

**COMISIÓN REVISORA**  
**SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS**  
**ACTA No. 03 DE 2018 SEGUNDA PARTE**  
**SESIÓN ORDINARIA**  
**1 Y 2 DE FEBRERO DE 2018**

1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM
2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR
3. TEMAS A TRATAR
  - 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

**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:

Jorge Eliecer Olarte Caro  
Jesualdo Fuentes González  
Manuel José Martínez Orozco  
Mario Francisco Guerrero Pabón  
Jose Gilberto Orozco Díaz  
Francisco Javier Sierra Esteban

Secretaria de la Sala Especializada de Medicamentos

Gicel Karina López González

## 2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR

No aplica

## 3. TEMAS A TRATAR

### 3.1.5. EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA DE NUEVA FORMA FARMACÉUTICA

#### 3.1.5.1. LEVETIRACETAM JUSTE 1000 mg GRANULADO RECUBIERTO EN SOBRE

Expediente : 20108651  
Radicado : 2016055355 / 2016163512 / 2017085734  
Fecha : 17/05/2017  
Interesado : Juste S.A.Q.F  
Fabricante : Desitin arzneimittel GMBH

Composición: Cada sobre contiene 250 mg, 500 mg, 750 mg, 1000 mg de levetiracetam

Forma farmacéutica: Granulado recubierto en sobre

Indicaciones: Levetiracetam Juste está indicado como monoterapia en el tratamiento de las crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en adultos y adolescentes mayores de 16 años con un nuevo diagnóstico de epilepsia.

Levetiracetam Juste está indicado como terapia concomitante:

- En el tratamiento de las crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en adultos, adolescentes, niños y lactantes desde 1 mes de edad con epilepsia.
- En el tratamiento de las crisis mioclónicas en adultos y adolescentes mayores de 12 años con Epilepsia Mioclónica Juvenil.
- En el tratamiento de las crisis tónico-clónicas generalizadas primarias en adultos y adolescentes mayores de 12 años con Epilepsia Generalizada Idiopática.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo, a otros derivados de la pirrolidona o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6 de la ficha técnica.

#### Precauciones y Advertencias:

##### Insuficiencia renal:

La administración de levetiracetam a pacientes con insuficiencia renal puede requerir el ajuste de la dosis. En pacientes con insuficiencia hepática grave se recomienda valorar la función renal antes de la selección de la dosis.

##### Suicidio:

Se han notificado casos de suicidio, intento de suicidio y pensamientos y comportamientos suicidas en pacientes tratados con fármacos antiepilépticos (incluyendo levetiracetam). Un metanálisis de ensayos controlados con placebo, aleatorizados, con medicamentos antiepilépticos ha mostrado un pequeño aumento del riesgo de pensamientos y comportamientos suicidas. Se desconoce el mecanismo de este riesgo.

Por tanto, los pacientes deben ser monitorizados para detectar signos de depresión y/o pensamientos y comportamientos suicidas y debe considerarse el tratamiento adecuado. Se debe aconsejar a los pacientes (y a sus cuidadores) que consulten con su médico si aparecen signos de depresión y/o pensamientos suicidas.

##### Población pediátrica:

La formulación en granulado recubierto no está adaptada para su administración en lactantes y en niños menores de 6 años.

Los datos disponibles en niños no sugieren ningún efecto en el crecimiento ni en la pubertad. No obstante, siguen sin conocerse los efectos a largo plazo sobre el aprendizaje, inteligencia, crecimiento, función endocrina, pubertad y fertilidad en niños.

##### Reacciones adversas:

#### Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes fueron nasofaringitis, somnolencia, cefalea, fatiga y mareo. El perfil de reacciones adversas que se muestra más abajo se basa en el análisis del conjunto de los ensayos clínicos controlados con placebo en todas las indicaciones estudiadas, con un total de 3.416 pacientes tratados con levetiracetam. Estos datos se complementan con el uso de levetiracetam en los correspondientes ensayos de extensión abierta, así como con la experiencia post-comercialización. El perfil de seguridad de levetiracetam es, en general, similar en todos los grupos de edad (adultos y pacientes pediátricos) y en todas las indicaciones aprobadas en epilepsia.

### Lista tabulada de reacciones adversas

A continuación se incluye una tabla de las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos (en adultos, adolescentes, niños y lactantes > 1 mes) y en la experiencia post-comercialización de acuerdo al sistema de clasificación de órganos y por frecuencia. Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad y su frecuencia se define de la siguiente manera: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ) y muy raras ( $< 1/10.000$ ).

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Frecuencia			
	Muy frecuente	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
<u>Infecciones e infestaciones</u>	Nasofaringitis	---	---	Infección
<u>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</u>	---	---	Trombocitopenia, leucopenia	Pancitopenia, neutropenia, agranulocitosis
<u>Trastornos del sistema inmunológico</u>	---	---	---	Reacción de hipersensibilidad al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS),

				hipersensibilidad (incluyendo angioedema y anafilaxis)
<u>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</u>	---	Anorexia	Pérdida de peso, aumento de peso	Hiponatremia
<u>Trastornos psiquiátricos</u>	---	Depresión, hostilidad/agresividad, ansiedad, insomnio, nerviosismo/irritabilidad	Intento de suicidio), ideación suicida, alteraciones psicóticas), comportamiento anormal, alucinaciones, cólera, estado confusional, ataque de pánico, inestabilidad emocional/cambios de humor, agitación.	Suicidio completado, trastornos de la personalidad, pensamiento anormal.
<u>Trastornos del sistema nervioso</u>	Somnolencia, cefalea	Convulsión, trastorno del equilibrio, mareo, letargo, temblor	Amnesia, deterioro de la memoria, coordinación anormal/ataxia, parestesia), alteración de la atención	Coreoatetosis, discinesia, hipercinesia
<u>Trastornos oculares</u>	---	---	Diplopía, visión borrosa	---
<u>Trastornos del oído y del laberinto</u>	---	Vértigo	---	---
<u>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</u>	---	Tos	---	---
<u>Trastornos gastrointestinales</u>	---	Dolor abdominal, diarrea, dispepsia, vómitos,	---	Pancreatitis

		náuseas		
<u>Trastornos hepatobiliares</u>	---	---	Pruebas anormales de la función hepática	Fallo hepático, hepatitis
<u>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</u>	---	Rash	Alopecia), eczema, prurito	Necrosis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme
<u>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</u>	---	---	Debilidad muscular, mialgia	---
<u>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</u>	---	Astenia/fatiga	---	---
<u>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</u>	---	---	Lesión	---

Descripción de algunas reacciones adversas seleccionadas:

El riesgo de anorexia es mayor cuando levetiracetam se administra junto con topiramato. En varios casos de alopecia, se observó una recuperación al suspender el tratamiento con levetiracetam.

En algunos de los casos de pancitopenia se identificó supresión de la médula ósea.

Población pediátrica:

En pacientes de 1 mes a menos de 4 años de edad, un total de 190 pacientes han sido tratados con levetiracetam en los ensayos de extensión abierta y controlados con placebo. Sesenta de estos pacientes fueron tratados con levetiracetam en los ensayos controlados con placebo. En pacientes de 4-16 años de edad, un total de 645 pacientes han sido tratados con levetiracetam en los ensayos controlados con

placebo y de extensión abierta. 233 de estos pacientes fueron tratados con levetiracetam en los ensayos controlados con placebo. En ambos rangos de edad pediátricos, estos datos se complementan con la experiencia post-comercialización del uso de levetiracetam.

Además, 101 lactantes menores de 12 años han sido expuestos en un estudio de seguridad post-autorización. No se identificó ningún problema de seguridad nuevo con levetiracetam para lactantes menores de 12 meses de edad con epilepsia.

El perfil de reacciones adversas de levetiracetam es, en general, similar en todos los grupos de edad y en todas las indicaciones aprobadas en epilepsia. Los resultados de seguridad en los ensayos clínicos controlados con placebo en pacientes pediátricos coincidieron con el perfil de seguridad de levetiracetam en adultos excepto por las reacciones adversas psiquiátricas y de comportamiento, las cuales fueron más frecuentes en niños que en adultos. En niños y adolescentes de 4 a 16 años de edad, vómitos (muy frecuente, 11,2%), agitación (frecuente, 3,4 %), cambios de humor (frecuente, 2,1%), inestabilidad emocional (frecuente, 1,7%), agresividad (frecuente, 8,2%), comportamiento anormal (frecuente, 5,6%) y letargo (frecuente, 3,9%) fueron notificados más frecuentemente que en otros rangos de edad o que en el perfil de seguridad global. En lactantes y niños de 1 mes a menos de 4 años de edad, irritabilidad (muy frecuente, 11,7%) y coordinación anormal (frecuente, 3,3%) fueron notificados más frecuentemente que en otros grupos de edad o que en el perfil de seguridad global.

Un estudio de seguridad pediátrica doble ciego controlado con placebo con diseño de no inferioridad ha evaluado los efectos cognitivos y europsicológicos de levetiracetam en niños de 4 a 16 años de edad con crisis de inicio parcial. Se concluyó que levetiracetam no era diferente (no era inferior) a placebo con respecto al cambio en la puntuación de base en la escala “Leiter-R Attention and Memory, Memory Screen Composite” en la población por protocolo. Los resultados relacionados con la función emocional y el comportamiento, medidos de forma estandarizada y sistemática usando un instrumento validado (cuestionario CBCL de Achenbach), indicaron un empeoramiento del comportamiento agresivo en los pacientes tratados con levetiracetam.

Sin embargo los sujetos que tomaron levetiracetam en el ensayo de seguimiento a largo plazo abierto no experimentaron un empeoramiento, en promedio, en su

comportamiento y función emocional; en concreto, las medidas del comportamiento agresivo no empeoraron con respecto al inicio.

Interacciones:

Medicamentos antiepilépticos:

Los datos de los estudios clínicos, realizados en adultos antes de la comercialización, indican que levetiracetam no influye en las concentraciones séricas de los medicamentos antiepilépticos conocidos (fenitoína, carbamazepina, ácido valproico, fenobarbital, lamotrigina, gabapentina y primidona) y que estos medicamentos antiepilépticos no influyen en la farmacocinética de levetiracetam.

Como en adultos, no hay una evidencia clara de interacciones farmacológicas clínicamente significativas en pacientes pediátricos que hayan tomado hasta 60 mg/kg/día de levetiracetam. Una evaluación retrospectiva de las interacciones farmacocinéticas en niños y adolescentes con epilepsia (de 4 a 17 años) confirmó que la terapia coadyuvante con levetiracetam administrado por vía oral, no tuvo influencia en las concentraciones séricas en estado de equilibrio de carbamazepina y valproato administrados concomitantemente. Sin embargo los datos sugieren un 20% de incremento del aclaramiento de levetiracetam en niños que toman medicamentos antiepilépticos que sean inductores enzimáticos. No es necesario ajuste de dosis.

