta No. 05 de 2021 SEM  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Raro	Dolor o hinchazón en la pierna			X
	Hinchazón inusual de las extremidades			X

Esta no es una lista completa de los efectos secundarios. Para cualquier efecto inesperado mientras toma ABLALONDRA®, comuníquese con su médico o farmacéutico

### Nuevas Interacciones

#### INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción  
Visión general  
ABLALONDRA® no debe prescribirse simultáneamente con otros esteroides, incluido el danazol.

Las progestinas, incluido el ABLALONDRA®, se metabolizan principalmente por el sistema del citocromo P450 3A4 (CYP3A4). Por lo tanto, los inductores o inhibidores de CYP3A4 pueden afectar el metabolismo de los medicamentos progestágenos. Un mayor aclaramiento de hormonas sexuales debido a la inducción de enzimas puede reducir el efecto terapéutico de ABLALONDRA®. Un aclaramiento reducido de hormonas sexuales debido a la inhibición de la enzima puede aumentar la exposición a ABLALONDRA® y puede producir efectos no deseados.

#### Interacciones medicamentosas

Sustancias que aumentan el aclaramiento de las hormonas sexuales (eficacia disminuida por la inducción de enzimas)

Las sustancias que aumentan el aclaramiento de las hormonas sexuales incluyen fenitoína, barbituratos, primidona, carbamazepina, rifampicina y posiblemente también oxcarbazepina, topiramato, felbamato, griseofulvina y productos que contengan hierba de San Juan (ver la siguiente tabla).

La inducción de la enzima se puede observar después de unos pocos días de tratamiento. La inducción máxima de enzimas se observa generalmente en unas pocas semanas. Después del cese de la terapia con medicamentos, la inducción enzimática puede mantenerse durante aproximadamente 4 semanas.

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



### Sustancias con efectos variables sobre el aclaramiento de las hormonas sexuales.

Cuando se coadministran con hormonas sexuales, muchos inhibidores de la proteasa del VIH / VHC y los inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos pueden aumentar o disminuir las concentraciones plasmáticas de la progestina. Estos cambios pueden ser clínicamente relevantes en algunos casos.

Sustancias que disminuyen el aclaramiento de las hormonas sexuales (inhibidores de enzimas)

ABLALONDRA® es un sustrato del citocromo P450 (CYP) 3A4. Los inhibidores fuertes y moderados del CYP3A4, como los antifúngicos azólicos (por ejemplo, ketoconazol, itraconazol, voriconazol, fluconazol), verapamilo, macrólidos (por ejemplo, claritromicina, eritromicina), diltiazem y jugo de uva pueden aumentar las concentraciones de plasma de la progestina (ver la siguiente tabla).

### Efectos de ABLALONDRA® sobre otros medicamentos.

Sobre la base de estudios de inhibición in vitro, es poco probable que ABLALONDRA® tenga efectos clínicamente relevantes sobre el metabolismo mediado por enzimas del citocromo P450 de otros medicamentos.

Tabla - Interacciones establecidas o potenciales entre medicamentos

Nombre		Efecto	Comentario
Anticonvulsivos: fenitoína barbitúricos	T	↓ dienogest	La inducción de enzimas microsomales hepáticas puede disminuir los niveles plasmáticos de dienogest.
Antiinfeccioso: rifampicina	C T	↓ dienogest	La administración conjunta de una combinación de dienogest y estradiol valerato condujo a disminuciones significativas en las concentraciones en estado estacionario y las

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



			exposiciones sistémicas del dienogest. La exposición sistémica de
eritromicina claritromicina roxitromicina	C T	↑dienogest	La administración conjunta de una combinación de dienogest / estradiol valerato con eritromicina produjo un
Antifúngico: grise	T	↓dienogest	La inducción de enzimas microsomales hepáticas puede disminuir los niveles plasmáticos
Bloqueador de canales de calcio: verapamilo	T	↑dienogest	Puede aumentar los niveles plasmáticos de dienogest.
Antagonista del	T	↑dienogest	Puede aumentar los niveles plasmáticos de dienogest.
Inhibidores de la proteasa del VIH / VHC: ritonavir saquinavir indinavir nelfinavir	T	↑dienogest	Puede aumentar los niveles plasmáticos de dienogest.
Inhibidores de la proteasa del VIH / VHC: fosampir	T	↓dienogest	Puede disminuir los niveles plasmáticos de dienogest.
Inhibidor no nucleosídico de la transcriptasa inversa:	T	↓dienogest	Puede disminuir los niveles plasmáticos de dienogest.
Azole antimicótico ketoconazol itraconazol	C T	↑dienogest	La administración conjunta de una combinación de dienogest / estradiol valerato con ketoconazol produjo un

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Jugo de uva	T	↑dieno gest	Puede aumentar los niveles plasmáticos de dienogest.
Sedantes e hipnóticos: benzodicepinas barbitúricos hidrato de	T	↓dieno gest	La inducción de enzimas microsomales hepáticas puede disminuir los niveles plasmáticos de dienogest.
Otras drogas: bosentan	T	↓dieno gest	La inducción de enzimas microsomales hepáticas puede disminuir los niveles plasmáticos de dienogest.

Leyenda: CT = ensayo clínico; T = teórico

#### Interacciones Fármaco-Alimentos

La biodisponibilidad de ABLALONDRA® no se vio afectada por una comida rica en grasas. ABLALONDRA® puede tomarse con o sin alimentos.

#### Interacciones Fármaco-Hierbas

Los productos herbales que contienen la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) pueden inducir las enzimas CYP3A4 y pueden dar como resultado un mayor aclaramiento de las hormonas sexuales.

#### Interacciones Fármaco-Pruebas de laboratorio

El uso de progestinas puede influir en los resultados de ciertas pruebas de laboratorio (por ejemplo, gonadotropina, hormonas endógenas).

Los resultados de ciertas pruebas de función hepática y endocrina pueden verse afectados por los productos que contienen progestina:

- Tolerancia a la glucosa deteriorada;
- Reducción de la concentración sérica de folato;
- Cambio en los niveles plasmáticos de lipoproteínas.

Los resultados de las pruebas de laboratorio anteriores no deben considerarse confiables a menos que la terapia se haya suspendido durante 2 a 4 semanas.

Sin embargo, no se observó un impacto significativo en los parámetros de laboratorio estándar, como hematología, química de la sangre, enzimas hepáticas, lípidos y HbA1C durante el tratamiento con Dienogest durante hasta 15 meses (n = 168).

#### INSERTO

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



### INTERACCIONES CON ESTE MEDICAMENTO

Algunos medicamentos pueden interactuar con ABLALONDRA®. Informe a su profesional de la salud qué otros medicamentos están tomando.

Los fármacos que pueden interactuar con ABLALONDRA® incluyen:

- Antifúngicos (por ejemplo, ketoconazol, itraconazol, fluconazol, voriconazol),
- Antibióticos (por ejemplo, eritromicina, claritromicina, rifampicina),
- Anticonvulsivos (por ejemplo, enitoína, primidona, carbamazepina),
- Antiácidos (por ejemplo, cimetidina, ranitidina),
- Medicamentos para la presión arterial (por ejemplo, diltiazem, verapamilo),
- Medicamentos utilizados para el tratamiento de infecciones por el virus de la hepatitis C / VIH (por ejemplo, ritonavir, saquinavir, indinavir, nelfinavir, boceprevir).

Los productos herbarios o alimenticios que pueden interactuar con ABLALONDRA® incluyen:

- Hierba de San Juan,
- Jugo de uva.

#### 3.1.9.11. RETROVIR IV PARA INFUSION

Expediente : 19237  
Radicado : 20201239794  
Fecha : 14/12/2020  
Interesado : GLAXOSMITHKLINE COLOMBIA S.A.

Composición: Cada vial por 20 mL de solución inyectable contiene: ZIDOVUDINA 200,0 mg

Forma farmacéutica: solución inyectable

Indicaciones:

Retrovir I.V. para infusión se indica en el tratamiento a corto plazo de las manifestaciones graves de la infección ocasionada por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), en pacientes con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida), los cuales no son capaces de tomar formulaciones orales de retrovir. retrovir se indica para emplearse en mujeres embarazadas vih-positivas (con más de 14 semanas de gestación) y en sus lactantes recién nacidos, ya que se ha visto que reduce la tasa de transmisión materno-fetal del VIH.

Contraindicaciones:

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La formulación retrovir® I.V. para infusión se contraindica en aquellos pacientes con hipersensibilidad conocida a la zidovudina o a cualquiera de los componentes de la formulación. La formulación retrovir® I.V. para infusión no debe administrarse a pacientes con recuentos de neutrófilos anormalmente bajos (inferiores a  $0.75 \times 10^9/l$ ) o niveles de hemoglobina anormalmente bajos (menores de  $7.5 \text{ g/dl}$  ó  $4.65 \text{ mmol/l}$ ).

Nuevas precauciones y advertencias: acta no 28 de 2016, numeral 3.4.21

Se debe advertir a los pacientes que no deben emplear concomitantemente medicamentos autoadministrados.

Es necesario advertir a los pacientes que no se ha comprobado que la terapia con retrovir prevenga la transmisión del VIH a otras personas a través del contacto sexual o por contaminación sanguínea. Deben seguirse tomando precauciones adecuadas.

Retrovir no es una cura de la infección por VIH, ya que los pacientes permanecen en riesgo de desarrollar enfermedades asociadas con la depresión inmunitaria, incluso infecciones oportunistas y neoplasias. Aunque se ha mostrado que este medicamento reduce los riesgos de adquirir infecciones oportunistas, son pocos los datos existentes sobre el desarrollo de neoplasias, incluyendo linfomas. Los datos disponibles sobre pacientes tratados por enfermedad por VIH en etapa avanzada indican que el riesgo de desarrollo de linfomas coincide con el que se observa en pacientes no tratados. Se desconoce el riesgo de desarrollo de linfomas en aquellos pacientes que se encuentran bajo tratamiento a largo plazo de la enfermedad por VIH en etapa temprana.

Se debe advertir a las mujeres embarazadas que consideran el uso de retrovir durante la gestación, con el fin de evitar la transmisión del VIH a sus vástagos, que en algunos casos aún puede presentarse la transmisión, a pesar de encontrarse bajo terapia.

Efectos adversos hematológicos: se puede esperar que aquellos pacientes que padecen enfermedad sintomática por VIH en etapa avanzada, los cuales reciben tratamiento con retrovir, presenten anemia (que de ordinario no se observa antes de transcurrir seis semanas de terapia con retrovir, pero que en ocasiones se presenta con anterioridad), neutropenia (que de ordinario no se observa antes de transcurrir cuatro semanas de tratamiento, pero que en ocasiones se presenta con anterioridad) y leucopenia (de ordinario secundaria a la neutropenia). Estos trastornos ocurren con mayor frecuencia cuando se administran dosis elevadas ( $1200\text{-}1500 \text{ mg/día}$ ), así como en pacientes con una reserva medular deficiente antes del tratamiento, particularmente en aquellos con enfermedad por VIH en etapa avanzada.

Se deben vigilar cuidadosamente los parámetros hematológicos. Por lo general, en aquellos pacientes bajo terapia con la formulación retrovir i.v. para infusión, es recomendable realizar análisis de sangre cuando menos una vez a la semana.

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Si el nivel de hemoglobina desciende entre 7.5 g/dl (4.65 mmol/l) y 9 g/dl (5.59 mmol/l), o si el recuento de neutrófilos desciende entre  $0.75 \times 10^9/l$  y  $1.0 \times 10^9/l$ , puede hacerse una reducción en la dosificación diaria hasta que haya indicios de recuperación medular; en forma alternativa, es posible favorecer la recuperación a través de una breve interrupción (de 2 a 4 semanas) de la terapia con retrovir. de ordinario, se observa una recuperación medular dentro de un plazo de 2 semanas, después del cual es posible reinstaurar la terapia con retrovir, a una dosis reducida.

Existen pocos datos sobre la administración intravenosa de retrovir durante periodos superiores a 2 semanas. en aquellos pacientes que presentan anemia en grado significativo, los ajustes realizados en la dosificación no necesariamente eliminan la necesidad de realizar transfusiones.

Acidosis láctica y 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 antirretroviral, ya sea solos o en combinación, incluyendo 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 retrovir, particularmente a los que se sabe exhiben factores de riesgo de padecer enfermedades hepáticas. se debe suspender el tratamiento con retrovir 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 retrovir y otros productos conteniendo zidovudina (combivir 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 antirretroviral. 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

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





lípidos séricos y glucosa en sangre. las alteraciones de lípidos deben ser manejadas apropiadamente de acuerdo a la clínica.