Probenecid:

Se ha comprobado que probenecid (500 mg cuatro veces al día), un agente bloqueante de la secreción tubular renal, inhibe el aclaramiento renal del metabolito primario pero no el de levetiracetam. De cualquier modo, los niveles de este metabolito se mantienen bajos.

Metotrexato:

Se ha notificado que la administración concomitante de levetiracetam y metotrexato disminuye el aclaramiento de metotrexato, lo que conduce a un aumento/prolongación de la concentración plasmática de metotrexato a niveles potencialmente tóxicos. Se deben vigilar cuidadosamente los niveles plasmáticos de metotrexato y levetiracetam en pacientes tratados de forma concomitante con estos dos medicamentos.

Anticonceptivos orales y otras interacciones farmacocinéticas:



Dosis diarias de 1.000 mg de levetiracetam no influenciaron la farmacocinética de los anticonceptivos orales (etinilestradiol y levonorgestrel); no se modificaron los parámetros endocrinos (hormona luteinizante y progesterona). Dosis diarias de 2.000 mg de levetiracetam no influenciaron la farmacocinética de digoxina y de warfarina; no se modificó el tiempo de protrombina. La coadministración con digoxina, anticonceptivos orales y warfarina no tuvo influencia sobre la farmacocinética del levetiracetam.

#### Laxantes:

Al administrar de forma concomitante el laxante osmótico macrogol con levetiracetam por vía oral, se han notificado casos aislados de disminución de la eficacia de levetiracetam. Por ello, no se debe tomar macrogol por vía oral al menos durante una hora antes o una hora después de tomar levetiracetam.

#### Alimentos y alcohol:

El grado de absorción del levetiracetam no se alteró por los alimentos, aunque la velocidad de absorción se redujo ligeramente.

No se dispone de datos sobre la interacción del levetiracetam con alcohol.

#### Dosificación y Grupo Etario:

##### Posología:

Monoterapia en adultos y adolescentes mayores de 16 años

La dosis inicial recomendada es de 250 mg dos veces al día, la cual debe aumentarse hasta la dosis terapéutica inicial de 500 mg dos veces al día tras dos semanas de tratamiento. La dosis puede aumentarse en función de la respuesta clínica con 250 mg dos veces al día cada 2 semanas. La dosis máxima es de 1.500 mg dos veces al día.

Terapia concomitante en adultos ( $\geq 18$  años) y adolescentes (de 12 a 17 años) con un peso de 50 kg o superior

La dosis terapéutica inicial es de 500 mg dos veces al día. Esta dosis se puede instaurar desde el primer día de tratamiento. Dependiendo de la respuesta clínica y de la tolerabilidad, la dosis diaria se puede incrementar hasta 1.500 mg dos veces al día. La modificación de la dosis se puede realizar con aumentos o reducciones de 500 mg dos veces al día cada dos a cuatro semanas.

Poblaciones especiales:

Pacientes de edad avanzada (65 años y mayores)

Se recomienda ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada con función renal comprometida.

Supresión del tratamiento:

Si se ha de suspender la medicación con levetiracetam se recomienda retirarlo de forma gradual (p. ej., en adultos y adolescentes que pesen más de 50 kg: reducciones de 500 mg dos veces al día cada dos a cuatro semanas; en lactantes mayores de 6 meses, niños y adolescentes que pesen menos de 50 kg: las reducciones de dosis no deben exceder de los 10 mg/kg dos veces al día, cada dos semanas; en lactantes menores de 6 meses: las reducciones de dosis no deben exceder de los 7 mg/kg dos veces al día cada dos semanas).

Insuficiencia renal:

La dosis diaria se debe individualizar de acuerdo con la función renal.

Para pacientes adultos, referirse a la siguiente tabla y ajustar la dosis según se indica. Para utilizar esta tabla de dosificación se necesita una estimación del aclaramiento de creatinina (CLcr), en ml/min, del paciente. El CLcr, en ml/min, se puede estimar a partir de la determinación de la creatinina sérica (mg/dl) para adultos y adolescentes que pesen 50 kg o más utilizando la fórmula siguiente:

$$[140 - \text{edad(años)}] \times \text{peso (kg)}$$

$$\text{CLcr (ml/min)} = \text{-----} \times 0,85 \text{ para mujeres}$$

$$72 \times \text{creatinina sérica (mg/dl)}$$

Entonces se ajusta el CLcr para el área de la superficie corporal (ASC) como sigue:

$$\text{CLcr (ml/min)}$$

$$\text{CLcr (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = \text{-----} \times 1,73$$

$$\text{ASC del sujeto (m}^2\text{)}$$

Tabla 1: Ajuste de la dosificación en pacientes adultos y adolescentes con un peso superior a 50kg con insuficiencia renal

Grupo	Aclaramiento de creatinina (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Dosis y frecuencia
Normal	> 80	500 a 1.500 mg dos veces al día
Leve	50-79	500 a 1.000 mg dos veces al día
Moderada	30-49	250 a 750 mg dos veces al día
Grave	< 30	250 a 500 mg dos veces al día
Pacientes con enfermedad renal terminal bajo diálisis <sup>(1)</sup>	---	500 a 1.000 mg una vez al día <sup>(2)</sup>

<sup>(1)</sup> Se recomienda una dosis de carga de 750 mg en el primer día de tratamiento con levetiracetam.

<sup>(2)</sup> Después de la diálisis se recomienda una dosis suplementaria de 250 a 500 mg.

En niños con insuficiencia renal, la dosis de levetiracetam debe ser ajustada en base a la función renal, puesto que el aclaramiento de levetiracetam está relacionado con la función renal. Esta recomendación se basa en un estudio en pacientes adultos con insuficiencia renal.

El CLcr en ml/min/1,73 m<sup>2</sup> se puede estimar a partir de la determinación de la creatinina sérica (mg/dl) para adolescentes jóvenes, niños y lactantes utilizando la siguiente fórmula (fórmula Schwartz):

$$CLcr \text{ (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = \frac{\text{Altura (cm)} \times k_s}{\text{Creatinina sérica (mg/dl)}}$$

ks= 0,45 en recién nacidos a término hasta 1 año de edad; ks= 0,55 en niños menores de 13 años y en adolescentes femeninas; ks= 0,7 en adolescentes varones

Tabla 2: Ajuste de la dosificación en lactantes, niños y adolescentes con un peso inferior a 50 kg con insuficiencia renal

Grupo	Aclaramiento de creatinina (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Dosis y frecuencia <sup>(1)</sup>	
		Lactantes de 1 a menos de 6 meses de edad	Lactantes de 6 a 23 meses de edad, niños y adolescentes que pesen menos de 50 kg
Normal	> 80	7 a 21 mg/Kg (0,07 a 0,21 ml/kg) dos veces al día	10 a 30 mg/kg (0,10 a 0,30 ml/kg) dos veces al día
Leve	50-79	7 a 14 mg/kg (0,07 a 0,14 ml/kg) dos veces al día	10 a 20 mg/kg (0,10 a 0,20 ml/kg) dos veces al día
Moderada	30-49	3,5 a 10,5 mg/kg ( 0,035 a 0,105 ml/kg) dos veces al día	5 a 15 mg/kg (0,05 a 0,15 ml/kg) dos veces al día
Grave	< 30	3,5 a 7 mg/kg (0,035 a 0,07 ml/kg) dos veces al día	5 a 10 mg/kg (0,05 a 0,10 ml/kg) dos veces al día
Pacientes con enfermedad renal terminal bajo diálisis	---	7 a 14 mg/kg (0,07 a 0,14 ml/kg) una vez al día <sup>(2) (4)</sup>	10 a 20 mg/kg (0,10 a 0,20 ml/kg) una vez al día <sup>(3) (5)</sup>

- (1) Levetiracetam solución oral se debe utilizar para administrar dosis por debajo de 250mg, para administrar dosis que no sean múltiplo de 250mg cuando la recomendación de la dosis no se alcanza tomando varios sobres
- (2) Se recomienda una dosis de carga de 10,5 mg/kg (0,105 ml/kg) en el primer día de tratamiento con levetiracetam.
- (3) Se recomienda una dosis de carga de 15 mg/kg (0,15 ml/kg) en el primer día de tratamiento con levetiracetam
- (4) Después de la diálisis se recomienda una dosis suplementaria de 3,5 a 7 mg/kg (0,035 a 0,07 ml/kg).
- (5) Después de la diálisis se recomienda una dosis suplementaria de 5 a 10mg/kg (0,05 a 0,10 ml/kg).

#### Insuficiencia hepática:

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. En pacientes con insuficiencia hepática grave, el aclaramiento de creatinina puede subestimar el grado de insuficiencia renal. Por lo tanto, se recomienda una reducción del 50 % de la dosis de mantenimiento diario cuando el aclaramiento de creatinina es  $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ .

#### Población pediátrica:

El médico debe prescribir la forma farmacéutica, presentación y concentración más apropiada de acuerdo con el peso y la dosis.

La formulación en granulado recubierto no está adaptada para su administración en lactantes y niños menores de 6 años. Levetiracetam solución oral es la formulación más adecuada para su administración en esta población. Además, las concentraciones de granulados recubiertos en sobres no son apropiadas para el tratamiento inicial en niños que pesen menos de 25 kg o para la administración de dosis por debajo de 250 mg. En estos casos se debe utilizar Levetiracetam solución oral.

#### Monoterapia:

No se ha establecido la seguridad y eficacia de levetiracetam como monoterapia en niños y adolescentes menores de 16 años.

No hay datos disponibles.

Terapia concomitante en lactantes de 6 a 23 meses, niños (de 2 a 11 años) y adolescentes (de 12 a 17 años) con un peso inferior a 50 kg

Levetiracetam solución oral es la formulación más adecuada para su administración en lactantes y niños menores de 6 años.

En niños a partir de 6 años de edad se debe utilizar levetiracetam en solución oral para administrar dosis por debajo de 250mg, para administrar dosis que no sean múltiplo de 250mg cuando la recomendación de la dosis no se alcanza tomando varios sobres.

Se debe utilizar la dosis menor eficaz.

La dosis en niños con un peso de 50 kg o superior es la misma que en adultos.

Terapia concomitante en lactantes desde 1 mes a menos de 6 meses de edad:

La solución oral es la formulación que debe usarse en lactantes.

Forma de administración:

Los gránulos recubiertos se administran por vía oral, tragados con una cantidad suficiente de líquido y pueden administrarse con o sin alimentos. La dosis diaria se divide en dosis iguales repartidas en dos tomas al día.

Los gránulos recubiertos pueden también suspenderse en al menos 10 ml de agua, agitando un mínimo de 2 minutos y ser administrados por alimentación a través de sonda, que debe aclararse dos veces con 10 ml de agua inmediatamente después de la administración. Si se utiliza este método de administración, la suspensión debe prepararse justo antes de su administración.