Síndrome de reconstitución inmunológica (iris por sus siglas en inglés): en aquellos pacientes infectados con el vih, que presentan una deficiencia inmunitaria de grado severo al momento de iniciar la terapia antirretrovírica (art por sus siglas en inglés), puede ocurrir alguna 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 art. ejemplos importantes son la retinitis citomegalovírica, infecciones micobacterianas generalizadas o focales, o ambas, así como neumonía ocasionada por cepas de pneumocystis jiroveci (p. carinii). debe evaluarse, sin demora alguna, cualquier síntoma inflamatorio que se presente y, cuando sea necesario, iniciarse un tratamiento. también se ha reportado que ocurren padecimientos autoinmunes (como la enfermedad de graves, polimiositis y síndrome de guillain-barre) durante la reconstitución inmunológica, sin embargo, el tiempo para dicha presentación es más variable, y puede ocurrir muchos meses después del inicio del tratamiento, y algunas veces pueden presentarse en forma atípica.

Pacientes coinfectados por el virus de hepatitis c: 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), ya establecido. esto es particularmente importante en pacientes con antecedentes conocidos de anemia inducida por la administración de zidovudina.

Alergia al látex: la tapa de goma de retrovir i.v. viales para infusión contienen látex natural seco que potencialmente puede causar reacciones alérgicas en pacientes sensibles de látex

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 y grupo etario
- Modificación de Contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de Interacciones
- Inserto Versión VGDS39/IP111 de 06 de agosto de 2020
- Información para prescribir versión versión VGDS39/IP111 de 06 de agosto de 2020

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

- **Modificación de dosificación y grupo etario**
- **Modificación de Contraindicaciones**
- **Modificación de precauciones o advertencias**
- **Modificación de Interacciones**
- **Inserto Versión VGDS39/IP11 de 06 de agosto de 2020**
- **Información para prescribir versión versión VGDS39/IP11 de 06 de agosto de 2020**

### **Nueva Dosificación y grupo etario**

#### **Dosis y Administración**

**Forma farmacéutica:**

**Solución para infusión.**

**La terapia con RETROVIR debe ser iniciada por un médico con experiencia en el tratamiento de la infección ocasionada por el VIH.**

**La dosis requerida de RETROVIR I.V. para infusión debe administrarse mediante venoclisis lenta del producto diluido, durante un período de 1 h.**

**La formulación RETROVIR I.V. para infusión NO debe administrarse intramuscularmente.**

**Los pacientes sólo deben recibir RETROVIR I.V. para infusión hasta que sea posible administrar la terapia oral.**

#### **Dilución**

**RETROVIR I.V. para infusión debe diluirse con anterioridad a su administración (véase Uso y Manejo).**

- **Adultos y adolescentes mayores de 12 años de edad**

**Una dosis de RETROVIR I.V. para infusión consistente en 1 ó 2 mg de zidovudina/kg, cada 4 h, proporciona una exposición similar (ABC) a la de una dosis oral de 1.5 ó 3 mg de zidovudina/kg, administrados cada 4 h (600 ó 1200 mg/día en un paciente de 70 kg).**

- **Niños (de 3 meses a 12 años de edad)**

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Existen pocos datos sobre el uso de RETROVIR I.V. para infusión en niños. Se ha empleado un intervalo de dosificación de 80 a 160 mg/m<sup>2</sup> de área de superficie corporal, cada 6 h (320 a 640 mg/m<sup>2</sup>/día). Sin embargo, la exposición estimada después de administrar dosis de 240 a 320 mg/m<sup>2</sup> al día, en 3 ó 4 dosis divididas, correspondería aproximadamente a la dosis oral recomendada actualmente de 360 a 480 mg/m<sup>2</sup> al día, aunque actualmente no se dispone de datos sobre la eficacia de estas dosis intravenosas más bajas.

- Niños (menores de 3 meses de edad)

Los datos disponibles resultan insuficientes para hacer recomendaciones específicas de dosificación (véanse Prevención de Transmisión materno-fetal y Farmacocinética).

- Pacientes de edad avanzada

La farmacocinética de la zidovudina no ha sido estudiada en pacientes mayores de 65 años de edad, por lo que no se dispone de datos específicos. Sin embargo, como se requiere un cuidado especial en este grupo de edad debido a los cambios asociados con la edad, como la disminución de la función renal y las alteraciones en los parámetros hematológicos, se aconseja vigilar adecuadamente a estos pacientes antes y durante el uso de RETROVIR.

- Insuficiencia renal

En aquellos pacientes que exhiben insuficiencia renal severa, la dosificación intravenosa recomendada consiste en 1 mg/kg administrado 3 a 4 veces al día. Esta dosis equivale a una dosis oral diaria de 300 a 400 mg, que es la que se recomienda actualmente en este grupo de pacientes, permitiendo una biodisponibilidad oral de 60 a 70%. Es posible que los parámetros hematológicos y la respuesta clínica influyan en la necesidad de realizar ajustes subsiguientes en la dosificación. La hemodiálisis y la diálisis peritoneal no poseen efecto significativo alguno sobre la eliminación de la zidovudina, pero aumentan el grado de eliminación del metabolito glucurónico. En aquellos pacientes con nefropatías en etapa terminal que se mantienen bajo hemodiálisis o diálisis peritoneal, la dosis recomendada consiste en 100 mg administrados cada 6 a 8 h (véase Farmacocinética).

- Insuficiencia hepática

Los datos obtenidos de pacientes con cirrosis sugieren la posibilidad de que ocurra una acumulación de zidovudina en los sujetos que padecen insuficiencia hepática, debido a la reducción de la glucuronidación. Es posible que se requiera realizar ajustes en la dosificación, pero como sólo se dispone de datos limitados, no es

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



posible hacer recomendaciones precisas. Si no es factible practicar una vigilancia de los niveles plasmáticos de zidovudina, los médicos necesitarán vigilar posibles signos de intolerabilidad y realizar ajustes en las dosis o incrementar el intervalo entre ellas, o ambas cosas, según sea adecuado.

- Pacientes con efectos adversos hematológicos

Es posible que se requiera reducir la dosificación, o interrumpir la terapia con RETROVIR, en aquellos pacientes cuyos niveles de hemoglobina desciendan a un valor entre 7.5 g/dl (4.65 mmol/l) y 9 g/dl (5.59 mmol/l), o en los que el recuento de neutrófilos descienda a un valor entre  $0.75 \times 10^9/l$  y  $1.0 \times 10^9/l$ .

(véanse Contraindicaciones y Advertencias y Precauciones).

- Prevención de la transmisión materno-fetal

El siguiente régimen de dosificación ha demostrado ser eficaz (véase Embarazo y Lactancia). Las mujeres embarazadas (con más de 14 semanas de gestación) deben recibir 500 mg/día, vía oral (100 mg administrados cinco veces al día), hasta que comience el trabajo de parto. Durante el trabajo de parto y el parto, debe administrarse RETROVIR vía intravenosa, a dosis de 2 mg/kg de peso corporal, durante un lapso de 1 h, seguidos por una venoclisis continua de 1 mg/kg/h, hasta pinzar el cordón umbilical.

Los neonatos deben recibir 0.2 mL/kg (2 mg/kg) de peso corporal de solución oral RETROVIR, cada 6 h, comenzando 12 h después del nacimiento y continuando hasta las seis semanas de edad. Favor de leer la información del producto para RETROVIR solución oral. Se debe aplicar una venoclisis de RETROVIR, a dosis de 1.5 mg/kg de peso corporal administrados durante 30 mins cada 6 h, a los lactantes incapaces de recibir la dosificación oral.

#### Nuevas contraindicaciones

La formulación RETROVIR I.V. para infusión está contraindicada en aquellos pacientes con hipersensibilidad conocida a la zidovudina o a cualquiera de los componentes de la formulación.

La formulación RETROVIR I.V. para infusión no debe administrarse a 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) (véase Advertencias y Precauciones).

#### Nuevas de precauciones o advertencias

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



## Advertencias y Precauciones

Se debe advertir a los pacientes que no deben emplear concomitantemente medicamentos autoadministrados (véase Interacciones).

Si bien se ha demostrado que la supresión viral eficaz con terapia antirretroviral 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 directrices nacionales.

RETROVIR no es una cura de la infección por VIH, ya que los pacientes permanecen en riesgo de desarrollar enfermedades asociadas con la depresión inmunitaria, incluso infecciones oportunistas y neoplasias. Aunque se ha mostrado que este medicamento reduce los riesgos de adquirir infecciones oportunistas, son pocos los datos existentes sobre el desarrollo de neoplasias, incluyendo linfomas. Los datos disponibles sobre pacientes tratados por enfermedad por VIH en etapa avanzada indican que el riesgo de desarrollo de linfomas coincide con el que se observa en pacientes no tratados. Se desconoce el riesgo de desarrollo de linfomas en aquellos pacientes que se encuentran bajo tratamiento a largo plazo de la enfermedad por VIH en etapa temprana.

Se debe advertir a las mujeres embarazadas que consideran el uso de RETROVIR durante la gravidez, con el fin de evitar la transmisión del VIH a sus niños, que en algunos casos aún puede presentarse la transmisión, a pesar de encontrarse bajo terapia.

Riesgo de presentar acidosis láctica. Riesgo de presentar síndrome de lipotrofia.

- Efectos adversos hematológicos

Se puede esperar que aquellos pacientes que padecen enfermedad sintomática por VIH en etapa avanzada, los cuales reciben tratamiento con RETROVIR, presenten anemia (que de ordinario no se observa antes de transcurrir seis semanas de terapia con RETROVIR, pero que en ocasiones se presenta con anterioridad), neutropenia (que de ordinario no se observa antes de transcurrir cuatro semanas de tratamiento, pero que en ocasiones se presenta con anterioridad) y leucopenia (de ordinario secundaria a la neutropenia). Estos trastornos ocurren con mayor frecuencia cuando se administran dosis elevadas (1200 a 1500 mg/día), así como en pacientes con una reserva medular deficiente antes del tratamiento, particularmente en aquellos con enfermedad por VIH en etapa avanzada.

Se deben vigilar cuidadosamente los parámetros hematológicos. Por lo general, en aquellos pacientes bajo terapia con la formulación RETROVIR I.V. para infusión, es recomendable realizar análisis de sangre cuando menos una vez a la semana.

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Si el nivel de hemoglobina desciende entre 7.5 g/dl (4.65 mmol/l) y 9 g/dl (5.59 mmol/l), o si el recuento de neutrófilos desciende entre  $0.75 \times 10^9/l$  y  $1.0 \times 10^9/l$ , puede hacerse una reducción en la dosificación diaria hasta que haya indicios de recuperación medular; en forma alternativa, es posible favorecer la recuperación a través de una breve interrupción (de 2 a 4 semanas) de la terapia con RETROVIR. De ordinario, se observa una recuperación medular dentro de un plazo de 2 semanas, después del cual es posible reinstaurar la terapia con RETROVIR, a una dosis reducida. Existen pocos datos sobre la administración intravenosa de RETROVIR durante periodos superiores a 2 semanas.

En aquellos pacientes que presentan anemia en grado significativo, los ajustes realizados en la dosificación no necesariamente eliminan la necesidad de realizar transfusiones (véase Contraindicaciones).

- **Acidosis láctica y 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 antirretroviral, ya sea solos o en combinación, incluyendo 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 RETROVIR, particularmente a los que se sabe exhiben factores de riesgo de padecer enfermedades hepáticas. Se debe suspender el tratamiento con RETROVIR 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 RETROVIR y otros productos conteniendo zidovudina (Combivir 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**

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los niveles de lípidos séricos y glucosa en sangre pueden aumentar durante la terapia antirretroviral. 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 a la clínica.

- **Síndrome de Reconstitución Inmunológica (IRIS por sus siglas en inglés)**

En aquellos pacientes infectados con el VIH, que presentan una deficiencia inmunitaria de grado severo al momento de iniciar la terapia antirretrovírica (ART por sus siglas en inglés), puede ocurrir alguna 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 ART. Ejemplos importantes son la retinitis citomegalovírica, infecciones micobacterianas generalizadas o focales, o ambas, así como neumonía ocasionada por cepas de *Pneumocystis jirovecii* (*P. carinii*). Debe evaluarse, sin demora alguna, cualquier síntoma inflamatorio que se presente y, cuando sea necesario, iniciarse un tratamiento. También se ha reportado que ocurren padecimientos autoinmunes (como la enfermedad de Graves, polimiositis y síndrome de Guillain-Barre) durante la reconstitución inmunológica, sin embargo, el tiempo para dicha presentación es más variable, y puede ocurrir muchos meses después del inicio del tratamiento, y algunas veces pueden presentarse en forma atípica.

- **Pacientes coinfectados por el virus de Hepatitis C**

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), ya establecido. Esto es particularmente importante en pacientes con antecedentes conocidos de anemia inducida por la administración de zidovudina.

**Alergia al látex:** La tapa de goma de RETROVIR I.V. viales para infusión contienen látex natural seco que potencialmente puede causar reacciones alérgicas en pacientes sensibles de látex.

## Nuevas Interacciones

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La zidovudina se elimina principalmente mediante conjugación hepática, convirtiéndose en un metabolito glucurónico 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. 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.

**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 metabólica de la zidovudina a su metabolito glucurónico (el ABC en estado estacionario de la zidovudina experimentó un aumento de 33%, mientras las concentraciones plasmáticas máximas del glucurónico 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 la NPC aguda, 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:** se observó un pequeño aumento en la  $C_{máx}$  (28%) de la zidovudina al administrarse concomitantemente con lamivudina, aunque no hubo algún tipo de alteración significativa en la exposición general (ABC). La zidovudina carece de efectos sobre la farmacocinética de la lamivudina.

**Fenitoína:** en algunos pacientes que reciben RETROVIR, se ha comunicado que los niveles sanguíneos de fenitoína son bajos, aunque un paciente exhibió niveles elevados. Estas observaciones sugieren que los niveles de fenitoína deben vigilarse cuidadosamente en aquellos pacientes que reciben ambos medicamentos.

**Probenecid:** los pocos datos existentes sugieren que el probenecid aumenta la vida media promedio y el ABC de la zidovudina, disminuyendo la glucuronidación. En presencia de probenecid, hay una reducción en la excreción renal del glucurónico (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.

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





**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 zidovudina.

**Varios:** otras sustancias activas, incluyendo 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 RETROVIR, debe considerarse cuidadosamente la posibilidad de que se presenten interacciones.

Especialmente en terapia aguda, el tratamiento concomitante con medicamentos potencialmente nefrotóxicos o mielodepresores (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 RETROVIR. Si se requiere administrar una terapia concomitante con cualquiera de estos medicamentos, entonces 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 RETROVIR 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 realizadas con zidovudina oral no indican la existencia de algún aumento significativo en el riesgo de ocurrencia de reacciones adversas a RETROVIR con estos medicamentos.

### 3.1.9.12. **BERODUAL® HFA** **BERODUAL® SOLUCIÓN PARA INHALAR**

Expediente : 19931241 / 54889  
Radicado : 20201096823 / 20201113097 / 20201113097  
Fecha : 22/12/2020  
Interesado : Boehringer Ingelheim S.A

#### Composición:

-Cada dosis contiene 0.02 mg de Bromuro de Ipratropio + 0.05 mg de Bromhidrato de Fenoterol

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



-Cada mL contiene 0.25 mg de Bromuro de Ipratropio Anhidro + 0.5 mg de Bromhidrato de Fenoterol.

Forma farmacéutica:

- Solución para inhalación
- Solución para inhalación

Indicaciones:

Berodual® es un broncodilatador para la prevención y el tratamiento de los síntomas de las enfermedades obstructivas crónicas de las vías respiratorias con limitación reversible del flujo aéreo como el asma y especialmente la bronquitis crónica, con o sin enfisema. Debe considerarse el tratamiento antiinflamatorio concomitante para los pacientes con asma bronquial y enfermedades pulmonares obstructivas crónicas (epoc) que responden a los esteroides.

Contraindicaciones:

Berodual® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al bromhidrato de fenoterol, a las sustancias semejantes a la atropina o a cualquiera de los excipientes del producto. Berodual® también está contraindicado en pacientes con miocardiopatía hipertrófica obstructiva y taquiarritmia.

Advertencias y precauciones: en las siguientes afecciones berodual® debe usarse solo después de haber ponderado cuidadosamente la relación entre riesgos y beneficios: diabetes mellitus insuficientemente controlada, infarto de miocardio reciente, grave enfermedad cardíaca orgánica o vascular, hipertiroidismo, feocromocitoma. Berodual® se debe usar con precaución en pacientes predispuestos al glaucoma de ángulo estrecho, o con obstrucción preexistente de las vías urinarias (por ejemplo, con hiperplasia prostática u obstrucción del cuello de la vejiga).

Contraindicaciones: berodual® hfa está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al bromhidrato de fenoterol, a las sustancias semejantes a la atropina o a cualquiera de los excipientes del producto. Berodual® hfa también está contraindicado en pacientes con miocardiopatía hipertrófica obstructiva y taquiarritmia. Advertencias y precauciones:

- broncoespasmo paradójal: en el caso de producirse un broncoespasmo paradójal, debe suspenderse de inmediato el uso de berodual® y debe utilizarse otra terapia en su reemplazo.
- efectos sistémicos: en las afecciones que se citan a continuación, berodual® hfa puede ser utilizado únicamente tras una cuidadosa evaluación de la relación riesgo-

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



beneficio, en especial cuando se usan dosis más altas que las recomendadas: diabetes mellitus insuficientemente controlada, infarto de miocardio reciente, trastornos orgánicos cardíacos o vasculares severos, hipertiroidismo, feocromocitoma, o bien obstrucción preexistente de las vías urinarias (p. Ej., hiperplasia prostática u obstrucción del cuello de la vejiga). Hipopotasemia, alteraciones de la motilidad gastrointestinal, disnea.

- efectos cardiovasculares: debe advertirse a los pacientes con una cardiopatía severa subyacente (p. Ej., cardiopatía isquémica, arritmia o insuficiencia cardíaca severa) que estén recibiendo berodual® hfa que deben consultar a un profesional médico ante la aparición de dolor torácico u otros síntomas de empeoramiento de su cardiopatía. Debe prestarse atención a la evaluación de síntomas tales como disnea y dolor torácico, ya que su origen puede ser cardíaco o respiratorio.

- uso prolongado: si la obstrucción bronquial aumenta, resulta inconveniente y posiblemente riesgoso el simple aumento de los agonistas beta2 como berodual® hfa más allá de la dosis recomendada durante períodos prolongados. En esta situación, conviene revisar el plan terapéutico de los pacientes, en particular la adecuación del tratamiento antiinflamatorio con corticosteroides inhalados, para evitar el deterioro potencialmente mortal del control de la enfermedad.

- advertencia respecto del dopaje: el uso de berodual® hfa puede dar lugar a resultados positivos debidos al fenoterol.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020011492 emitido mediante Acta No. 08 de 2020 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 precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto versión 2019ABR15\_V05
- Información para prescribir versión V\_05 del 15 de abril de 2019

**CONCEPTO:** Revisada la documentación, la Sala considera que el interesado no actualiza la indicación para la asociación de fenoterol y ipratropio por vía inhalatoria a la luz del estado del arte y recomienda aprobar la indicación de la siguiente manera:

**Indicaciones:**

**Berodual® está indicado en:**

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- **En pacientes con EPOC**
  - **Para el manejo de síntomas ocasionales.**
  - **Exacerbaciones agudas en pacientes que reciben agonistas beta de larga acción y/o anticolinérgicos de larga acción.**
- **Manejo de síntomas y exacerbaciones en pacientes con asma que no responden a agonistas beta.**

**Debe considerarse el tratamiento antiinflamatorio concomitante para los pacientes con asma bronquial y enfermedades pulmonares obstructivas crónicas (epoc) que responden a los esteroides.**

**En cuanto el Inserto versión 2019ABR15\_V05 e Información para prescribir versión V\_05 del 15 de abril de 2019 se recomienda negar por cuanto no se ajusta al presente concepto.**

### **3.1.9.13. CORICIDIN® GOTAS PEDIATRICAS CON ACETAMINOFEN**

Expediente : 50400  
Radicado : 20201250052  
Fecha : 22/12/2020  
Interesado : BAYER S.A.

Composición: Cada (UN) 1 mililitro de solución oral contiene Acetaminofen 100,00 mg, Dexclorfeniramina maleato 0,50 mg

Forma farmacéutica: Solucion Oral

Indicaciones:

Medicacion sintomatica del resfriado comun

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los componentes. administrese con precaucion a pacientes con glaucoma de angulo estrecho, hipertension, hipertiroidismo, ulcera peptica, enfermedades cardiovasculares, insuficiencia hepatica o renal. puede producir somnolencia por lo tanto evitar actividades que requieren animo vigilante.

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

- Modificación de dosificación y grupo etario
- Modificación de Contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Información para prescribir Versión 01 basado en CCDS 03

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

- **Modificación de dosificación y grupo etario**
- **Modificación de Contraindicaciones**
- **Modificación de precauciones o advertencias**

**Indicaciones:**

**Medicación sintomática del resfriado común en pacientes a partir de los dos años de edad.**

**Nueva Dosificación**

**Dos o tres (2 o 3) gotas por kilogramo de peso cada seis (6) horas. No exceda la dosis recomendada, puede ocurrir daño hepático.**

**1mL = 30 gotas. 1gota contiene 3.33 mg de acetaminofén y 0.016 mg de Maleato de Dexclorfeniramina. Cada mililitro (mL) contiene 99.9 mg de Acetaminofén y 0,48 mg de Dexclorfeniramina**

**Grupo etario: A partir de 2 años.**

**Nuevas Contraindicaciones**

**Hipersensibilidad a los componentes. Adminístrese con precaución a pacientes con glaucoma de ángulo estrecho, hipertensión, hipertiroidismo, ulcera péptica, enfermedades cardiovasculares, insuficiencia hepática o renal; con bebidas alcohólicas. Puede producir somnolencia por lo tanto evitar actividades que requieren animo vigilante**

**Nuevas precauciones o advertencias**

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**Tener precaución al utilizar este producto en pacientes con enfermedades y/o infecciones hepáticas y/o renales, síndrome de Gilbert, siempre deben consultar a su médico. El uso prolongado y /o en combinación con otros analgésicos puede causar daño renal y hepático permanente. Puede presentarse elevación de la alanina aminotransferasa (ALT) sérica.**

**En cuanto a la Información para prescribir Versión 01 basado en CCDS 03 se debe ajustar al presente concepto en lo relacionado al grupo etario.**

**3.1.9.14. TEMODAL® CAPSULAS 20 mg  
TEMODAL® CAPSULAS 100 mg  
TEMODAL® CAPSULAS 140 mg  
TEMODAL® CAPSULAS 250 mg**

Expediente : 19907390 / 19907388 / 20001038 / 19907389  
Radicado : 20201246637/ 20201246777 / 20201246807 / 20201246868  
Fecha : 21/12/2020  
Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S.

Composición:

- Cada capsula dura contiene temozolomida 20mg
- Cada capsula dura contiene temozolomida 100mg
- Cada capsula dura contiene temozolomida 140mg
- Cada capsula dura contiene temozolomida 150mg

Forma farmacéutica: Capsula dura

Indicaciones:

- Tratamiento de pacientes con glioma maligno recurrente, tales como glioblastoma multiforme o astrocitoma anaplásico.
- Tratamiento de primera línea en pacientes con melanoma maligno metastásico avanzado.
- Tratamiento en pacientes con glioblastoma multiforme recién diagnosticado.

Contraindicaciones:

Temodal® está contraindicado en pacientes que tienen historia de reacción de hipersensibilidad a sus componentes.

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Temodal® también está contraindicado en pacientes que tienen una historia de reacción de hipersensibilidad a la dacarbazina (dtic), dado que ambos medicamentos son metabolizados a MTIC.

Temodal® está contraindicado en el embarazo y lactancia.

El uso de temodal® está contraindicado en pacientes con mielosupresión severa.

#### Precauciones y advertencias

Se han notificado casos de daño hepático, incluyendo insuficiencia hepática mortal, en pacientes tratados con temozolomida.

Deben llevarse a cabo pruebas de función hepática:

- a) antes y después de cada ciclo de tratamiento.
- b) aproximadamente 2 a 4 semanas después de la última dosis del temozolomida.
- c) a la mitad del ciclo para los pacientes en un ciclo de tratamiento de 42 días.

Neumonía por pneumocystis carinii. Los pacientes que recibieron concomitantemente temozolomida y RT en un ensayo piloto durante el régimen prolongado de 42 días presentaron un especial riesgo a desarrollar neumonía por pneumocystis carinii (PCP). Por lo tanto, se requiere profilaxis frente a PCP en todos los pacientes que reciban concomitantemente temozolomida y RT durante el régimen de 42 días (hasta un máximo de 49 días) con independencia del recuento de linfocitos. Si se produce linfopenia, deben continuar con la profilaxis hasta que la recuperación de la linfopenia sea de un grado **?** 1. puede haber una mayor incidencia de PCP cuando se administra temozolomida durante un régimen de dosificación más largo. No obstante, todos los pacientes que reciban temozolomida, en especial los pacientes que reciban esteroides, deberán ser vigilados estrechamente en cuanto al desarrollo de PCP con independencia del régimen.