Cada sobre es para una sola dosis.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

El interesado presenta ante la Sala Especializada de Medicamentos y productos biológicos respuesta al Auto No. 2017004864 emitido de acuerdo al concepto del Acta No. 03 de 2017, numeral 3.1.5.1., con el fin de continuar con la aprobación de

la evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica para el producto de la referencia.

Adicionalmente el interesado presenta alcance mediante radicado No. 2016163512 y 2017085734.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al concepto emitido mediante Acta No. 03 de 2017, numeral 3.1.5.1., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el estudio de bioequivalencia para el producto Levetiracetam minicomprimidos de 1000 mg fabricados por Desitin Arzneimittel GMBH frente al producto de referencia Keppra de 1000 mg tabletas fabricado por UBC Pharma y se recomienda negar los perfiles de disolución para las concentraciones de 250 mg, 500 mg, 750 mg teniendo en cuenta que no allegan los datos primarios del ensayo de disolución ni el proceso de producción que permita evidenciar que la fabricación es la misma y que solo se diferencia en el envase de los microgránulos.

Por tanto, la Sala recomienda aprobar la evaluación farmacológica para la concentración de 1000 mg con la siguiente información:

**Composición:** Cada sobre contiene 1000 mg de levetiracetam

**Forma farmacéutica:** Granulado recubierto en sobre

**Indicaciones:** Levetiracetam Juste está indicado como monoterapia en el tratamiento de las crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en adultos y adolescentes mayores de 16 años con un nuevo diagnóstico de epilepsia.

**Levetiracetam Juste está indicado como terapia concomitante:**

- En el tratamiento de las crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en adultos, adolescentes, niños y lactantes desde 1 mes de edad con epilepsia.
- En el tratamiento de las crisis mioclónicas en adultos y adolescentes mayores de 12 años con Epilepsia Mioclónica Juvenil.
- En el tratamiento de las crisis tónico-clónicas generalizadas primarias en adultos y adolescentes mayores de 12 años con Epilepsia Generalizada Idiopática.

**Contraindicaciones:** Hipersensibilidad al principio activo, a otros derivados de la pirrolidona o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6 de la ficha técnica.

#### **Precauciones y Advertencias:**

##### **Insuficiencia renal:**

La administración de levetiracetam a pacientes con insuficiencia renal puede requerir el ajuste de la dosis. En pacientes con insuficiencia hepática grave se recomienda valorar la función renal antes de la selección de la dosis.

##### **Suicidio:**

Se han notificado casos de suicidio, intento de suicidio y pensamientos y comportamientos suicidas en pacientes tratados con fármacos antiepilépticos (incluyendo levetiracetam). Un metanálisis de ensayos controlados con placebo, aleatorizados, con medicamentos antiepilépticos ha mostrado un pequeño aumento del riesgo de pensamientos y comportamientos suicidas. Se desconoce el mecanismo de este riesgo.

Por tanto, los pacientes deben ser monitorizados para detectar signos de depresión y/o pensamientos y comportamientos suicidas y debe considerarse el tratamiento adecuado. Se debe aconsejar a los pacientes (y a sus cuidadores) que consulten con su médico si aparecen signos de depresión y/o pensamientos suicidas.

##### **Población pediátrica:**

La formulación en granulado recubierto no está adaptada para su administración en lactantes y en niños menores de 6 años.

Los datos disponibles en niños no sugieren ningún efecto en el crecimiento ni en la pubertad. No obstante, siguen sin conocerse los efectos a largo plazo sobre el aprendizaje, inteligencia, crecimiento, función endocrina, pubertad y fertilidad en niños.

##### **Reacciones adversas:**

#### **Resumen del perfil de seguridad**



Las reacciones adversas más frecuentes fueron nasofaringitis, somnolencia, cefalea, fatiga y mareo. El perfil de reacciones adversas que se muestra más abajo se basa en el análisis del conjunto de los ensayos clínicos controlados con placebo en todas las indicaciones estudiadas, con un total de 3.416 pacientes tratados con levetiracetam. Estos datos se complementan con el uso de levetiracetam en los correspondientes ensayos de extensión abierta, así como con la experiencia post-comercialización. El perfil de seguridad de levetiracetam es, en general, similar en todos los grupos de edad (adultos y pacientes pediátricos) y en todas las indicaciones aprobadas en epilepsia.

### Lista tabulada de reacciones adversas

A continuación se incluye una tabla de las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos (en adultos, adolescentes, niños y lactantes > 1 mes) y en la experiencia post-comercialización de acuerdo al sistema de clasificación de órganos y por frecuencia. Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad y su frecuencia se define de la siguiente manera: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ) y muy raras ( $< 1/10.000$ ).

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Frecuencia			
	Muy frecuente	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
<u>Infecciones e infestaciones</u>	Nasofaringitis	---	---	Infección
<u>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</u>	---	---	Trombocitopenia, leucopenia	Pancitopenia, neutropenia, agranulocitosis
<u>Trastornos del sistema inmunológico</u>	---	---	---	Reacción de hipersensibilidad al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS),

				hipersensibilidad (incluyendo angioedema y anafilaxis)
<u>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</u>	---	Anorexia	Pérdida de peso, aumento de peso	Hiponatremia
<u>Trastornos psiquiátricos</u>	---	Depresión, hostilidad/agresividad, ansiedad, insomnio, nerviosismo/irritabilidad	Intento de suicidio, ideación suicida, alteraciones psicóticas, comportamiento anormal, alucinaciones, cólera, estado confusional, ataque de pánico, inestabilidad emocional/cambios de humor, agitación.	Suicidio completado, trastornos de la personalidad, pensamiento anormal.
<u>Trastornos del sistema nervioso</u>	Somnolencia, cefalea	Convulsión, trastorno del equilibrio, mareo, letargo, temblor	Amnesia, deterioro de la memoria, coordinación anormal/ataxia, parestesia, alteración de la atención	Coreoatetosis, discinesia, hipercinesia
<u>Trastornos oculares</u>	---	---	Diplopía, visión borrosa	---
<u>Trastornos del oído y del laberinto</u>	---	Vértigo	---	---
<u>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</u>	---	Tos	---	---

<b><u>Trastornos gastrointestinales</u></b>	---	<b>Dolor abdominal, diarrea, vómitos, náuseas</b>	---	<b>Pancreatitis</b>
<b><u>Trastornos hepatobiliares</u></b>	---	---	<b>Pruebas anormales de la función hepática</b>	<b>Fallo hepático, hepatitis</b>
<b><u>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</u></b>	---	<b>Rash</b>	<b>Alopecia<sup>1</sup>, eczema, prurito</b>	<b>Necrosis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme</b>
<b><u>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</u></b>	---	---	<b>Debilidad muscular, mialgia</b>	---
<b><u>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</u></b>	---	<b>Astenia/fatiga</b>	---	---
<b><u>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</u></b>	---	---	<b>Lesión</b>	---

**Descripción de algunas reacciones adversas seleccionadas:**

**El riesgo de anorexia es mayor cuando levetiracetam se administra junto con topiramato. En varios casos de alopecia, se observó una recuperación al suspender el tratamiento con levetiracetam.**

**En algunos de los casos de pancitopenia se identificó supresión de la médula ósea.**

### Población pediátrica:

En pacientes de 1 mes a menos de 4 años de edad, un total de 190 pacientes han sido tratados con levetiracetam en los ensayos de extensión abierta y controlados con placebo. Sesenta de estos pacientes fueron tratados con levetiracetam en los ensayos controlados con placebo. En pacientes de 4-16 años de edad, un total de 645 pacientes han sido tratados con levetiracetam en los ensayos controlados con placebo y de extensión abierta. 233 de estos pacientes fueron tratados con levetiracetam en los ensayos controlados con placebo. En ambos rangos de edad pediátricos, estos datos se complementan con la experiencia post-comercialización del uso de levetiracetam.

Además, 101 lactantes menores de 12 años han sido expuestos en un estudio de seguridad post-autorización. No se identificó ningún problema de seguridad nuevo con levetiracetam para lactantes menores de 12 meses de edad con epilepsia.

El perfil de reacciones adversas de levetiracetam es, en general, similar en todos los grupos de edad y en todas las indicaciones aprobadas en epilepsia. Los resultados de seguridad en los ensayos clínicos controlados con placebo en pacientes pediátricos coincidieron con el perfil de seguridad de levetiracetam en adultos excepto por las reacciones adversas psiquiátricas y de comportamiento, las cuales fueron más frecuentes en niños que en adultos. En niños y adolescentes de 4 a 16 años de edad, vómitos (muy frecuente, 11,2%), agitación (frecuente, 3,4 %), cambios de humor (frecuente, 2,1%), inestabilidad emocional (frecuente, 1,7%), agresividad (frecuente, 8,2%), comportamiento anormal (frecuente, 5,6%) y letargo (frecuente, 3,9%) fueron notificados más frecuentemente que en otros rangos de edad o que en el perfil de seguridad global. En lactantes y niños de 1 mes a menos de 4 años de edad, irritabilidad (muy frecuente, 11,7%) y coordinación anormal (frecuente, 3,3%) fueron notificados más frecuentemente que en otros grupos de edad o que en el perfil de seguridad global.

Un estudio de seguridad pediátrica doble ciego controlado con placebo con diseño de no inferioridad ha evaluado los efectos cognitivos y neuropsicológicos de levetiracetam en niños de 4 a 16 años de edad con crisis de inicio parcial. Se concluyó que levetiracetam no era diferente (no

era inferior) a placebo con respecto al cambio en la puntuación de base en la escala “Leiter-R Attention and Memory, Memory Screen Composite” en la población por protocolo. Los resultados relacionados con la función emocional y el comportamiento, medidos de forma estandarizada y sistemática usando un instrumento validado (cuestionario CBCL de Achenbach), indicaron un empeoramiento del comportamiento agresivo en los pacientes tratados con levetiracetam.

Sin embargo los sujetos que tomaron levetiracetam en el ensayo de seguimiento a largo plazo abierto no experimentaron un empeoramiento, en promedio, en su comportamiento y función emocional; en concreto, las medidas del comportamiento agresivo no empeoraron con respecto al inicio.

**Interacciones:**

**Medicamentos antiepilépticos:**

Los datos de los estudios clínicos, realizados en adultos antes de la comercialización, indican que levetiracetam no influye en las concentraciones séricas de los medicamentos antiepilépticos conocidos (fenitoína, carbamazepina, ácido valproico, fenobarbital, lamotrigina, gabapentina y primidona) y que estos medicamentos antiepilépticos no influyen en la farmacocinética de levetiracetam.

Como en adultos, no hay una evidencia clara de interacciones farmacológicas clínicamente significativas en pacientes pediátricos que hayan tomado hasta 60 mg/kg/día de levetiracetam. Una evaluación retrospectiva de las interacciones farmacocinéticas en niños y adolescentes con epilepsia (de 4 a 17 años) confirmó que la terapia coadyuvante con levetiracetam administrado por vía oral, no tuvo influencia en las concentraciones séricas en estado de equilibrio de carbamazepina y valproato administrados concomitantemente. Sin embargo los datos sugieren un 20% de incremento del aclaramiento de levetiracetam en niños que toman medicamentos antiepilépticos que sean inductores enzimáticos. No es necesario ajuste de dosis.