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 y grupo etario
- Modificación de Contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Inserto Versión 01-2017 (revisión noviembre 2020) allegado mediante radicados 20201246637/ 20201246777 / 20201246807 / 20201246868
- Información para prescribir versión 01-2017 (revisión noviembre 2020) allegado mediante radicados 20201246637/ 20201246777 / 20201246807 / 20201246868

**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 y grupo etario**
- **Modificación de Contraindicaciones**
- **Modificación de precauciones o advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación de interacciones**
- **Inserto Versión 01-2017 (revisión noviembre 2020) allegado mediante radicados 20201246637/ 20201246777 / 20201246807 / 20201246868**
- **Información para prescribir versión 01-2017 (revisión noviembre 2020) allegado mediante radicados 20201246637/ 20201246777 / 20201246807 / 20201246868**

**Nueva dosificación y grupo etario**

#### **DOSIS Y ADMINISTRACIÓN**

La dosificación adulta y pediátrica se basa en los resultados de los Estudios Fase I C93-169, I93-114, C94-022 y I93-125 y el estudio Fase III P00458.

**Pacientes adultos con glioblastoma multiforme recién diagnosticado:**

#### **Fase Concomitante**

**TEMODAL® se administra en dosis de 75 mg/m<sup>2</sup> diariamente durante 42 días concomitantemente con radioterapia (60 Gy administrados en 30 fracciones), seguido de TEMODAL® adyuvante durante 6 ciclos.**

**No se recomiendan reducciones de dosis; sin embargo, pueden ocurrir interrupciones de dosis según la tolerancia del paciente. La dosis de TEMODAL® puede ser continuada durante el período de concomitancia de 42 días hasta 49 días si se cumplen los siguientes criterios: recuento absoluto de neutrófilos  $\geq 1,5 \times 10^9/L$ , número de plaquetas  $\geq 100 \times 10^9/L$ , toxicidad no hematológica según los criterios de toxicidad común (Common Toxicity Criteria; CTC)  $\leq$  Grado 1 (exceptuando alopecia, náusea y vómito).**

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





Durante el tratamiento se debe obtener semanalmente un recuento hemático completo. La administración de TEMODAL® debe interrumpirse o suspenderse en la fase de concomitancia de acuerdo a los criterios de toxicidad hematológica y no hematológica mencionados en la Tabla 2.

Tabla 2. Criterios de Interrupción o Suspensión de la Administración de TEMODAL® durante la fase de Concomitancia con Radioterapia

Toxicidad	Interrupción de TMZ <sup>a</sup>	Suspensión de TMZ
Recuento absoluto de neutrófilos	$\geq 0,5$ y $< 1,5 \times 10^9/L$	$< 0,5 \times 10^9/L$
Recuento de plaquetas	$\geq 10$ y $< 100 \times 10^9/L$	$< 10 \times 10^9/L$
Toxicidad no hematológica (CTC) (exceptuando alopecia, náusea y vómito).	CTC Grado 2	CTC Grado 3 o 4

a: El tratamiento concomitante con TMZ puede ser continuado cuando se cumplan todos los criterios enunciados a continuación: recuento absoluto de neutrófilos  $\geq 1,5 \times 10^9/L$ , recuento de plaquetas  $\geq 100 \times 10^9/L$ , toxicidad no hematológica según los criterios de toxicidad común (CTC)  $\leq$  Grado 1 (exceptuando alopecia, náusea y vómito).

TMZ = TEMODAL®; CTC= Common Toxicity Criteria

#### Fase adyuvante

Cuatro semanas después de completar la fase de TEMODAL® + Radioterapia, se administra TEMODAL® durante 6 ciclos adicionales de tratamiento adyuvante. La dosis en el Ciclo 1 (adyuvante) es de 150 mg/m<sup>2</sup> una vez al día durante 5 días, seguido de 23 días sin tratamiento. Al inicio del Ciclo 2, se debe escalar la dosis a 200 mg/m<sup>2</sup> si la toxicidad no hematológica CTC durante el Ciclo 1 es de Grado  $\leq 2$  (excepto por alopecia, náusea y vómito), recuento absoluto de neutrófilos (ANC)  $\geq 1,5 \times 10^9/L$  y recuento de plaquetas  $\geq 100 \times 10^9/L$ . Si la dosis no fue escalada en el Ciclo 2, no debe realizarse en ciclos subsecuentes. La dosis permanecerá en 200 mg/m<sup>2</sup> por día durante los primeros 5 días de cada ciclo subsecuente excepto si se presenta toxicidad. Deben realizarse reducciones de la dosis durante la fase de adyuvancia de acuerdo a las Tablas 3 y 4. Durante el tratamiento debe realizarse un recuento

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



hemático completo en el día 22 (21 días después de la primera dosis de TEMODAL®). La dosis de TEMODAL® debe reducirse o suspenderse de acuerdo a la Tabla 4.

Tabla 3. Niveles de Dosis de TEMODAL® para Tratamiento Adyuvante

Nivel de Dosis	Dosis mg/m <sup>2</sup> /día	Comentarios
-1	100	Reducción por toxicidad previa
0	150	Dosis durante el Ciclo 1
1	200	Dosis durante los Ciclos 2 a 6 en ausencia de toxicidad

Tabla 4. Reducción o Suspensión de la Dosis de TEMODAL® Durante el Tratamiento Adyuvante

Toxicidad	Reducir TMZ en 1 nivel de dosis <sup>a</sup>	Suspender TMZ
Recuento Absoluto de Neutrófilos	< 1,0 x 10 <sup>9</sup> /L	Ver nota b
Recuento de Plaquetas	< 50 x 10 <sup>9</sup> /L	Ver nota b
Toxicidad no hematológica CTC (excepto para alopecia, náusea, vómito)	CTC Grado 3	CTC Grado 4 <sup>b</sup>

a: Niveles de dosis de TMZ listados en la Tabla 3

b: TMZ debe ser suspendido si se requiere una reducción de dosis a < 100 mg/m<sup>2</sup> o si recurre el mismo Grado 3 de toxicidad no hematológica (excepto por alopecia, náusea, vómito) después de la reducción de dosis.

TMZ = TEMODAL®; CTC= Common Toxicity Criteria

Adultos con glioma recurrente o progresivo o melanoma maligno:

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En pacientes que no hayan sido tratados previamente con quimioterapia, TEMODAL® debe administrarse a una dosis de 200 mg/m<sup>2</sup> una vez al día por 5 días, por ciclo de 28 días. En pacientes previamente tratados con quimioterapia, la dosis inicial es de 150 mg/m<sup>2</sup> una vez al día, e incrementada en el segundo ciclo a 200 mg/m<sup>2</sup> diariamente, siempre y cuando el recuento absoluto de neutrófilos (ANC) sea  $\geq 1,5 \times 10^9/L$  y el recuento de plaquetas sea  $\geq 100 \times 10^9/L$  en el Día 1 del siguiente ciclo. La modificación de la dosis para TEMODAL® debe estar basada en la toxicidad de acuerdo a los recuentos nadir de ANC o plaquetas.

**Pacientes Pediátricos con glioma recurrente o progresivo:**

En pacientes de 3 años de edad o mayores, TEMODAL® se administra en una dosis de 200 mg/m<sup>2</sup> una vez al día durante 5 días, por ciclo de 28 días. Los pacientes pediátricos previamente tratados con quimioterapia deben recibir una dosis inicial de 150 mg/m<sup>2</sup> una vez al día por 5 días, con un incremento de la dosis a 200 mg/m<sup>2</sup> una vez al día por 5 días en el siguiente ciclo, si no hay toxicidad hematológica.

TEMODAL® cápsulas puede ser administrado independientemente de las comidas, sin embargo, la administración una hora antes de una comida puede ayudar a reducir la náusea. La terapia antiemética puede ser administrada antes o después de la administración de TEMODAL®.

El tratamiento con TEMODAL® puede continuarse hasta la progresión de la enfermedad por un máximo de 2 años.”

**Nuevas Contraindicaciones**

TEMODAL® está contraindicado en pacientes que tienen antecedentes de reacciones de hipersensibilidad a sus componentes. TEMODAL® también está contraindicado en pacientes que tienen antecedentes de reacción de hipersensibilidad a la dacarbazina (DTIC), dado que ambos medicamentos son metabolizados a MTIC. TEMODAL® está contraindicado en mujeres que están embarazadas o lactando (ver 4.2 Uso durante el embarazo y lactancia). El uso de TEMODAL® está contraindicado en pacientes con mielosupresión severa.”

**Nuevas precauciones o advertencias**

**ADVERTENCIAS/ PRECAUCIONES**

Manejo por especialista. Chequeo hematológico periódico.  
Advertencias /Precauciones:

**Neumonía por Pneumocystis carinii:**

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se observó que los pacientes que recibieron TEMODAL® concomitantemente con radioterapia en un ensayo piloto en el esquema prolongado de 42 días, mostraron estar en un riesgo particular para desarrollar neumonía por *Pneumocystis carinii* (PCP, por sus siglas en inglés). Por ende, se requiere profilaxis contra neumonía por *Pneumocystis carinii* para todos los pacientes que reciban TEMODAL® concomitantemente con radioterapia durante el régimen de 42 días (con un máximo de 49 días) con independencia del recuento de linfocitos. Si se produce linfopenia, deben continuar con la profilaxis hasta que la recuperación de la linfopenia sea de un grado  $\leq 1$ . Puede haber una mayor ocurrencia de PCP cuando se administra temozolomida durante un régimen de dosificación más largo. Sin embargo, todos los pacientes que estén recibiendo temozolomida particularmente los pacientes que reciben esteroides deberían ser monitoreados de cerca para el desarrollo de PCP independientemente del régimen.

**Terapia antiemética:** La náusea y vómito se asocian muy comúnmente con TEMODAL® y se proporciona la siguiente guía:

**Pacientes con glioblastoma multiforme recién diagnosticado:**

- Se recomienda profilaxis antiemética previa a la dosis inicial de Temozolomida concomitante,
- Se recomienda ampliamente la profilaxis antiemética durante la fase de adyuvancia.

**Pacientes con gliomas recurrentes o progresivos:**

Los pacientes que hayan experimentado vómito grave (Grado 3 ó 4) en los ciclos previos pueden requerir terapia antiemética.

**Parámetros de laboratorio para modificación de la dosis en glioma maligno recurrente o progresivo o en melanoma maligno:** Los pacientes tratados con TEMODAL® pueden sufrir mielosupresión, incluyendo pancitopenia prolongada, que puede resultar en anemia aplásica, que en algunos casos ha dado lugar a un desenlace fatal.

En algunos casos, la exposición a medicamentos concomitantes asociados con la anemia aplásica, incluyendo carbamazepina, fenitoína y sulfametoxazol/trimetoprim, complica la evaluación. Antes de la administración de TEMODAL®, se debe cumplir con los siguientes parámetros de laboratorio: recuento absoluto de neutrófilos (ANC, por sus siglas en inglés)  $1,5 \times 10^9/L$  y plaquetas  $100 \times 10^9/L$ . Debe realizarse un recuento hemático completo en el Día 22 (21 días después de la primera dosis) o dentro de las 48 horas siguientes a ese día, y semanalmente hasta que el ANC se encuentre sobre  $1,5 \times 10^9/L$  y el recuento de plaquetas exceda los  $100 \times 10^9/L$ . Sí el ANC cae a  $<1,0 \times 10^9/L$ , o el número de plaquetas es

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



<50 x 10<sup>9</sup>/L durante cualquier ciclo, el siguiente ciclo debería reducirse a 50 mg/ m<sup>2</sup>. La dosis más baja recomendada es de 100 mg/m<sup>2</sup> (Ver sección 5 DOSIS Y ADMINISTRACIÓN para información completa sobre dosificación para glioma maligno recurrente o progresivo, melanoma maligno y glioblastoma multiforme recientemente diagnosticado).

**Efecto de la función renal:** La función renal determinada por la depuración estimada de creatinina no afectó la depuración de TEMODAL®.