**Probenecid:**

Se ha comprobado que probenecid (500 mg cuatro veces al día), un agente bloqueante de la secreción tubular renal, inhibe el aclaramiento renal del

metabolito primario pero no el de levetiracetam. De cualquier modo, los niveles de este metabolito se mantienen bajos.

#### **Metotrexato:**

Se ha notificado que la administración concomitante de levetiracetam y metotrexato disminuye el aclaramiento de metotrexato, lo que conduce a un aumento/prolongación de la concentración plasmática de metotrexato a niveles potencialmente tóxicos. Se deben vigilar cuidadosamente los niveles plasmáticos de metotrexato y levetiracetam en pacientes tratados de forma concomitante con estos dos medicamentos.

#### **Anticonceptivos orales y otras interacciones farmacocinéticas:**

Dosis diarias de 1.000 mg de levetiracetam no influenciaron la farmacocinética de los anticonceptivos orales (etinilestradiol y levonorgestrel); no se modificaron los parámetros endocrinos (hormona luteinizante y progesterona). Dosis diarias de 2.000 mg de levetiracetam no influenciaron la farmacocinética de digoxina y de warfarina; no se modificó el tiempo de protrombina. La coadministración con digoxina, anticonceptivos orales y warfarina no tuvo influencia sobre la farmacocinética del levetiracetam.

#### **Laxantes:**

Al administrar de forma concomitante el laxante osmótico macrogol con levetiracetam por vía oral, se han notificado casos aislados de disminución de la eficacia de levetiracetam. Por ello, no se debe tomar macrogol por vía oral al menos durante una hora antes o una hora después de tomar levetiracetam.

#### **Alimentos y alcohol:**

El grado de absorción del levetiracetam no se alteró por los alimentos, aunque la velocidad de absorción se redujo ligeramente.

No se dispone de datos sobre la interacción del levetiracetam con alcohol.

#### **Dosificación y Grupo Etario:**

#### **Posología:**

#### **Monoterapia en adultos y adolescentes mayores de 16 años**

La dosis inicial recomendada es de 250 mg dos veces al día, la cual debe aumentarse hasta la dosis terapéutica inicial de 500 mg dos veces al día tras dos semanas de tratamiento. La dosis puede aumentarse en función de la respuesta clínica con 250 mg dos veces al día cada 2 semanas. La dosis máxima es de 1.500 mg dos veces al día.

**Terapia concomitante en adultos ( $\geq 18$  años) y adolescentes (de 12 a 17 años) con un peso de 50 kg o superior**

La dosis terapéutica inicial es de 500 mg dos veces al día. Esta dosis se puede instaurar desde el primer día de tratamiento. Dependiendo de la respuesta clínica y de la tolerabilidad, la dosis diaria se puede incrementar hasta 1.500 mg dos veces al día. La modificación de la dosis se puede realizar con aumentos o reducciones de 500 mg dos veces al día cada dos a cuatro semanas.

**Poblaciones especiales:**

**Pacientes de edad avanzada (65 años y mayores)**

Se recomienda ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada con función renal comprometida.

**Supresión del tratamiento:**

Si se ha de suspender la medicación con levetiracetam se recomienda retirarlo de forma gradual (p. ej., en adultos y adolescentes que pesen más de 50 kg: reducciones de 500 mg dos veces al día cada dos a cuatro semanas; en lactantes mayores de 6 meses, niños y adolescentes que pesen menos de 50 kg: las reducciones de dosis no deben exceder de los 10 mg/kg dos veces al día, cada dos semanas; en lactantes menores de 6 meses: las reducciones de dosis no deben exceder de los 7 mg/kg dos veces al día cada dos semanas).

**Insuficiencia renal:**

La dosis diaria se debe individualizar de acuerdo con la función renal.

Para pacientes adultos, referirse a la siguiente tabla y ajustar la dosis según se indica. Para utilizar esta tabla de dosificación se necesita una estimación del aclaramiento de creatinina (CLcr), en ml/min, del paciente. El CLcr, en ml/min, se puede estimar a partir de la determinación de la creatinina sérica

(mg/dl) para adultos y adolescentes que pesen 50 kg o más utilizando la fórmula siguiente:

$$[140 - \text{edad(años)}] \times \text{peso (kg)}$$

$$\text{CLcr (ml/min)} = \frac{\text{[140 - edad(años)]} \times \text{peso (kg)}}{72 \times \text{creatinina sérica (mg/dl)}} \quad (\times 0,85 \text{ para mujeres})$$

$$72 \times \text{creatinina sérica (mg/dl)}$$

Entonces se ajusta el CLcr para el área de la superficie corporal (ASC) como sigue:

$$\text{CLcr (ml/min)}$$

$$\text{CLcr (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = \frac{\text{CLcr (ml/min)}}{\text{ASC del sujeto (m}^2\text{)}} \times 1,73$$

$$\text{ASC del sujeto (m}^2\text{)}$$

**Tabla 1: Ajuste de la dosificación en pacientes adultos y adolescentes con un peso superior a 50kg con insuficiencia renal**

Grupo	Aclaramiento de creatinina (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Dosis y frecuencia
Normal	> 80	500 a 1.500 mg dos veces al día
Leve	50-79	500 a 1.000 mg dos veces al día
Moderada	30-49	250 a 750 mg dos veces al día
Grave	< 30	250 a 500 mg dos veces al día
Pacientes con enfermedad renal terminal bajo diálisis <sup>(1)</sup>	---	500 a 1.000 mg una vez al día <sup>(2)</sup>

<sup>(1)</sup> Se recomienda una dosis de carga de 750 mg en el primer día de tratamiento con levetiracetam.



(2) Después de la diálisis se recomienda una dosis suplementaria de 250 a 500 mg.

En niños con insuficiencia renal, la dosis de levetiracetam debe ser ajustada en base a la función renal, puesto que el aclaramiento de levetiracetam está relacionado con la función renal. Esta recomendación se basa en un estudio en pacientes adultos con insuficiencia renal.

El CLcr en ml/min/1,73 m<sup>2</sup> se puede estimar a partir de la determinación de la creatinina sérica (mg/dl) para adolescentes jóvenes, niños y lactantes utilizando la siguiente fórmula (fórmula Schwartz):

$$CLcr \text{ (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = \frac{\text{Altura (cm)} \times k_s}{\text{Creatinina sérica (mg/dl)}}$$

ks= 0,45 en recién nacidos a término hasta 1 año de edad; ks= 0,55 en niños menores de 13 años y en adolescentes femeninas; ks= 0,7 en adolescentes varones

Tabla 2: Ajuste de la dosificación en lactantes, niños y adolescentes con un peso inferior a 50 kg con insuficiencia renal

Grupo	Aclaramiento de creatinina (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Dosis y frecuencia <sup>(1)</sup>	
		Lactantes de 1 a menos de 6 meses de edad	Lactantes de 6 a 23 meses de edad, niños y adolescentes que pesen menos de 50 kg
Normal	> 80	7 a 21 mg/Kg (0,07 a 0,21 ml/kg) dos	10 a 30 mg/kg (0,10 a 0,30 ml/kg) dos

		veces al día	veces al día
Leve	50-79	7 a 14 mg/kg (0,07 a 0,14 ml/kg) dos veces al día	10 a 20 mg/kg (0,10 a 0,20 ml/kg) dos veces al día
Moderada	30-49	3,5 a 10,5 mg/kg (0,035 a 0,105 ml/kg) dos veces al día	5 a 15 mg/kg (0,05 a 0,15 ml/kg) dos veces al día
Grave	< 30	3,5 a 7 mg/kg (0,035 a 0,07 ml/kg) dos veces al día	5 a 10 mg/kg (0,05 a 0,10 ml/kg) dos veces al día
Pacientes con enfermedad renal terminal bajo diálisis	---	7 a 14 mg/kg (0,07 a 0,14 ml/kg) una vez al día <sup>(2) (4)</sup>	10 a 20 mg/kg (0,10 a 0,20 ml/kg) una vez al día <sup>(3) (5)</sup>

(1) Levetiracetam solución oral se debe utilizar para administrar dosis por debajo de 250mg, para administrar dosis que no sean múltiplo de 250mg cuando la recomendación de la dosis no se alcanza tomando varios sobres

(2) Se recomienda una dosis de carga de 10,5 mg/kg (0,105 ml/kg) en el primer día de tratamiento con levetiracetam.

(3) Se recomienda una dosis de carga de 15 mg/kg (0,15 ml/kg) en el primer día de tratamiento con levetiracetam

(4) Después de la diálisis se recomienda una dosis suplementaria de 3,5 a 7 mg/kg (0,035 a 0,07 ml/kg).

(5) Después de la diálisis se recomienda una dosis suplementaria de 5 a 10mg/kg (0,05 a 0,10 ml/kg).

**Insuficiencia hepática:**

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. En pacientes con insuficiencia hepática grave, el aclaramiento

de creatinina puede subestimar el grado de insuficiencia renal. Por lo tanto, se recomienda una reducción del 50 % de la dosis de mantenimiento diario cuando el aclaramiento de creatinina es  $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ .

#### **Población pediátrica:**

El médico debe prescribir la forma farmacéutica, presentación y concentración más apropiada de acuerdo con el peso y la dosis.

La formulación en granulado recubierto no está adaptada para su administración en lactantes y niños menores de 6 años. Levetiracetam solución oral es la formulación más adecuada para su administración en esta población. Además, las concentraciones de granulados recubiertos en sobres no son apropiadas para el tratamiento inicial en niños que pesen menos de 25 kg o para la administración de dosis por debajo de 250 mg. En estos casos se debe utilizar Levetiracetam solución oral.

#### **Monoterapia:**

No se ha establecido la seguridad y eficacia de levetiracetam como monoterapia en niños y adolescentes menores de 16 años.

No hay datos disponibles.

Terapia concomitante en lactantes de 6 a 23 meses, niños (de 2 a 11 años) y adolescentes (de 12 a 17 años) con un peso inferior a 50 kg

Levetiracetam solución oral es la formulación más adecuada para su administración en lactantes y niños menores de 6 años.

En niños a partir de 6 años de edad se debe utilizar levetiracetam en solución oral para administrar dosis por debajo de 250mg, para administrar dosis que no sean múltiplo de 250mg cuando la recomendación de la dosis no se alcanza tomando varios sobres.

Se debe utilizar la dosis menor eficaz.

La dosis en niños con un peso de 50 kg o superior es la misma que en adultos.

Terapia concomitante en lactantes desde 1 mes a menos de 6 meses de edad:

La solución oral es la formulación que debe usarse en lactantes.