**Efecto de la función hepática:** No se observó una tendencia cuando la depuración de TEMODAL® fue trazada contra los parámetros individuales de la función hepática. Esto incluyó albumina sérica y proteínas totales, así como también índices de enfermedad hepatocelular tales como fosfatasa alcalina, SGOT, SGPT y bilirrubina. La farmacocinética de temozolomida en pacientes con enfermedad hepática leve a moderada (Child Pugh Clase I-II) fue similar a la observada en pacientes sin enfermedad hepática. La farmacocinética no está bien definida en pacientes con función hepática afectada gravemente. Con base en la farmacocinética de temozolomida, no se requieren reducciones en la dosis en pacientes con falla hepática leve a moderada.

Se ha reportado daño hepático, incluyendo falla hepática fatal, en pacientes tratados con temozolomida. Las pruebas de función hepática basales deben ser realizadas antes del inicio del tratamiento. Si los resultados son anormales, el médico debe evaluar el beneficio/riesgo antes de iniciar temozolomida incluyendo el potencial de insuficiencia hepática fatal. Para los pacientes en un ciclo de tratamiento de 42 días, las pruebas de función hepática se debenn repetir a mitad del tratamiento durante este ciclo. Para todos los pacientes, deben revisarse las pruebas de función hepática después de cada ciclo de tratamiento. Para los pacientes con alteraciones significativas de la función hepática, los médicos deben evaluar el balance beneficio/riesgo de continuar con el tratamiento. La toxicidad hepática puede aparecer varias semanas o más, después del último tratamiento con temozolomida.

Adicionalmente, se ha reportado hepatitis debido a reactivación del virus de hepatitis B (VHB), en algunos casos resultando en muerte. Los pacientes deben ser evaluados para determinar infección por VHB antes del inicio del tratamiento. Los pacientes con evidencia de infección VHB previa, deben ser monitoreados para signos clínicos y de laboratorio de hepatitis o reactivación de VHB durante y por varios meses después del tratamiento con TEMODAL®. La terapia debe discontinuarse en pacientes con evidencia de infección activa de hepatitis B.

**Uso Pediátrico:** No existe experiencia clínica con el uso de TEMODAL® en niños menores de 3 años de edad.

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**Uso en pacientes adultos mayores:** En estudios clínicos, pacientes ancianos (>70 años de edad), parecen tener un incremento en el riesgo de neutropenia y trombocitopenia, en comparación con los pacientes más jóvenes.

**Uso durante el embarazo y lactancia:** En estudios preclínicos en ratas y en conejas, se demostró teratogenicidad y/o toxicidad fetal, cuando se administraron dosis de 150 mg/m<sup>2</sup>.

No hay estudios en mujeres embarazadas. TEMODAL® puede ser utilizado durante el embarazo solo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto. Las mujeres potencialmente fértiles deben ser advertidas para evitar el embarazo mientras están recibiendo la terapia de TEMODAL®. Si debe considerarse el uso de este medicamento durante el embarazo o si la paciente se embaraza mientras está tomando TEMODAL®, la paciente debe ser informada del riesgo potencial para el feto. No se sabe si TEMODAL® es excretado en la leche materna, por lo tanto, debe tomarse una decisión acerca de la discontinuación de la lactancia o de la discontinuación de TEMODAL®.

Los efectos sobre los testículos en ambos, ratas y perros sugieren una fuerte posibilidad de efectos reproductivos adicionales, incluyendo infertilidad y posibles efectos tardíos en la descendencia resultando en daño genético a células germinales (puede ser posible una mutación en las células germinales que podría ser transmitida a la progenie). Considerando que estudios de ciclos múltiples indicaron toxicidad testicular, debe utilizarse anticoncepción efectiva en pacientes mujeres y hombres que estén recibiendo TEMODAL®.

Considerando que temozolomida es rápidamente convertida a MTIC, su potencial tumorigénico no es inesperado. Esto es consistente con lo observado en otros agentes alquilantes incluyendo aquellos que producen MTIC. El potencial oncogénico total de temozolomida en ratas parece ser especie-específico y no es significativamente diferente de otros medicamentos citotóxicos. Las cápsulas de TEMODAL® no deben ser abiertas o masticadas, sino ser deglutidas completas con un vaso de agua. Si la cápsula se daña evite el contacto del polvo con la piel o membranas mucosas. En caso de contacto con el polvo las manos deben lavarse.

**Mantenga este medicamento fuera del alcance de los niños.”**

#### **Nuevas Reacciones Adversas**

#### **REACCIONES Y EVENTOS ADVERSOS**

**Experiencia de estudios clínicos en pacientes tratados con TEMODAL® cápsulas**

**Pacientes con glioblastoma multiforme recién diagnosticado:**

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La Tabla 1 presenta los eventos adversos (causalidad no determinada durante los estudios clínicos) ocurridos durante el tratamiento en pacientes con glioblastoma multiforme recién diagnosticado durante las fases de concomitancia y coadyuvancia del tratamiento.

**Tabla 1. TEMODAL® (TMZ) y Radioterapia:  
Eventos adversos ocurridos durante el tratamiento concomitante y coadyuvante. Muy común (>1/10); Común (>1/100, <1/10); Poco común (>1/1000, <1/100) CIOMS III**

Sistema Corporal	TMZ+Radioterapia concomitante n=288*	Terapia adyuvante con TMZ n=224
<b>Infecciones e Infestaciones</b>		
Comunes:	Candidiasis oral, herpes simple, infección, faringitis, infección de la herida	Candidiasis oral, infección
Poco Comunes:		Herpes simple, herpes zoster, síntomas tipo influenza
<b>Trastornos del sistema sanguíneo y linfático</b>		
Comunes:	Leucopenia, linfopenia, neutropenia, trombocitopenia	Anemia, neutropenia febril, leucopenia, trombocitopenia
Poco comunes:	Anemia, neutropenia febril	Linfopenia, petequias
<b>Trastornos endocrinos</b>		
Poco comunes:	Cushingoide	Cushingoide
<b>Trastornos metabólicos y nutricionales</b>		
Muy comunes:	Anorexia	Anorexia
Comunes:	Hiperglucemia, disminución de peso	Disminución de peso
Poco comunes:	Hipocalemia, elevación de la fosfatasa alcalina, aumento de peso	<b>Hiperglucemia</b> , aumento de peso
<b>Trastornos psiquiátricos</b>		
Comunes:	Ansiedad, labilidad emocional, insomnio	Ansiedad, depresión, labilidad emocional, insomnio
Poco comunes:	Agitación, apatía, trastorno de la conducta, depresión, alucinaciones	Alucinaciones, amnesia
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>		
Muy comunes:	Cefalea	Cefalea, convulsiones
Comunes:	Mareo, afasia, alteración del equilibrio, alteración de la capacidad de concentración, confusión, disminución de la conciencia, convulsiones, <b>deterioro de la memoria</b> , neuropatía, parestesia, somnolencia, trastornos del habla, temblor	Mareo, afasia, alteración del equilibrio, alteración de la capacidad de concentración, confusión, disfasia, hemiparesia, <b>deterioro de la memoria</b> , trastorno neurológico (NOS), neuropatía, neuropatía periférica, parestesia, somnolencia, trastornos del habla, temblor
Poco comunes:	Ataxia, daño cognitivo, disfasia, trastorno extrapiramidal, marcha anormal, hemiparesia, hiperestesia, hipoestesia, trastorno neurológico (NOS), neuropatía periférica, estatus epiléptico.	Ataxia, coordinación anormal, marcha anormal, hemiplejía, hiperestesia, trastornos sensitivos.
<b>Trastornos oculares</b>		
Comunes:	Visión borrosa	Visión borrosa, diplopía, defectos del campo visual
Poco comunes:	Dolor ocular, hemianopsia, trastornos visuales, disminución	Dolor ocular, ojo seco, disminución de la agudeza visual

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	de la agudeza visual, defectos del campo visual	
<b>Trastornos del oído y laberinto</b>		
Comunes:	Daño auditivo	Daño auditivo, tinnitus
Poco comunes:	Otalgia, hiperacusia, tinnitus, otitis media	Sordera, otalgia, vértigo
<b>Trastornos cardiacos</b>		
Poco comunes:	Palpitaciones	
<b>Trastornos vasculares</b>		
Comunes:	Edema, edema de miembros inferiores, hemorragia	Edema de miembros inferiores, hemorragia, trombosis venosa profunda
Poco comunes:	Hipertensión, hemorragia cerebral	Edema, edema periférico, embolismo pulmonar
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino</b>		
Comunes:	Tos, disnea	Tos, disnea
Poco comunes:	Neumonía, infección respiratoria alta, congestión nasal	Neumonía, sinusitis, infección respiratoria alta, bronquitis
<b>Trastornos gastrointestinales</b>		
Muy comunes:	Estreñimiento, náusea y vómito	Estreñimiento, náusea y vómito
Comunes:	Dolor abdominal, diarrea, dispepsia, disfagia, estomatitis	Diarrea, dispepsia, disfagia, boca seca, estomatitis
Poco comunes:		Distensión abdominal, incontinencia fecal, trastorno gastrointestinal (NOS), gastroenteritis, hemorroides
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>		
Muy comunes:	Alopecia, <b>erupción</b>	Alopecia, <b>erupción</b>
Comunes:	Dermatitis, piel seca, eritema, prurito	Piel seca, prurito
Poco comunes:	Reacción de fotosensibilidad, pigmentación anormal, exfoliación de la piel	Eritema, pigmentación anormal, aumento de la sudoración
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo</b>		
Comunes:	Artralgia, debilidad muscular	Artralgia, dolor musculoesquelético, mialgia, debilidad muscular
Poco comunes:	Dolor de espalda, dolor musculoesquelético, mialgia, miopatía	Dolor de espalda, miopatía
<b>Trastornos renales y urinarios</b>		
Comunes:	Aumento de la frecuencia urinaria, incontinencia urinaria	Incontinencia urinaria
Poco comunes:		Disuria
<b>Trastornos del sistema reproductivo y de las mamas</b>		
Poco comunes:	Impotencia	Amenorrea, dolor en mamas, menorragia, hemorragia vaginal, vaginitis
<b>Trastornos generales y <i>condiciones</i> del sitio de la administración</b>		
Muy comunes:	Fatiga	Fatiga
Comunes:	Fiebre, dolor, reacción alérgica, lesión por radiación, edema facial, alteración del gusto	Fiebre, dolor, reacción alérgica, lesión por radiación, alteración del gusto
Poco comunes:	Enrojecimiento, <b>bochornos</b> , empeoramiento de la astenia, rigores, decoloración de la lengua, parosmia, sed	Astenia, estado agravado, dolor, rigores, alteraciones dentales, edema facial, alteración del gusto
<b>Investigación</b>		
Comunes:	Elevación de la SGPT	Elevación de la SGPT

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





Poco comunes:	Elevación de gama glutamiltransferasa, enzimas hepáticas y SGOT	
---------------	---	--

**\*Un paciente aleatorizado al brazo de radioterapia sola, recibió TEMODAL®+RT**

**Resultados de Exámenes de Laboratorio:** Se observó mielosupresión (neutropenia y trombocitopenia), los cuales son toxicidades limitantes de dosis conocidas para la mayoría de los agentes citotóxicos, incluyendo TEMODAL®. Al combinar las anomalías en resultados de paraclínicos y eventos adversos en las fases de tratamiento concomitante y adyuvante, se observaron anomalías Grado 3 ó Grado 4 en neutrófilos, incluyendo eventos neutropénicos, en 8% de los pacientes. Se observaron anomalías en plaquetas Grado 3 ó Grado 4, incluyendo eventos trombocitopénicos, en 14% de pacientes que recibieron TEMODAL®.

**Pacientes adultos con glioma recurrente o progresivo, o melanoma maligno:** En estudios clínicos, los efectos indeseables que ocurrieron con mayor frecuencia fueron los trastornos gastrointestinales, específicamente náusea (43%) y vómito (36%). Estos efectos fueron usualmente CTC Grado 1 ó 2 (de severidad leve a moderada) y fueron autolimitados o fácilmente controlados con terapia antiemética estándar. La incidencia de náusea y vómito graves fue del 4%. Mielosupresión grave, predominantemente trombocitopenia fue la reacción adversa limitante de la dosis y ocurrió en el 9% de todos los pacientes. Se reportaron anemia, neutropenia, leucopenia, linfopenia y pancitopenia. La mielosupresión fue usualmente predecible y ocurrió más a menudo en los primeros ciclos, ocurriendo tardíamente en el ciclo el nadir de plaquetas y neutrófilos (usualmente durante los días 21 y 28) y la recuperación fue rápida (usualmente dentro de 1 a 2 semanas). No se observó evidencia de mielosupresión acumulativa.