**Forma de administración:**

Los gránulos recubiertos se administran por vía oral, tragados con una cantidad suficiente de líquido y pueden administrarse con o sin alimentos. La dosis diaria se divide en dosis iguales repartidas en dos tomas al día.

Los gránulos recubiertos pueden también suspenderse en al menos 10 ml de agua, agitando un mínimo de 2 minutos y ser administrados por alimentación a través de sonda, que debe aclararse dos veces con 10 ml de agua inmediatamente después de la administración. Si se utiliza este método de administración, la suspensión debe prepararse justo antes de su administración.

Cada sobre es para una sola dosis.

**Vía de Administración: Oral**

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

**Norma farmacológica: 19.9.0.0.N10**

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

**3.1.5.2. IBUPROFENO 600 mg, TABLETAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA**

Expediente : 20109150  
Radicado : 2016060965  
Fecha : 06/05/2016  
Interesado : Pfizer S.A.S  
Fabricante : Pfizer Canadá INC.

Composición: Cada comprimido oblongo bicapa contiene ibuprofeno 600 mg (200 mg de liberación inmediata/400 mg de liberación prolongada).

Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada

Indicaciones: Analgésico y antipirético

Contraindicaciones:

No ingerir este producto si usted presenta: úlcera péptica recurrente o activa; sangrado gastrointestinal (GI), enfermedad intestinal inflamatoria activa (como enfermedad de Crohn o colitis), pólipos nasales (inflamación interna de la nariz) o manifestaciones alérgicas tales como asma, anafilaxia (reacción alérgica severa y repentina, potencialmente mortal), urticaria, rinitis (congestión nasal o goteo nasal posiblemente debido a alergias), erupción cutánea u otros síntomas alérgicos, deshidratación (pérdida importante de fluidos) debida a vómitos, diarrea o escasa ingesta de líquidos, diagnóstico de hipertensión arterial severa o padecimiento de arteriopatía coronaria severa; hepatopatía o nefropatía severa; lupus eritematoso sistémico o si está embarazada o lactando; si está consumiendo ácido acetilsalicílico (ASA) o cualquier otro medicamento antiinflamatorio no esteroideo (AINE), lo que incluye cualquier otro producto con ibuprofeno; si presenta o ha presentado alergia/hipersensibilidad a ASA, ibuprofeno, otros salicilatos, u otros medicamentos AINE o cualquiera de sus ingredientes

Precauciones y Advertencias:

Antes de ingerir este producto consulte a su médico si padece lo siguiente: úlcera péptica actual o previa, diabetes, hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca, cardiopatía o enfermedad tiroidea, asma, nefropatía o hepatopatía, glaucoma, trastorno de coagulación sanguínea (como la hemofilia), cualquier otra enfermedad seria, o si está recibiendo atención médica por cualquier afección seria, está embarazada o lactando, o está tomando cualquier otro medicamento, incluidos los medicamentos de venta libre.

Administrar con cuidado en adultos mayores. El uso continuo y a largo plazo puede aumentar el riesgo de sufrir infarto de miocardio o evento cerebro vascular. Los efectos secundarios pueden minimizarse administrando la dosis mínima durante el menor período de tiempo. Consulte a su médico si la fiebre persiste por más de 3 días o el dolor persiste por más de 5 días.

Manténgase fuera del alcance de los niños. Este empaque contiene suficiente medicamento como para causarle daño a un niño. En caso de sobredosis, contacte a su médico o al Centro de Control Toxicológico inmediatamente, incluso si no presenta síntomas

### Reacciones adversas:

Dolor abdominal, acidez gástrica, náuseas Dolor abdominal, acidez gástrica, náuseas o vómitos, meteorismo, diarrea o estreñimiento, tinnitus o zumbido en los oídos, nerviosismo, insomnio, mareos o cualquier cambio en la visión, picazón, retención de líquidos, disnea, sibilancia, cualquier problema respiratorio u opresión en el pecho, urticaria, inflamación o picazón, erupciones cutáneas, enrojecimiento de la piel, ampollas, vómito con sangre, heces negras o con sangre, ictericia (ojos o piel de color amarillento a causa de problemas hepáticos).

### Interacciones:

No ingerir este producto si está tomando:

- Dosis baja diaria de ASA (81 mg-325 mg) sin consultar a un médico. El ibuprofeno puede interferir con los beneficios preventivos del ASA.
- ASA u otro medicamento antiinflamatorio.

Consulte a su médico si está tomando otro medicamento (ya sea recetado o no) como cualquiera de los siguientes (NO es una lista completa):

Acetaminofén, anticoagulantes (diluyentes sanguíneos), digoxina, insulina y antidiabéticos orales, diuréticos, metotrexato, litio, medicamentos unidos proteínas que incluyen probenecid, tiroxina, antibióticos (como ciclosporina), fenitoína, corticosteroides o benzodiazepinas, otros medicamentos

AINE o medicamentos para la hipertensión arterial

### Dosificación y Grupo Etario:

Adultos  $\geq 18$  años: tomar 1 tableta cada 12 horas según necesidad. No ingerir más de 2 tabletas en 24 horas, a menos que el médico lo indique. No usar el medicamento durante más de 3 días para fiebre o más de 5 días para aliviar dolor. No consumir más de la dosis indicada ni más de 1 tableta a la vez. No triturar, masticar ni disolver la tableta.

No debe suministrarse a pacientes menores de 18 años de edad ya que NO se ha determinado su efectividad y seguridad

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta Libre

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

- Evaluación farmacológica
- Información para prescribir según CDS 1.0 de Febrero 12 de 2015
- Aprobación de Bioequivalencia

**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, sin embargo, dada su concentración, debe ser un medicamento de prescripción, puesto que sobrepasa la concentración aceptada como analgésico (400 mg), por tanto se aprueba únicamente con la siguiente información:

**Composición:** Cada comprimido oblongo bicapa contiene ibuprofeno 600 mg (200 mg de liberación inmediata/400 mg de liberación prolongada).

**Forma farmacéutica:** Tableta de liberación prolongada

**Indicaciones:** analgésico, antiinflamatorio no esteroide.

**Contraindicaciones:**

**No ingerir este producto si usted presenta: úlcera péptica recurrente o activa; sangrado gastrointestinal (GI), enfermedad intestinal inflamatoria activa (como enfermedad de Crohn o colitis), pólipos nasales (inflamación interna de la nariz) o manifestaciones alérgicas tales como asma, anafilaxia (reacción alérgica severa y repentina, potencialmente mortal), urticaria, rinitis (congestión nasal o goteo nasal posiblemente debido a alergias), erupción cutánea u otros síntomas alérgicos, deshidratación (pérdida importante de fluidos) debida a vómitos, diarrea o escasa ingesta de líquidos, diagnóstico de hipertensión arterial severa o padecimiento de arteriopatía coronaria severa; hepatopatía o nefropatía severa; lupus eritematoso sistémico o si está embarazada o lactando; si está consumiendo ácido acetilsalicílico (ASA) o cualquier otro medicamento antiinflamatorio no**

esteroideo (AINE), lo que incluye cualquier otro producto con ibuprofeno; si presenta o ha presentado alergia/hipersensibilidad a ASA, ibuprofeno, otros salicilatos, u otros medicamentos AINE o cualquiera de sus ingredientes

#### Precauciones y Advertencias:

Antes de ingerir este producto consulte a su médico si padece lo siguiente: úlcera péptica actual o previa, diabetes, hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca, cardiopatía o enfermedad tiroidea, asma, nefropatía o hepatopatía, glaucoma, trastorno de coagulación sanguínea (como la hemofilia), cualquier otra enfermedad seria, o si está recibiendo atención médica por cualquier afección seria, está embarazada o lactando, o está tomando cualquier otro medicamento, incluidos los medicamentos de venta libre.

Administrar con cuidado en adultos mayores. El uso continuo y a largo plazo puede aumentar el riesgo de sufrir infarto de miocardio o evento cerebro vascular. Los efectos secundarios pueden minimizarse administrando la dosis mínima durante el menor período de tiempo. Consulte a su médico si la fiebre persiste por más de 3 días o el dolor persiste por más de 5 días.

Manténgase fuera del alcance de los niños. Este empaque contiene suficiente medicamento como para causarle daño a un niño. En caso de sobredosis, contacte a su médico o al Centro de Control Toxicológico inmediatamente, incluso si no presenta síntomas

#### Reacciones adversas:

Dolor abdominal, acidez gástrica, náuseas Dolor abdominal, acidez gástrica, náuseas o vómitos, meteorismo, diarrea o estreñimiento, tinnitus o zumbido en los oídos, nerviosismo, insomnio, mareos o cualquier cambio en la visión, picazón, retención de líquidos, disnea, sibilancia, cualquier problema respiratorio u opresión en el pecho, urticaria, inflamación o picazón, erupciones cutáneas, enrojecimiento de la piel, ampollas, vómito con sangre, heces negras o con sangre, ictericia (ojos o piel de color amarillento a causa de problemas hepáticos).

#### Interacciones:

No ingerir este producto si está tomando:

- Dosis baja diaria de ASA (81 mg-325 mg) sin consultar a un médico. El ibuprofeno puede interferir con los beneficios preventivos del ASA.
- ASA u otro medicamento antiinflamatorio.



Consulte a su médico si está tomando otro medicamento (ya sea recetado o no) como cualquiera de los siguientes (NO es una lista completa):

Acetaminofén, anticoagulantes (diluyentes sanguíneos), digoxina, insulina y antidiabéticos orales, diuréticos, metotrexato, litio, medicamentos unidos proteínas que incluyen probenecid, tiroxina, antibióticos (como ciclosporina), fenitoína, corticosteroides o benzodiazepinas, otros medicamentos

**AINE o medicamentos para la hipertensión arterial**

**Dosificación y Grupo Etario:**

**Adultos  $\geq 18$  años: tomar 1 tableta cada 12 horas según necesidad. No ingerir más de 2 tabletas en 24 horas, a menos que el médico lo indique. No usar el medicamento durante más de 3 días para fiebre o más de 5 días para aliviar dolor. No consumir más de la dosis indicada ni más de 1 tableta a la vez. No triturar, masticar ni disolver la tableta.**

**No debe suministrarse a pacientes menores de 18 años de edad ya que Nose ha determinado su efectividad y seguridad**

**Vía de Administración: Oral**

**Condición de Venta: Con fórmula médica**

**Norma Farmacológica: 5.2.0.0.N10**

**Así mismo, la Sala informa que el estudio de bioequivalencia fue aprobado en el Acta No. 02 de 2017 SEM Segunda Parte, numeral 3.1.7.32.**

**Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe ajustar la información para prescribir al presente concepto.**

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

**3.1.6. EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA DE NUEVA CONCENTRACIÓN**

### 3.1.6.1 EXELRING®

Expediente : 20128300  
Radicado : 2017077206  
Fecha : 01/06/2017  
Interesado : Exeltis S.A.S.  
Fabricante : Laboratorios Leon Farma S.A

Composición:

Cada anillo vaginal contiene 11mg de Etonogestrel y 3.474mg de Etinilestradiol

Forma Farmacéutica: Anillo Vaginal

Indicaciones: Anticonceptivo

Contraindicaciones: No se deben utilizar anticonceptivos hormonales combinados (AHCs) en las siguientes condiciones. El tratamiento se debe interrumpir inmediatamente si aparece cualquiera de estas circunstancias durante el empleo de ExelRing.

- Presencia o riesgo de tromboembolismo venoso (TEV).
- Tromboembolismo 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 proteína C activada (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 tromboembolismo venoso debido a la presencia de varios factores de riesgo.
- Presencia o riesgo de tromboembolismo arterial (TEA).
- Tromboembolismo arterial: tromboembolismo arterial actual, antecedentes del mismo (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 tromboembolismo arterial, tal como hiperhomocisteinemia y anticuerpos antifosfolípidos (anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante del lupus).
- Antecedentes de migraña con síntomas neurológicos focales.
- Riesgo elevado de tromboembolismo arterial debido a múltiples factores de riesgo o a la presencia de un factor de riesgo grave como: Diabetes mellitus con síntomas vasculares, hipertensión grave y dislipoproteinemia intensa
- Pancreatitis o antecedentes de la misma si asociada con hipertrigliceridemia grave.
- Existencia o antecedentes de hepatopatía grave, siempre que los parámetros de la función hepática no se hayan normalizado.
- Existencia o antecedentes de tumores hepáticos (benignos o malignos).
- Existencia o sospecha de neoplasias malignas en órganos genitales o mama si son dependientes de esteroides sexuales.
- Hemorragia vaginal sin diagnosticar.
- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes de ExelRing

ExelRing está contraindicado para uso concomitante con medicamentos que contengan ombitasvir/paritaprevir/ritonavir and Dasabuvir

#### Precauciones y Advertencias:

Si alguna de las afecciones o factores de riesgo que se mencionan a continuación está presente, se debe comentar con la mujer la idoneidad de ExelRing.

Si alguna de estas afecciones o de estos factores de riesgo se agrava o aparece por primera vez, se debe aconsejar a la mujer que consulte con su médico para determinar si se debe interrumpir el uso de ExelRing.

#### 1. Alteraciones de la circulación

##### Riesgo de Tromboembolismo venoso (TEV)

• El uso de cualquier anticonceptivo hormonal combinado (AHC) aumenta el riesgo de tromboembolismo venoso (TEV), comparado con la no utilización. Los medicamentos que contienen levonorgestrel, norgestimato o noretisterona se asocian con el riesgo más bajo de TEV. Otros medicamentos como ExelRing pueden tener hasta el doble de este nivel de riesgo. La decisión de utilizar cualquier medicamento diferente del que tiene el menor riesgo de TEV se debe tomar solamente después de comentarlo con la mujer para garantizar que comprende el riesgo de TEV con ExelRing, cómo afectan sus actuales factores de

riesgo a este riesgo y que su riesgo de TEV es mayor durante el primer año de uso. También existen ciertas evidencias de que el riesgo aumenta cuando se reinicia el AHC después de una interrupción del uso de 4 semanas o más.

- Entre las mujeres que no utilizan un AHC y que no están embarazadas, aproximadamente 2 de cada 10.000 presentarán un TEV en el plazo de un año. No obstante, el riesgo puede ser mucho mayor en cada mujer en particular, en función de sus factores de riesgo subyacentes.
- Se estima que de cada 10.000 mujeres que utilizan un AHC de dosis baja que contiene levonorgestrel, unas 6 presentarán un TEV en un año. Se han hallado resultados contradictorios sobre el riesgo de TEV con el anillo que contiene Etonogestrel / Etinilestradiol en comparación con los AHCs que contienen levonorgestrel (con estimaciones del riesgo relativo que oscilaban entre ausencia de aumento,  $RR = 0,96$ , hasta casi una duplicación,  $RR = 1,90$ ). Esto corresponde a entre unos 6 y 12 TEVs en un año entre 10.000 mujeres que utilizan el anillo de Etonogestrel / Etinilestradiol.
- En ambos casos, el número de TEVs por año es inferior al número esperado en mujeres durante el embarazo o en el período de posparto.
- El TEV puede ser mortal en el 1-2 % de los casos.
- De forma extremadamente rara, se han notificado casos de trombosis en otros vasos sanguíneos, p. ej., en venas y arterias hepáticas, mesentéricas, renales o retinianas, en usuarias de AHCs.

### Factores de riesgo de TEV

El riesgo de complicaciones tromboembólicas venosas en usuarias de AHCs puede aumentar sustancialmente en una mujer con factores de riesgo adicionales, en particular si existen varios factores de riesgo.

ExelRing está contraindicado si una mujer tiene varios factores de riesgo que le ponen en una situación de alto riesgo de trombosis venosa. Si una mujer tiene más de un factor de riesgo, es posible que el aumento del riesgo sea mayor que la suma de los factores individuales; en este caso se debe tener en cuenta su riesgo total de TEV. Si se considera que la relación beneficio/riesgo es negativa, no se debe prescribir un AHC.

Tabla: factores de riesgo TEV

Factor de riesgo	Comentario
<p>Obesidad (índice de masa corporal (IMC) superior a 30 kg/m<sup>2</sup>).</p>	<p>El riesgo aumenta de forma sustancial con el aumento del IMC. Especialmente importante en mujeres con factores de riesgo adicionales.</p>
<p>Inmovilización prolongada, la cirugía mayor, cualquier intervención quirúrgica de las piernas o pelvis, neurocirugía o traumatismo importante.</p> <p>Nota: La inmovilización temporal, incluyendo los viajes en avión &gt;4 horas, también puede ser un factor de riesgo de TEV, en especial en</p>	<p>En estas circunstancias es aconsejable interrumpir el uso del parche/comprimido/anillo (en caso de intervención quirúrgica programada, al menos con cuatro semanas de antelación) y no reanudarlo hasta dos semanas después de que se recupere completamente la movilidad. Se debe utilizar otro método anticonceptivo para evitar un embarazo involuntario.</p> <p>Se debe considerar un tratamiento antitrombótico si no se ha interrumpido con antelación el uso de ExelRing.</p>
<p>Antecedentes familiares positivos (algún caso de tromboembolismo venoso en un hermano o en un progenitor, especialmente a una edad relativamente temprana, p. ej. antes de los 50 años).</p>	<p>Si se sospecha que existe una predisposición hereditaria, la mujer se debe derivar a un especialista antes de tomar la decisión de usar un AHC.</p>

Otras enfermedades asociadas al TEV.	Cáncer, lupus eritematoso sistémico, síndrome urémico hemolítico, enfermedad intestinal inflamatoria crónica (enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa) y anemia de células
Aumento de la edad.	En especial por encima de los 35 años.

No hay consenso sobre el posible papel de las venas varicosas y la tromboflebitis superficial en la aparición o progresión de la trombosis venosa.

Es preciso tener en cuenta el aumento del riesgo de tromboembolismo en el embarazo, y en particular en el período de 6 semanas del puerperio (para obtener información sobre “Embarazo y lactancia”, ver sección

#### Síntomas de TEV (trombosis venosa profunda y embolia pulmonar)

En el caso de que se produzcan síntomas, se debe aconsejar a la mujer que busque asistencia médica urgente y que informe al profesional sanitario de que está tomando un AHC.

Los síntomas de trombosis venosa profunda (TVP) pueden incluir:

Hinchazón unilateral de la pierna y/o pie o a lo largo de una vena de la pierna.

Dolor o sensibilidad en la pierna, que tal vez se advierta sólo al ponerse de pie o al caminar.

Aumento de la temperatura en la pierna afectada; enrojecimiento o decoloración de la piel de la pierna.

Los síntomas de embolia pulmonar (EP) pueden incluir:

- Aparición repentina de falta de aliento o respiración rápida injustificadas.
- Tos repentina que puede estar asociada a hemoptisis.
- Dolor torácico agudo.
- Aturdimiento intenso o mareo.
- Latidos cardíacos acelerados o irregulares.

Algunos de estos síntomas (p. ej. falta de aliento, tos) son inespecíficos y se pueden confundir con acontecimientos más frecuentes o menos graves (p. ej. infecciones del tracto respiratorio).

Otros signos de oclusión vascular pueden incluir: dolor repentino, hinchazón y ligera coloración azul de una extremidad.

Si la oclusión se produce en el ojo, los síntomas pueden variar desde visión borrosa indolora, que puede evolucionar hasta pérdida de la visión. A veces la pérdida de la visión se puede producir casi de inmediato.

### Riesgo de tromboembolismo arterial (TEA)

Estudios epidemiológicos han asociado el uso de los AHCs con un aumento del riesgo de tromboembolismo arterial (infarto de miocardio) o de accidente cerebrovascular (p. ej. accidente isquémico transitorio, ictus). Los episodios tromboembólicos arteriales pueden ser mortales.

### Factores de riesgo de TEA

El riesgo de que se produzcan complicaciones tromboembólicas arteriales o un accidente cerebrovascular en usuarias de AHCs aumenta en mujeres con factores de riesgo. ExelRing está contraindicado si una mujer presenta varios factores de riesgo de TEA o uno grave que la ponen en una situación de alto riesgo de trombosis arterial. Si una mujer tiene más de un factor de riesgo, es posible que el aumento del riesgo sea mayor que la suma de los factores individuales; en este caso se debe tener en cuenta su riesgo total. Si se considera que la relación beneficio/riesgo es negativa, no se debe prescribir un AHC

Tabla: Factores de riesgo de TEA

Factor de riesgo	Comentario
Aumento de la edad.	En especial por encima de los 35 años.
Tabaquismo.	Se debe aconsejar a las mujeres que no fumen si desean utilizar un AHC. Se debe aconsejar encarecidamente a las mujeres de más de 35 años que continúan fumando que utilicen un método anticonceptivo diferente.
Hipertensión arterial.	
Obesidad (índice de masa corporal superior	El riesgo aumenta de forma sustancial con el

a 30 kg/m <sup>2</sup> ).	aumento del IMC. Especialmente importante en mujeres con factores de riesgo adicionales.
Antecedentes familiares positivos (algún caso de tromboembolismo arterial en un hermano o en un progenitor, especialmente a una edad relativamente temprana, p. ej. menos de 50 años).	Si se sospecha que existe una predisposición hereditaria, la mujer debe ser derivada a un especialista antes de tomar la decisión de usar un AHC
Migraña.	Un aumento de la frecuencia o la intensidad de las migrañas durante el uso de AHCs (que puede ser prodrómico de un acontecimiento cerebrovascular) puede motivar su interrupción inmediata.
Otras enfermedades asociadas a acontecimientos vasculares adversos.	Diabetes mellitus, hiperhomocisteinemia, valvulopatía y fibrilación auricular, dislipoproteinemia y lupus eritematoso sistémico.