Otros eventos adversos reportados frecuentemente incluyeron fatiga (22%), estreñimiento (17%) y cefalea (14%). Se reportaron también anorexia (11%), diarrea (8%), erupción, fiebre, astenia y somnolencia (6% cada una). Efectos colaterales menos comunes (2% a 5%) y en orden descendente de frecuencia fueron, dolor abdominal, dolor, mareo, pérdida de peso, malestar general, dispepsia, alopecia, rigores, prurito, disnea, alteración del gusto, parestesia y petequias.

#### **Farmacocinética en población para temozolomida oral**

En un análisis de farmacocinética de la población de experiencia en estudios clínicos hubo 101 mujeres y 169 hombres para quienes el recuento nadir de neutrófilos estuvo disponible y 110 mujeres y 174 hombres para quienes el recuento nadir de plaquetas estuvo disponible. Hubo tasas más altas de neutropenia Grado 4 (ANC < 500 células/ $\mu$ L), 12% versus 5%, y trombocitopenia (<20.000 células/ $\mu$ L), 9% versus 3%

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



en mujeres versus hombres en el primer ciclo de terapia. En una serie de 400 sujetos con glioma recurrente, la neutropenia Grado 4 ocurrió en el 8% de las mujeres versus el 4% de los hombres y la trombocitopenia Grado 4 ocurrió en el 8% de las mujeres versus el 3% de los hombres en el primer ciclo de terapia. En un estudio de 288 sujetos con glioblastoma multiforme recién diagnosticado, ocurrió neutropenia Grado 4 en el 3% de las mujeres versus el 0% de los hombres y trombocitopenia Grado 4 en el 1% de las mujeres versus el 0% de los hombres en el primer ciclo de terapia.

#### **Experiencia Post-comercialización con TEMODAL®**

Durante la comercialización de TEMODAL®, se han reportado en muy raras ocasiones casos de eritema multiforme, necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson y reacciones alérgicas, incluyendo anafilaxia. Se han reportado casos de hepatotoxicidad que incluyen elevaciones de enzimas hepáticas, hiperbilirrubinemia, colestasis y hepatitis. Se ha reportado muy rara vez daño hepático incluyendo falla hepática fatal, (ver 4.2. PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS).

También se han reportado en raras ocasiones infecciones oportunistas, incluyendo neumonía por *Pneumocystis carinii* (PCP, por sus siglas en inglés); y ambos, casos de aparición y de reactivación de infecciones por citomegalovirus (CMV, por sus siglas en inglés). Se han reportado también, casos de reactivación de infecciones de hepatitis B, incluyendo algunos casos con desenlace fatal (ver 4.2. PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS).

Se han reportado casos de encefalitis por herpes simple, incluyendo casos con desenlace fatal. Se han reportado muy rara vez casos de neumonitis intersticial/neumonitis y fibrosis pulmonar. En muy raras ocasiones se han observado casos de síndrome mielodisplásico y malignidades secundarias, incluyendo leucemia mieloide. Se ha reportado pancitopenia prolongada que puede resultar en anemia aplásica, y en algunos casos ha dado lugar a un desenlace fatal. También se ha reportado diabetes insípida.”

#### **Nuevas interacciones**

**INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS CON TEMODAL® ORAL** (ver también PRECAUCIONES) En un estudio aleatorizado, abierto, de dos vías, cruzado, pacientes con cáncer recibieron TEMODAL® 150 mg/m<sup>2</sup>/día con y sin tratamiento concomitante con ranitidina. No se observaron cambios en la farmacocinética de TEMODAL® o MTIC debido a la ranitidina o un incremento en el pH gástrico. La administración de TEMODAL® con alimentos resultó en una disminución estadísticamente significativa del 33% en C<sub>max</sub>, un retraso de T<sub>max</sub> y una disminución pequeña pero estadísticamente significativa del 9% en el ABC (0 a

Acta No. 05 de 2021 SEM

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



24). Dado que la actividad de TEMODAL® está relacionada con el ABC, más que con las concentraciones pico de TEMODAL®, el efecto de los alimentos no parece ser de importancia clínica.

La coadministración de dexametasona, proclorperazina, fenitoína, carbamazepina, ondansetron, antagonistas de los receptores H<sub>2</sub>, o fenobarbital no alteraron la depuración de TEMODAL®. La coadministración con ácido valproico se asoció con una disminución pequeña pero estadísticamente significativa de la depuración de TEMODAL®.

El uso de TEMODAL® en combinación con otros agentes mielosupresores quimioterapéuticos puede incrementar la probabilidad de mielosupresión.”

### 3.1.9.15. KETOSTERIL® TABLETAS

Expediente : 19933951  
Radicado : 20201250153  
Fecha : 22/12/2020  
Interesado : FRESENIUS KABI COLOMBIA S.A.S.

Composición:

Cada tableta cubierta con película contiene:

Calcio-3-metil-2-oxo-valerato ( $\alpha$ -Cetoanálogo de isoleucina, sal de calcio)	67mg,
Calcio-4-metil-2-oxo-valerato ( $\alpha$ -Cetoanálogo de leucina, sal de calcio)	101 mg,
Calcio-2-oxo-3-fenilpropionato ( $\alpha$ -Cetoanálogo de fenilalanina, sal de calcio)	68 mg,
Calcio-3-metil-2-oxo-butarato ( $\alpha$ -Cetoanálogo de valina, sal de calcio)	86 mg,
Calcio-DL-2-hidroxi-4-(metiltio) butirato (-Hidroxianálogo de metionina, sal de calcio)	59 mg,
Acetato de lisina (correspondiente a lisina 75 mg)	105 mg,
Treonina	53 mg,
Triptófano	23 mg,
Histidina	38 mg,
Tirosina	30 mg,
Nitrógeno total	36 mg,
Calcio 1,25 mmol = 50 mg	

Forma farmacéutica: tableta cubierta con película

Indicaciones:

Sustituto de aminoácidos esenciales en el tratamiento de la insuficiencia renal crónica, para suplementar dietas estrictas bajas en proteínas. Uso de especialista.

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**Contraindicaciones:**

Hipercalcemia. desórdenes de la asimilación de aminoácidos. uso solamente bajo vigilancia médica especializada

**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 y grupo etario
- Modificación de precauciones o advertencias
- Inserto diciembre 2020 allegado mediante Radicado No. 20201250153

**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 y grupo etario**
- **Modificación de precauciones o advertencias**

**Nueva dosificación y grupo etario**

**Si no es prescrita otra dosis, la dosis en adultos (70 kg de peso corporal):** Tres veces al día durante las comidas de 4 a 8 comprimidos. La ingesta durante las comidas facilita la absorción adecuada y la metabolización en los aminoácidos correspondientes.

**Nuevas precauciones o advertencias**

**Los niveles séricos de calcio deberían ser controlados regularmente. Asegúrese de que la ingesta de calorías sea suficiente. No hay experiencia hasta ahora con la administración en pacientes pediátricos. En presencia de fenilcetonuria hereditaria, se debe prestar atención al hecho de que Ketosteril® contiene fenilalanina. En caso de administración concomitante con hidróxido de aluminio: Controlar los niveles de fosfato sérico.**

**Ajustar el Inserto diciembre 2020 allegado mediante Radicado No. 20201250153 a la indicación aprobada en registro sanitario.**

**En caso de insistir en el cambio de la indicación deberá realizar el tramite correspondiente.**

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



### 3.1.10. Modificación de vía de administración

#### 3.1.10.1. LIDOCAINA HCl 2% JALEA ESTÉRIL

Expediente : 19980849  
Radicado: 20201034697 / 20201236581  
Fecha : 10/12/2020  
Interesado: Proclin Pharma S.A.

Composición: Cada 100 g de jalea contiene 2 g de Lidocaina Clorhidrato

Forma farmacéutica: Jalea

Indicaciones:

Anestésico de superficie para uso previo a exámen tipo endoscopia u otras exploraciones en tracto urinario.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los componentes, o a los anestésicos tipo amida. Pacientes con miastenia grave, epilepsia, falla en la conducción cardíaca, hipotensión, daño hepático

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020013711 emitido mediante Acta 15 de 2020 SEM numeral 3.1.10.1, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de vía de administración

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

**Nueva vía de administración Uretral  
Tópica (externas mucosas)**

### 3.1.12. Inclusión / Exclusión de medicamentos vitales no disponibles

#### 3.1.12.1 IVERMECTINA tabletas 3,6,9,18 mg

Radicado: 20201236270

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Fecha: 10/12/2020  
Interesado: Exeltis S.A.S

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos, la inclusión al Listado de Medicamentos Vitales de la Ivermectina tabletas de 3, 6, 9 y 18 mg, para el tratamiento de SARS-Cov-2 en estadios tempranos de Covid-19

**CONCEPTO: Una vez revisada la información allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, SEM, precisa:**

- El interesado al aplicar al Decreto 481/2004, requiere aportar la evidencia mediante la cual se evaluó la eficacia, seguridad del uso del medicamento Ivermectina en seres humanos afectados por COVID-19 (inclusión en normas farmacológicas en las concentraciones e indicaciones solicitadas)
- En la revisión de los soportes a la luz del artículo 7 del Decreto 1148/2020 por el cual se establecen los requisitos sanitarios, que faciliten la fabricación e importación de productos y servicios para atender la pandemia por el COVID 19 y se dictan otras disposiciones, se encuentra que aportan informes de estudios y revisiones que recomiendan realizar estudios clínicos que permita verificar las conclusiones y deducciones inferidas de los hallazgos.

La Sala Especializada considera que el producto Ivermectina no cumple con los requisitos para ser incluido en el listado de medicamentos vitales no disponibles de acuerdo con los lineamientos de los Decretos 481/2004 y 1148/2020.

### 3.1.12.2 ACETATO DE MEDROXIPROGESTERONA 50 mg + CIPIONATO DE ESTRADIOL 10 mg/1mL Suspensión inyectable

Radicado 20201235246  
Fecha 09/12/2020  
Solicitante LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.S

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la exclusión del medicamento acetato de medroxiprogesterona 50 mg + cipionato de estradiol 10 mg/1mL suspensión inyectable del listado de medicamentos vitales no disponibles (LMVND).

**CONCEPTO: Revisada la información allegada por el interesado y la disponible en el Invima, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora precisa:**

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



1. El medicamento medroxiprogesterona 50 mg + cipionato de estradiol 10 mg/1mL suspensión inyectable se encuentra incluido en las normas farmacológicas 9.1.2.0.N10 de anticonceptivos hormonales y hace parte del plan de beneficios (Medicamentos esenciales)
2. En la monitorización de la disponibilidad del medicamento en el país, se ha identificado que se ha logrado mantener el abastecimiento, tanto con la fabricación como con la importación en calidad de medicamento vital no disponible, mientras se solucionan los factores que han afectado la importación en dos de los tres titulares de registros sanitarios.
3. En resumen, los tres titulares autorizados para comercializar este producto medicamento en el país no disponen aún de la capacidad de resolver las necesidades del país sin el mecanismo de la importación como medicamento vital no disponible.

Por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora concluye que no se ha solucionado la causa que originó la inclusión en el Listado de Medicamentos Vitales no disponibles y mantiene el medicamento en este listado (LMVND).

3.1.12.3 : <sup>177</sup> LUTECIO

Radicado 20201236945 / 20201238098  
Fecha 10/12/2020 - 11/12/2020  
Solicitante PHARMANUCLEAR S.A.S.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la exclusión del medicamento relacionado en la referencia, del listado de medicamentos vitales no disponibles (LMVND).

**CONCEPTO:** Una vez revisada la información allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, SEM, precisa:

- A la fecha se cuenta con dos registros sanitarios del radionúclido <sup>177</sup>Lutecio
- El medicamento <sup>177</sup>Lutecio requiere para su uso en pacientes, la disponibilidad del medicamento a radiomarcarse (información que no ha sido aportada).
- No se evidencia disponibilidad de Lutecio con registro sanitario en el mercado, según los hallazgos de la evaluación de los reportes obligatorios al Sistema de Información de Precios de Medicamentos (SISMED). Se requiere

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



que el interesado aporte la evidencia de la comercialización del Radionúclido y del transportador (ya sea por la importación de precursores químicos o por la disponibilidad de kits para la preparación Radiofarmacéutica con registro sanitario).

El retiro del cloruro de lutecio ( $^{177}\text{Lu}$ ) del LMVND, procederá cuando se hayan subsanado las causas de la inclusión.

**3.1.12.4. LAROTRECTINIB SULFATO CAPSULAS x 5 y 100 mg, SOLUCIÓN 20 mg/1mL.**

Radicado: 20201243722  
Fecha : 17/12/2020  
Interesado: Bayer A.G.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, la inclusión temporal del medicamento Larotrectinib Sulfato capsulas x 5 y 100 mg, Solución 20 mg/1mL en el Listado de Medicamento Vitales No Disponibles.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos ratifica lo conceptuado en acta 18/2020 SEM numeral 3.1.12.8 en el sentido de no recomendar la inclusión del medicamento de la referencia en el listado de medicamentos vitales no disponibles, ya que ha no han desvirtuado lo examinado por la Sala Especializada al no cumplir con la definición y los criterios establecidos

**3.1.13. Unificaciones**

**3.1.13.1. (XYLOCAINA) LIDOCAINA CLOROHIDRATO + EPINEFRINA BITARTRATO**

Radicado : 20191204717  
Fecha : 18/10/2019  
Interesado : Grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora

Solicitud: El Grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora establecer cuál es la información farmacológica (unificación) del producto.

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





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

### 3.3 CONSULTAS, DERECHOS DE PETICION, AUDIENCIAS Y VARIOS

#### 3.3.1. AUMENTO EN FECHA DE VIDA ÚTIL PRODUCTO

Radicado : 20203008367 / 20201148626

Fecha : 23/09/2020

Interesado : Dirección Técnica de Dispositivos Médicos y Otras Tecnologías

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar respecto a si es posible aumentar la fecha de vida útil de producto usado como tampón, basados en:

1. En el Decreto 677 de 1997, en el artículo 2, establece de manera literal: "EXCIPIENTE: Aplicable a los medicamentos y las preparaciones farmacéuticas a base de recursos naturales. Es aquel compuesto o mezcla de compuestos que, en las concentraciones presentes en una forma farmacéutica, no presenta actividad farmacológica significativa. El excipiente sirve para dar forma, tamaño y volumen a un producto y para comunicarle estabilidad biodisponibilidad, aceptabilidad y facilidad de administración de uno o más principios activos. En la medida en que los excipientes afectan la liberación del principio activo, ellos pueden afectar la actividad farmacológica del producto a través de cambios en su biodisponibilidad"
2. Se realizaron pruebas en laboratorio externo con la finalidad de verificar que las impurezas elementales que son lo más relevante para esta materia prima puesto que la utilidad que se aprecia de el mismo es un vehículo que permite captar impurezas elementales, llamado tapón en química.
3. El bicarbonato es usado como tampón. Tomado de la publicación establecida en la revista: <https://www.revistanefrologia.com/es-individualizacion-terapia-dialitica-tambien-el-articulo-X0211699598010329>
4. Al usarse como tampón indica que no es un principio activo que tenga una acción farmacológica.
5. El significado de tampón se establece de manera literal: "Un tampón, buffer, disolución amortiguadora o disolución reguladora es una mezcla en concentraciones relativamente elevadas de un ácido y su base conjugada, es decir, sales

Acta No. 05 de 2021 SEM

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



hidrolíticamente activas. Tienen la propiedad de mantener estable el pH de una disolución frente a la adición de cantidades relativamente pequeñas de ácidos o bases fuertes. Este hecho es de vital importancia en diversos contextos en donde es necesario mantener el pH en un umbral estrecho, por ejemplo, con un leve cambio en la concentración de hidrogeniones en la célula se puede producir un paro en la actividad de las enzimas". Tomado de la página: [https://es.wikipedia.org/wiki/Tamp%C3%B3n\\_qu%C3%ADmico#:~:text=Un%20tam p%C3%B3n%2C%20buffer%2C%20disoluci%C3%B3n%20amortiguadora,es%20decir%2C%20sales%20hidrol%C3%ADticamente%20activas.](https://es.wikipedia.org/wiki/Tamp%C3%B3n_qu%C3%ADmico#:~:text=Un%20tam p%C3%B3n%2C%20buffer%2C%20disoluci%C3%B3n%20amortiguadora,es%20decir%2C%20sales%20hidrol%C3%ADticamente%20activas.)

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe ajustarse a lo estipulado para registros de medicamentos de acuerdo al decreto 677 de 1995.

**3.3.2. : NIMESULIDE**

Radicado : 20201225733  
Fecha : 01/12/2020  
Interesado : CAJACOPI-Particular

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar acerca de: (...) *"la página de CajAcopi (<https://www.cajacopieps.com/nimesulide/>) que &quot;... Además la dirección Científica y Gerencia de Calidad y Dirección Técnica del grupo Farmacéutico, se permiten informar que el Instituto Nacional de Medicamentos y Alimentos (INVIMA), ha tomado la decisión de retirar el principio activo NIMESULIDE de Colombia ...&quot;, sin embargo los médicos lo siguen recetando y en las farmacias lo siguen vendiendo. Me podrían confirmar la validez de esta información, y darme una explicación acerca de su alcance o restricciones" (...)*

**CONCEPTO:** Una vez revisada la información allegada, la Sala Especializada de Medicamentos ratifica lo conceptuado en el numeral 3.3.1 del acta 23 de 2019 SEM: se deben suspender los registros sanitarios de los productos que contienen nimesulida como ingrediente farmacéutico activo. El proceso de retiro definitivo del mercado, se encuentra en curso.

**3.3.3. : OMEPRAZOL BASE A OMEPRAZOL MAGNÉSICO**

Radicado : 20201238879  
Fecha : 14/12/2020  
Interesado : LABORATORIOS BUSSIÉ S.A.

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar acerca de conocer el concepto del cambio de Omeprazol base a Omeprazol magnésico en las presentaciones orales de capsulas duras que contienen micro granules de omeprazol en las normas farmacológicas y saber si hay o no hay acta de INVIMA, donde se decidió esta modificación, esto debido a que desde el año 1999 el omeprazol venía siendo registrado en capsulas duras como omeprazol base y el producto actualmente en farmacopea USP vigente esta registrado como omeprazol base para capsulas de liberación retardada.

**CONCEPTO:** La Sala considera que omeprazol base es el responsable de la actividad farmacológica y en la composición cuali-cuantitativa de cada producto debe quedar expresado cuánto corresponde a la sal utilizada y su equivalencia en base y, por tanto, no hay diferencias farmacológicas entre sal y base, siempre y cuando sean debidamente expresadas como sal o como base.

**La solicitud de una nueva sal o tecnología diferente a las incluidas en la norma farmacológica debe surtir el trámite para inclusión en normas.**

#### 3.3.4. : REVISIÓN DE OFICIO DE PRODUCTOS DE LA LISTA JIFE

Radicado : 20201244876  
Fecha : 18/12/2020  
Interesado : CÁMARA DE LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA ANDI

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar acerca de confirmar las razones que motivan la decisión de la Sala especializada de medicamentos de la Comisión Revisora de llamar a revisión de oficio a:

- 1) “Los productos que contengan asociaciones a dosis fijas de analgésicos no opiodes con analgésicos opiodes que estén incluidos en la lista I de la JIFE con miras a examinar la pertinencia en el mercado”.
- 2) “Las asociaciones que contengan como principio activo oxicodona con analgésicos no narcóticos para reevaluar su balance beneficio riesgo, teniendo en cuenta la reclasificación de la oxicodona como analgésico narcótico potente, característica que no permite el uso de asociaciones para este tipo de medicamentos (lista I de la JIFE)
- 3) ¿En qué se basa o referencia la prohibición del uso de sustancias de la lista I de la JIFE con otros analgésicos no opiodes? ¿Exite alguna alerta internacional relacionada con este aspecto?

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**CONCEPTO:** La Sala considera que el concepto emitido en el Acta No. 25 de 2019 SEM, numeral 3.1.4.2 es suficientemente claro y es un llamado para que los interesados presenten evidencia que permita soportar la pertinencia en el mercado y las indicaciones de asociaciones a dosis fija que incluyan opiodes que se encuentran en la lista I de la Junta internacional de fiscalización de estupefacientes (JIFE). (Lista de estupefacientes sometidos a fiscalización internacional Anexo de los formularios A, B y C 58a edición, agosto de 2019) <https://www.incb.org/documents/NarcoticDrugs/Yellow List/58th Edition/Yellow List-SPA.pdf>.

La inclusión y reclasificación de algunas sustancias en la lista I de la JIFE implica que ellas tienen un mayor riesgo de abuso en el actual contexto de disponibilidad y uso de los medicamentos, tal es el caso entre ellas oxicodona e hidrocodona incluidas recientemente, motivo por el cual la Sala considera prudente re-evaluar la conveniencia de las asociaciones a dosis fija que incluyen estos principios activos.

Existe suficiente evidencia en relación con que los opioides prescritos son una importante puerta de entrada al abuso de sustancias ilícitas, lo cual es un problema de salud pública global, es amplia la literatura que habla de la crisis de adicción a opiodes.

Una guía de la JIFE expresa los propósitos de la clasificación en los siguientes términos: “Los tratados de fiscalización internacional de drogas se elaboraron en reconocimiento del hecho de que determinadas sustancias, aun siendo de gran beneficio para la humanidad, también podían causar perjuicios, como el síndrome de dependencia. En consecuencia, se estableció un régimen de fiscalización que asegurara la disponibilidad de sustancias sometidas a fiscalización para fines médicos y científicos y al mismo tiempo previniera su producción y tráfico ilícitos, así como su uso indebido. Un elemento esencial de ese régimen es un sistema en virtud del cual se pide a los gobiernos que prevean las cantidades de sustancias sometidas a fiscalización que necesitan para fines legítimos y que limiten la utilización de esas sustancias y su comercio a esas previsiones. Si se aplica correctamente, el sistema no debería impedir el acceso a cantidades suficientes de las sustancias sometidas a fiscalización, sino favorecerlo y prevenir el uso excesivo” (Guide on Estimating Requirements for Substances under International Control. Developed by the International Narcotics Control Board and the World Health Organization for use by Competent National Authorities. United Nation, 2012). (en negrilla subrayado por la Sala).

Para la Sala es claro que las asociaciones podrían justificarse en ciertos tratamientos crónicos, sin embargo, tienen el inconveniente que dificultan la individualización terapéutica, especialmente cuando contiene principios activos que pueden requerir

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



ajustes por variabilidad en la respuesta o por presentar fenómeno de tolerancia y abuso como ocurre con los opioides.

La Sala considera pertinente reevaluar permanentemente el balance beneficio riesgo en todos los medicamentos en todas las indicaciones a la luz del estado del arte en el contexto de las implicaciones y transformaciones sociales.

### 3.3.5. BRIVARACETAM

Radicado: 20181264114  
Interesado: Laboratorios Biopas S.A.

Solicitud: El interesado solicita la inclusión de Briviact (Brivaracetam) como producto e ingrediente activo de referencia de acuerdo a los criterios establecidos en la Resolución 1124 de 2016.

**CONCEPTO:** La Sala considera que teniendo en cuenta que el producto pertenece al grupo de antiepilépticos, considerado de alto riesgo y ser análogo estructural del levetiracetam, que se encuentra incluido en el listado, debe presentar estudios de bioequivalencia, ya sea in vivo o in vitro de acuerdo con su clasificación biofarmacéutica y demás criterios planteados en la norma, por tanto, debe incluirse en el listado.

### 3.3.6. TERIFLUNOMIDA

Radicado: :20191113393  
Interesado: : Sanofi- Aventis de Colombia S.A

Solicitud: El interesado solicita incluir el principio activo Teriflunomida en el listado para los cuales es exigible la presentación de estudios de Bioequivalencia de la Resolución 1124 de 2016.

**Concepto:** La Sala considera que teniendo en cuenta que el producto pertenece al grupo de inmunomoduladores, considerado de alto riesgo y ser análogo de la leflunomida, que se encuentra incluido en el listado, debe presentar estudios de bioequivalencia, ya sea in vivo o in vitro de acuerdo con su clasificación biofarmacéutica y demás criterios planteados en la norma, por tanto, debe incluirse en el listado.

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



### 3.3.7. CIPROTERONA

Radicado: 20201175808

Interesado: Abbott

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, se informe lo siguiente:

1. Sírvase informarme, cuál es el medicamento referente para la realización de estudios de bioequivalencia para la concentración de Ciproterona 2mg + Etinilestradiol 0,030mg.
2. Sírvase informarme, cuál es el medicamento referente para la realización de estudios de bioequivalencia para la concentración de Ciproterona 2mg + Etinilestradiol 0,020mg.

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

### 3.4 ACLARACIONES

#### 3.4.1. PIROFOSFATO DE SODIO DECAHIDRATADO

Radicado : 20201005898

Fecha CR : 02/10/2020

Interesado : Grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora

Solicitud: El grupo de apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido mediante Acta No. 06 de 2020 numeral 3.1.12.7 en el que la Sala Especializada de Medicamentos indica que el principio activo Pirofosfato de Sodio Decahidrato 60mg se encuentra incluido en la Norma Farmacológica 1.2.0.0.N20 pero en dicho norma figura pirofosfato sódico (dodecahidratado) 0.67mg polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable.