### Síntomas de TEA

En el caso de que se produzcan síntomas, se debe aconsejar a la mujer que busque asistencia médica urgente y que informe al profesional sanitario de que está tomando un AHC.

Los síntomas de un accidente cerebrovascular pueden incluir:

- Entumecimiento o debilidad repentinos de la cara, brazo o pierna, especialmente en un lado del cuerpo.
- Dificultad repentina para caminar, mareo, pérdida del equilibrio o de la coordinación.
- Confusión repentina, dificultad para hablar o para comprender.
- Dificultad repentina de visión en un ojo o en ambos.
- Cefalea repentina, intensa o prolongada sin causa conocida.
- Pérdida del conocimiento o desmayo, con o sin convulsiones.

Los síntomas temporales sugieren que el episodio es un accidente isquémico transitorio (AIT).

Los síntomas de infarto de miocardio (IM) pueden incluir:



- Dolor, molestias, presión, pesadez, sensación de opresión o plenitud en el tórax, brazo o debajo del esternón.
- Malestar que irradia a la espalda, la mandíbula, la garganta, el brazo o el estómago.
- Sensación de plenitud, indigestión o ahogo.
- Sudoración, náuseas, vómitos o mareo.
- Debilidad extrema, ansiedad o falta de aliento.
- Latidos cardíacos acelerados o irregulares.

En caso de sospecha o confirmación de TEV o de TEA, se suspenderá el anticonceptivo hormonal combinado. Deberá instaurarse anticoncepción adecuada a causa de la teratogenicidad de la terapia anticoagulante (cumarinas).

## 2. Tumores

Estudios epidemiológicos indican que el uso a largo plazo de anticonceptivos orales supone un factor de riesgo de desarrollo de cáncer del cuello uterino en mujeres infectadas con el virus del papiloma humano (VPH). Sin embargo, todavía es incierto el grado en que estos resultados son atribuibles a factores de confusión, por ejemplo, diferencias en el número de parejas sexuales o el uso de anticonceptivos de barrera. No hay datos epidemiológicos sobre el riesgo de cáncer del cuello uterino en usuarias de ExelRing.

En un metanálisis realizado sobre 54 estudios epidemiológicos se ha observado que existe un ligero incremento del riesgo relativo (RR=1,24) de que se diagnostique cáncer de mama en mujeres que están empleando anticonceptivos orales combinados. Este incremento desaparece gradualmente durante los 10 años posteriores a haber dejado de emplear anticonceptivos orales combinados. El cáncer de mama es raro entre mujeres de menos de 40 años, por lo que el aumento en el número de cánceres de mama diagnosticados entre mujeres usuarias actuales o recientes de anticonceptivos orales combinados es pequeño en relación con el riesgo global de padecer cáncer de mama. Los cánceres de mama diagnosticados entre usuarias de anticonceptivos orales combinados tienden a ser menos avanzados clínicamente que los cánceres diagnosticados entre las mujeres que no los han empleado nunca. El incremento de riesgo observado puede ser debido a un diagnóstico más precoz de cáncer de mama entre las usuarias de anticonceptivos orales combinados, al efecto biológico de los anticonceptivos orales o a una combinación de ambos factores.

En raros casos se han observado tumores hepáticos benignos y aún más raramente malignos en usuarias de anticonceptivos orales combinados. En casos

aislados, estos tumores han originado hemorragia intra-abdominal que supone una amenaza para la vida.

Por tanto, si en usuarias de ExelRing se presentase dolor epigástrico intenso, aumento del tamaño hepático o signos de hemorragia intra-abdominal, el diagnóstico diferencial debe contemplar la posibilidad de existencia de un tumor hepático.

#### Alanina Aminotransferasa elevada

Durante los ensayos clínicos en pacientes tratados por infecciones de virus de la hepatitis C (VHC) con medicamentos que contienen ombitasvir /paritaprevir/ritonavir y dasabuvir con o sin ribavirina, se produjeron elevaciones significativas de más de 5 veces el límite superior de alanina aminotransferasa, más frecuentes en mujeres que utilizaban medicamentos con etinilestradiol combinado como en los anticonceptivos hormonales combinados (AHC)

#### Otras patologías

En las mujeres con hipertrigliceridemia o antecedentes familiares de la misma puede existir un aumento del riesgo de padecer pancreatitis durante el empleo de anticonceptivos hormonales.

Durante el empleo de anticonceptivos hormonales se ha observado que muchas usuarias presentan pequeños aumentos de la tensión arterial, aunque raramente son clínicamente relevantes. No se ha establecido una relación definitiva entre el empleo de anticonceptivos hormonales y el desarrollo de hipertensión arterial clínica. Sin embargo, si durante el empleo de ExelRing se desarrolla hipertensión clínicamente relevante, es prudente que el médico recomiende suspender el uso del anillo y tratar la hipertensión. Cuando se considere apropiado se puede reanudar el empleo de ExelRing si se consiguen valores de tensión arterial normales con el tratamiento antihipertensivo.

Los siguientes procesos pueden aparecer o agravarse en el curso del embarazo y durante el empleo de anticonceptivos hormonales, pero la evidencia de que exista una asociación con su uso no es concluyente: ictericia y/o prurito por colestasis; formación de cálculos biliares; porfiria; lupus eritematoso sistémico; síndrome urémico hemolítico; corea de Sydenham; herpes gestacional; pérdida de audición por otosclerosis; angioedema (hereditario).

Las alteraciones agudas o crónicas de la función hepática pueden requerir la interrupción del empleo de ExelRing hasta que los marcadores de la función hepática se normalicen. La reaparición de una ictericia colestática y/o prurito relacionados con colestasis, que se presentaron por primera vez durante un embarazo o coincidiendo con el empleo previo de esteroides sexuales requiere la suspensión del anillo.

Aunque los estrógenos y progestágenos pueden alterar la resistencia periférica a la insulina y la tolerancia a la glucosa, no existe evidencia de que sea necesario alterar el régimen terapéutico de las mujeres diabéticas que emplean anticoncepción hormonal. No obstante, estas mujeres requieren una cuidadosa supervisión médica durante el empleo de ExelRing, especialmente durante los primeros meses de uso.

Se ha notificado la primera aparición o agravamiento de la enfermedad de Crohn y de la colitis ulcerosa con el empleo de anticonceptivos hormonales, pero la evidencia de una asociación con su uso no es concluyente.

Ocasionalmente, se puede presentar cloasma sobre todo en las mujeres con antecedentes de cloasma gravídico. Las mujeres con tendencia a presentar cloasma deben evitar la exposición al sol o a las radiaciones ultravioleta mientras estén empleando ExelRing.

En los siguientes casos, puede ocurrir que la mujer no se pueda insertar ExelRing correctamente o que expulse el anillo: prolapso uterino, cistocele y/o proctocele, estreñimiento crónico o grave.

En casos muy raros, se ha notificado que ExelRing ha sido insertado de forma inadvertida en la uretra, posiblemente alcanzando la vejiga. Por ello, debe tenerse en cuenta en diagnósticos diferenciales la posibilidad de una colocación incorrecta cuando hay síntomas de cistitis.

Durante el uso de ExelRing, la mujer puede experimentar ocasionalmente vaginitis. No hay indicios de que la eficacia de ExelRing se vea afectada por el tratamiento de la vaginitis o a la inversa

En raras ocasiones, se han notificado casos de adhesión del anillo al tejido vaginal, siendo necesaria la intervención de un profesional sanitario para su extracción.

Reacciones Adversas:

Las reacciones adversas que se han citado más frecuentemente en los ensayos clínicos con Etonogestrel / Etinilestradiol fueron cefalea, infecciones vaginales y flujo vaginal, cada una mencionada por un 5-6% de las mujeres.

#### Descripción de ciertas reacciones adversas

Se ha observado un aumento del riesgo de episodios trombóticos y tromboembólicos arteriales y venosos, entre ellos infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, accidentes isquémicos transitorios, trombosis venosa y embolia pulmonar, en mujeres que utilizan AHCs, que se comentan con más detalle en la sección 4.4.

Se han notificado también otras reacciones adversas en mujeres que utilizan AHCs, las cuales se comentan con más detalle en la sección 4.4.

Las reacciones adversas que han sido notificadas en ensayos clínicos, estudios observacionales o durante el uso posterior a la comercialización del anillo de Etonogestrel / Etinilestradiol se listan en la tabla siguiente.

Se relacionan los términos MedDRA más apropiados para describir una determinada reacción adversa.

Todas las reacciones adversas se enumeran por la clasificación de órganos y sistemas y la frecuencia: frecuentes (= 1/100 a < 1/10), poco frecuentes (= 1/1.000 a < 1/100), raras (= 1/10.000 a < 1/1.000) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Sistema orgánico	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida <sup>1</sup>
Infecciones e infestaciones	Infección vaginal	Cervicitis, Cistitis, Infección del tracto urinario		
Trastornos del sistema inmunológico				Hipersensibilidad
Trastornos del metabolismo y de		Aumento de apetito		

la nutrición				
Trastornos psiquiátricos	Depresión,  Libido disminuida	Labilidad afectiva, Alteración del humor, Cambios del estado de ánimo		
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea, Migraña	Mareo, Hipoestesia		
Trastornos oculares		Alteración visual		
Trastornos vasculares		Sofoco	Tromboembolismo venoso  Tromboembolismo arterial	
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal,  Náuseas	Distensión abdominal, Diarrea, Vómitos, Estreñimiento		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Acné	Alopecia, Eczema, Prurito, Erupción cutánea		Cloasma  Urticaria
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Dolor de espalda, Espasmos musculares, Dolor en una extremidad		
Trastornos renales y urinarios		Disuria, Tenesmo vesical, Polaquiuria		
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Mastalgia,  Prurito genital femenino,  Dismenorrea	Amenorrea, Molestias en las mamas, Aumento de tamaño de las mamas, Tumor de mama, Pólipo cervical, Sangrado coital,	Galactorrea	Trastorno de pene

	Dolor pélvico, Flujo vaginal	Dispareunia, Ectropión de cérvix, Enfermedad fibroquística de mama, Menorragia, Metrorragia, Molestias pélvicas,  Síndrome premenstrual, Espasmo uterino, Sensación de escozor vaginal, Olor vaginal,  Dolor vaginal, Molestias vulvovaginales, Sequed ad vulvovaginal		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Fatiga, Irritabilidad,  Malestar general, Edema, Sensación de cuerpo extraño		
Exploraciones complementarias	Aumento de peso	Aumento de la presión arterial		
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Molestia por un dispositivo médico, Expulsión de un dispositivo anticonceptivo o vaginal	Complicación relativa a un dispositivo contraceptivo,  Rotura de dispositivo		

1) Listado de reacciones adversas basado en notificaciones espontáneas. Se han notificado tumores dependientes de hormonas (por ejemplo tumores hepáticos, cáncer de mama) asociados con el uso de AHCs.