**Concepto:** La sala aclara el concepto emitido en el Acta 06 de 2020 numeral 3.1.12.7 en el sentido que el pirofosfato de sodio decahidratado incluido en normas es el que contiene 20,12 mg.

#### 3.4.2. VITAMINA C

Radicado : 20201189486

Fecha : 15/10/2020

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Interesado : P&G

**Solicitud:** El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido mediante Acta No. 37 de 2018, numeral 3.1.13.2, el cual corresponde a la unificación farmacológica de VITAMINA C y que aplica para las concentraciones de 500 mg y 1000 mg en tabletas masticables y efervescentes, respectivamente. Para ello solicitamos respetuosamente tener en cuenta la presentación hecha por el Dr. Jaime Bonilla en Audiencia presentada el día 09 de Octubre de 2020 a las 8:00 am.

**Concepto:** La Sala ratifica el concepto emitido en el numeral 3.3.6. del Acta 24 de la SEM 2020.

Adicionalmente, si bien la Sala conoce de estudios desarrollados para explorar la utilidad de la vitamina C en diversas indicaciones diferentes a su deficiencia, a la fecha la información es insuficiente para demostrar eficacia en cualquiera de ellas. La Sala no desconoce el papel fisiológico de la vitamina C y su baja toxicidad, pero considera que esto no justifica *per se* su uso en indicaciones que no tengan evidencia científica contundente.

### 3.4.3. NAPROXENO + CAFEÍNA

Radicado : 20191130269  
Fecha CR : 02/10/2020  
Interesado : Grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora

**Solicitud:** El grupo de apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclarar el nombre del principio activo si es Naproxeno o Naproxeno sódico conceptuados en el Acta No. 10 de 2020 numerales 3.1.13.1 y 3.3.2.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto por cuanto requiere de mayor estudio.

### 3.4.4. SALOFALK 500 MG COMPRIMIDOS GASTRO RESISTENTES

Expediente : 207357  
Radicado : 20201210539  
Fecha : 11/11/2020  
Interesado : Biotoscana Farma S.A

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido mediante Acta No. 18 de 2020 numeral 3.1.9.14, en el sentido de aclarar la posología del producto de la referencia.

FIGURA EN EL ACTA No. 18 del 2019 NUMERAL 3.1.9.14.	DEBE FIGURAR								
<p><b>NUEVA DOSIFICACIÓN</b> <i>Adultos y personas de la tercera edad</i> Se recomiendan las siguientes dosis diarias dependiendo de las necesidades clínicas específicas de cada caso.</p> <p><i>Niños</i> Sólo existe documentación limitada sobre el efecto en niños (6-18 años de edad).</p> <p><i>Niños de 6 o más años de edad</i> Enfermedad activa: la dosis se debe determinar individualmente, iniciando con 30-50 mg/kg/día en dosis divididas. Dosis máxima: 75mg/kg/día. La dosis</p>	<p><b>NUEVA DOSIFICACIÓN</b> <i>Adultos y personas de la tercera edad</i> Se recomiendan las siguientes dosis diarias dependiendo de las necesidades clínicas específicas de cada caso.</p> <table border="1"> <tr> <td></td> <td><b>Colitis ulcerosa</b></td> </tr> <tr> <td></td> <td><i>Episodio agudo</i></td> </tr> <tr> <td>Mesalazina (principio activo)</td> <td>1.5g – 3.0g</td> </tr> <tr> <td>Salofalk® 500mg comprimidos</td> <td>3 X 1 a 3 X 2</td> </tr> </table> <p><i>Niños</i> Sólo existe documentación limitada sobre el efecto en niños (6-18 años de edad).</p> <p><i>Niños de 6 o más años de edad</i> Enfermedad activa: La dosis se debe determinar individualmente, iniciando con 30-50 mg/kg/día en dosis divididas. Dosis máxima: 75 mg/kg/día. La dosis</p>		<b>Colitis ulcerosa</b>		<i>Episodio agudo</i>	Mesalazina (principio activo)	1.5g – 3.0g	Salofalk® 500mg comprimidos	3 X 1 a 3 X 2
	<b>Colitis ulcerosa</b>								
	<i>Episodio agudo</i>								
Mesalazina (principio activo)	1.5g – 3.0g								
Salofalk® 500mg comprimidos	3 X 1 a 3 X 2								
<p>total no debe superar la dosis máxima para adultos. Por lo general, se recomienda administrar la mitad de la dosis de un adulto a niños con un peso hasta 40 kg; y la dosis normal de un adulto a niños con un peso superior a 40 kg.</p> <p><i>Método de administración</i> Salofalk® 500 mg comprimidos debe tomarse en la mañana, al mediodía y en la noche, 1 hora antes de las comidas. Los comprimidos deben ser ingeridos enteros, sin masticar y con abundante líquido. El tratamiento con Salofalk® 500 mg comprimidos se debe administrar regular y consistentemente, para lograr el efecto terapéutico deseado. La duración del tratamiento es determinada por el médico.</p>	<p>total no debe superar la dosis máxima para adultos. Por lo general, se recomienda administrar la mitad de la dosis de un adulto a niños con un peso hasta 40 kg; y la dosis normal de un adulto a niños con un peso superior a 40 kg.</p> <p><i>Método de administración</i> Salofalk® 500 mg comprimidos debe tomarse en la mañana, al mediodía y en la noche, 1 hora antes de las comidas. Los comprimidos deben ser ingeridos enteros, sin masticar y con abundante líquido. El tratamiento con Salofalk® 500 mg comprimidos se debe administrar regular y consistentemente, para lograr el efecto terapéutico deseado. La duración del tratamiento es determinada por el médico.</p>								

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





mediante Acta No. 18 de 2020 numeral 3.1.9.14., en el sentido de indicar que la dosificación es como se menciona a continuación y no como en el acta mencionada

### NUEVA DOSIFICACIÓN

#### *Adultos y personas de la tercera edad*

Se recomiendan las siguientes dosis diarias dependiendo de las necesidades clínicas específicas de cada caso

		Colitis ulcerosa
		<i>Episodio agudo</i>
Mesalazina (principio activo)		1.5g – 3.0g
Salofalk®	500mg	3 X 1 a 3 X 2
comprimidos		

#### *Niños*

Sólo existe documentación limitada sobre el efecto en niños (6-18 años de edad).

#### *Niños de 6 o más años de edad*

Enfermedad activa: la dosis se debe determinar individualmente, iniciando con 30–50 mg/kg/día en dosis divididas. Dosis máxima: 75 mg/kg/día. La dosis total no debe superar la dosis máxima para adultos.

Por lo general, se recomienda administrar la mitad de la dosis de un adulto a niños con un peso hasta 40 kg; y la dosis normal de un adulto a niños con un peso superior a 40 kg.

#### *Método de administración*

Salofalk® 500 mg comprimidos debe tomarse en la mañana, al mediodía y en la noche, 1 hora antes de las comidas. Los comprimidos deben ser ingeridas enteras, sin masticar y con abundante líquido.

El tratamiento con Salofalk® 500 mg comprimidos se debe administrar regular y consistentemente, para lograr el efecto terapéutico deseado.

La duración del tratamiento es determinada por el médico.

### 3.4.5. DUORINOX

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Radicado : 20201209707  
Fecha : 10/11/2020  
Interesado : Laboratorios Synthesis S.A.S.

**Solicitud:** El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido mediante Acta No. 05 de 2014 numeral 3.1.6.2 en el sentido de rectificar la descripción de la concentración de los principios activos Azelastina Hidrocloruro + Fluticasona Propionato de la norma farmacológica 11.1.4.0.N10, así:

**Concepto:** Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido mediante Acta No. 05 de 2014 numeral 3.1.6.2., en el sentido de corregir la descripción de la concentración de los principios activos así:

**Composición:** Cada atomización contiene 137µg de clorhidrato de azelastina y 50 µg de fluticasona propionato / aplicación.

#### 3.4.6. TRIMBOW

Expediente : 20151220  
Radicado : 20181189145 / 20191052848 / 20201133963  
Fecha : 03/08/2020  
Interesado : Amarey Nova Medical S.A.

Composición: Cada frasco contiene 100 mcg de Beclometasona dipropionato anhidra + 6 mcg de Fumarato de Formoterol dihidratado + 12.5 mcg de Bromuro de Glicopirronio

Forma farmacéutica: Solución para inhalación

**Solicitud:** El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, aclarar el concepto emitido en el Acta No. 19 de 2019 numeral 3.1.4.1 SEM, respecto a la composición del producto.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido mediante Acta No. 19 de 2019 numeral 3.1.4.1 SEM, en el sentido de indicar que la composición del producto es como aparece a continuación y no como en el acta mencionada:

**Composición:**

**Cada frasco contiene:**

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**Dosis Medida:**

**100 mcg de Beclometasona dipropionato anhidra + 6 mcg de Fumarato de Formoterol dihidratado + 12.5 mcg de Bromuro de Glicopirronio**

**Equivalente a una dosis liberada de:**

**87 mcg de Dipropionato de beclometasona + 5 mcg de Fumarato de formoterol dihidratado + 9 mcg de Glicopirronio**

**3.4.7. PENTASA ® 500mg  
PENTASA ® 1g  
PENTASA ® 2g**

Expediente 19979281 / 19982968 / 20028520  
Radicado 2017118559 / 20191140198  
Interesado Laboratorios Biopas S.A  
Titular Ferring International Center S.A

Composición: Cada Tableta de liberación prolongada contiene 500mg de Mesalazina  
Cada sachet de 1g contiene 1g de Mesalazina  
Cada sachet de 2g contiene 2g de Mesalazina

Forma Farmacéutica: Tabletas de liberación prolongada  
Gránulos de liberación prolongada

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la corrección del concepto emitido en el Acta No. 35 de 2018 numeral 3.1.7.2 en el sentido de incluir la aprobación de los estudios In vivo-In vitro para los productos de liberación modificada de MESALAZINA: PENTASA ® 500mg Tabletas de liberación prolongada, PENTASA ® 1g Gránulos de liberación prolongada y PENTASA ® 2g Gránulos de liberación prolongada.

**CONCEPTO:** La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta No. 35 de 2018 numeral 3.1.7.2 en el sentido de señalar que los productos PENTASA ® 500mg Tabletas de liberación prolongada, PENTASA ® 1g Gránulos de liberación prolongada, PENTASA ® 2g Gránulos de liberación prolongada de **FERRING INTERNATIONAL CENTER S.A** cuyo principio activo es Mesalazina son considerado de referencia, se recomienda continuar con el trámite de registro sanitario.

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**3.4.8. KAPTIN® 300**

Expediente: 19915484  
Radicado: 20191158969  
Fecha: 13/10/2020  
Interesado: LABORATORIOS LEGRAND S.A  
Fabricante: LABORATORIOS LEGRAND S.A

Composición: Cada cápsula contiene Gabapentina 300 mg

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Solicitud: El Grupo de Apoyo de la Sala Especializada de la comisión revisora solicita aclaración del concepto del acta 2 de 2020 numeral 3.1.7.33 en cuanto a la bioexención por el Sistema de clasificación biofarmacéutica:

**CONCEPTO:** La sala especializada de Medicamentos de la comisión revisora aclara el concepto del acta 2 de 2020 numeral 3.1.7.33 en el sentido de precisar que, para una bioexención basada en el sistema de clasificación Biofarmacéutica, se requiere allegar en el trámite los datos de la prueba de solubilidad del producto de estudio (producto test), en los términos establecidos en el numeral 10.1.1.1 del anexo técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016.

Siendo las 16:00 del día 26 de marzo de 2021, se da por terminada la sesión.

Se firma por los que en ella intervinieron:

---

**JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ**  
Miembro SEM

---

**JORGE OLARTE CARO**  
Miembro SEM

---

**MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO**  
Miembro SEM

---

**MARIO FRANCISCO GUERRERO**  
Miembro SEM

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud  
es de todos

Minsalud

---

**JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ**  
Miembro SEM

---

**NAYIVE RODRÍGUEZ RODRÍGUEZ**  
Profesional universitario GASECR

---

**GUILLERMO JOSÉ PÉREZ BLANCO**  
Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos  
Presidente SEM

Acta No. 05 de 2021 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima  
**Oficina Principal:** Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá  
**Administrativo:** Cra 10 N° 64 - 60  
(1) 2948700  
[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)