Interacciones:

## Efectos de otros medicamentos sobre ExelRing:

Pueden producirse interacciones con medicamentos o plantas medicinales que induzcan las enzimas microsomales, las cuales pueden causar un aumento del aclaramiento de las hormonas sexuales y pueden dar lugar a que se presente sangrado intermenstrual y/o fallo del anticonceptivo.

### Medidas a tomar

La inducción enzimática ya se puede observar al cabo de unos pocos días de tratamiento. La inducción enzimática máxima se observa generalmente en unas pocas semanas. Tras la suspensión del tratamiento farmacológico, la inducción enzimática puede continuar durante unas 4 semanas.

### Tratamiento a corto plazo

Las mujeres tratadas con medicamentos o plantas medicinales que sean inductores enzimáticos deben utilizar temporalmente un método de barrera u otro método anticonceptivo además de ExelRing. Nota: ExelRing no debe utilizarse junto con un preservativo femenino. El método de barrera debe utilizarse durante todo el tiempo del tratamiento farmacológico concomitante y durante los 28 días siguientes a su suspensión. Si la administración del fármaco concomitante continuara después de las 3 semanas del ciclo con anillo, se debe insertar inmediatamente el siguiente anillo sin dejar el intervalo habitual de descanso sin anillo.

### Tratamiento de larga duración

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

Las siguientes interacciones han sido publicadas en la literatura científica.

Sustancias que aumentan el aclaramiento de los anticonceptivos hormonales combinados

Pueden producirse interacciones con medicamentos o plantas medicinales que induzcan las enzimas microsomales, concretamente las enzimas del citocromo P450 (CYP), las cuales pueden causar un aumento del aclaramiento, reduciendo las concentraciones plasmáticas de las hormonas sexuales, lo que puede disminuir la eficacia de los anticonceptivos hormonales combinados, incluyendo

ExelRing. Estos medicamentos incluyen fenitoína, fenobarbital, primidona, bosentan, carbamazepina, rifampicina, y posiblemente también oxcarbamazepina, topiramato, felbamato, griseofulvina, algunos inhibidores de la proteasa del VIH (por ejemplo ritonavir) e inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (por ejemplo efavirenz), y productos que contengan la planta medicinal Hierba de San Juan.

Sustancias con efectos variables sobre el aclaramiento de los anticonceptivos hormonales combinados

Cuando se administran conjuntamente con anticonceptivos hormonales, muchas de las combinaciones de los inhibidores de la proteasa del VIH (por ejemplo nelfinavir) e inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (por ejemplo nevirapina), y/o combinaciones de medicamentos indicados para el tratamiento del virus (VHC) (por ejemplo boceprevir, telaprevir), pueden aumentar o disminuir las concentraciones plasmáticas de los progestágenos, incluyendo etonogestrel, o estrógenos. En algunos casos el efecto neto de estos cambios puede ser clínicamente relevante.

Sustancias que disminuyen el aclaramiento de los anticonceptivos hormonales combinados

La relevancia clínica de las interacciones potenciales con los inhibidores enzimáticos es aún desconocida. La administración concomitante de inhibidores potentes del CYP3A4 (por ejemplo ketoconazol, itraconazol, claritromicina) o moderados (por ejemplo fluconazol, diltiazem, eritromicina) puede aumentar las concentraciones séricas de estrógenos o progestágenos, incluyendo etonogestrel.

En base a datos de farmacocinética, es improbable que los antimicóticos administrados por vía vaginal y los espermicidas afecten la eficacia anticonceptiva y la seguridad de ExelRing. Durante el uso concomitante de óvulos antimicóticos, la posibilidad de que el anillo se abra es ligeramente mayor.

Los anticonceptivos hormonales pueden interferir en el metabolismo de otros medicamentos, por lo que las concentraciones plasmáticas y tisulares podrían incrementar (p. ej. ciclosporina) o disminuir (p. ej. lamotrigina).

Interacciones Farmacodinámicas



El uso concomitante con medicamentos que contengan ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir, con o sin ribavirina puede aumentar el riesgo de elevaciones de ALT

Por tanto, las mujeres que tomen ExelRing deben cambiar a un método anticonceptivo alternativo (por ejemplo, los métodos anticonceptivos de progestágeno solo o métodos no hormonales) antes de iniciar el tratamiento con esta combinación de medicamentos. ExelRing puede utilizarse 2 semanas después de la finalización del tratamiento con esta combinación de medicamentos.

### Pruebas de laboratorio

La utilización de anticonceptivos esteroideos puede afectar los resultados de ciertas pruebas de laboratorio, como son los parámetros bioquímicos de función, hepática, tiroidea, suprarrenal y renal, los niveles plasmáticos de proteínas transportadoras, (p. ej., globulina fijadora de corticosteroides y globulina fijadora de hormonas sexuales) fracciones lipídicas/lipoprotéicas; los parámetros del metabolismo de los carbohidratos y parámetros de coagulación y fibrinólisis. Por lo general, los cambios permanecen dentro de los límites normales de laboratorio

### Interacción Con Tampones Higiénicos

Los datos farmacocinéticos muestran que el uso de tampones no presenta ningún efecto sobre la absorción sistémica de las hormonas liberadas por ExelRing. En raras ocasiones ExelRing puede expulsarse al extraerse un tampón.

### Dosificación y Grupo Etario:

ExelRing contiene 11,0 mg de etonogestrel y 3,474 mg de etinilestradiol. El anillo libera etonogestrel y etinilestradiol con un promedio de 0,120 mg de etonogestrel y 0,015 mg de etinilestradiol respectivamente, cada 24 horas, durante un periodo de 3 semanas.

Una vez insertado ExelRing se deja en la vagina durante 3 semanas seguidas. Es recomendable que la mujer revise regularmente la presencia de ExelRing en la vagina (por ejemplo, antes y después de mantener relaciones sexuales)

ExelRing debe extraerse después de 3 semanas de uso, en el mismo día de la semana en que fue insertado. Después de una semana de descanso se inserta un nuevo anillo (por ejemplo, si ExelRing se inserta en un miércoles aproximadamente a las 22.00 h, el anillo debe extraerse también en miércoles 3

semanas más tarde, aproximadamente a las 22.00 h. El miércoles siguiente se insertará un nuevo anillo).

El sangrado por privación normalmente se inicia 2-3 días después de la extracción de ExelRing y puede no haber finalizado completamente en el momento de insertar el siguiente anillo.

ExelRing está indicado para mujeres en edad fértil. La seguridad y eficacia se ha establecido en mujeres entre 18 y 40 años de edad.

Vía de Administración: Intravaginal

Condición de venta: Venta con fórmula médica

El interesado presenta ante la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica de la nueva concentración
- Inclusión en normas farmacológicas
- Estudios de biodisponibilidad comparativa in vivo
- Inserto e Información Para Prescribir Versión del 24-05-2017

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el estudio de biodisponibilidad comparativa para el producto ExelRing Etinilestradiol/Etonogestrel Anillo Vaginal (libreando 0.015 mg/0.12 mg por día), fabricado por Laboratorios Leon Farma S.A. Frente al producto de la referencia Nuvaring® (Etinilestradiol / Etonogestrel) Anillo vaginal.

Por tanto, la Sala recomienda aprobar la evaluación farmacológica para el producto de la referencia únicamente con la siguiente información:

**Composición:**

**Cada anillo vaginal contiene 11mg de Etonogestrel y 3.474mg de Etinilestradiol**

**Forma Farmacéutica: Anillo Vaginal**

**Indicaciones:**

**Anticonceptivo**

### Contraindicaciones:

No se deben utilizar anticonceptivos hormonales combinados (AHCs) en las siguientes condiciones. El tratamiento se debe interrumpir inmediatamente si aparece cualquiera de estas circunstancias durante el empleo de ExelRing.

- Presencia o riesgo de tromboembolismo venoso (TEV).
- Tromboembolismo 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 proteína C activada (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 tromboembolismo venoso debido a la presencia de varios factores de riesgo o a la presencia de un factor de riesgo grave.
- Presencia o riesgo de tromboembolismo arterial (TEA).
- Tromboembolismo arterial: tromboembolismo arterial actual, antecedentes del mismo (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 tromboembolismo arterial, tal como hiperhomocisteinemia y anticuerpos antifosfolípidos (anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante del lupus).
- Antecedentes de migraña con síntomas neurológicos focales.
- Riesgo elevado de tromboembolismo arterial debido a múltiples factores de riesgo o a la presencia de un factor de riesgo grave como: Diabetes mellitus con síntomas vasculares, hipertensión grave y dislipoproteinemia intensa
- Pancreatitis o antecedentes de la misma si asociada con hipertrigliceridemia grave.
- Existencia o antecedentes de hepatopatía grave, siempre que los parámetros de la función hepática no se hayan normalizado.
- Existencia o antecedentes de tumores hepáticos (benignos o malignos).

- Existencia o sospecha de neoplasias malignas en órganos genitales o mama si son dependientes de esteroides sexuales.
- Hemorragia vaginal sin diagnosticar.
- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes de ExelRing
- ExelRing está contraindicado para uso concomitante con medicamentos que contengan ombitasvir/paritaprevir/ritonavir and Dasabuvir.
- No debe utilizarse en mujeres fumadoras mayores de 35 años
- Conocimiento o sospecha de embarazo.

#### Precauciones y Advertencias:

Si alguna de las afecciones o factores de riesgo que se mencionan a continuación está presente, se debe comentar con la mujer la idoneidad de ExelRing.

Si alguna de estas afecciones o de estos factores de riesgo se agrava o aparece por primera vez, se debe aconsejar a la mujer que consulte con su médico para determinar si se debe interrumpir el uso de ExelRing.

#### 1. Alteraciones de la circulación

##### Riesgo de Tromboembolismo venoso (TEV)

- El uso de cualquier anticonceptivo hormonal combinado (AHC) aumenta el riesgo de tromboembolismo venoso (TEV), comparado con la no utilización. Los medicamentos que contienen levonorgestrel, norgestimato o noretisterona se asocian con el riesgo más bajo de TEV. Otros medicamentos como ExelRing pueden tener hasta el doble de este nivel de riesgo. La decisión de utilizar cualquier medicamento diferente del que tiene el menor riesgo de TEV se debe tomar solamente después de comentarlo con la mujer para garantizar que comprende el riesgo de TEV con ExelRing, cómo afectan sus actuales factores de riesgo a este riesgo y que su riesgo de TEV es mayor durante el primer año de uso. También existen ciertas evidencias de que el riesgo aumenta cuando se reinicia el AHC después de una interrupción del uso de 4 semanas o más.
- Entre las mujeres que no utilizan un AHC y que no están embarazadas, aproximadamente 2 de cada 10.000 presentarán un TEV en el plazo de un

año. No obstante, el riesgo puede ser mucho mayor en cada mujer en particular, en función de sus factores de riesgo subyacentes.

- Se estima que de cada 10.000 mujeres que utilizan un AHC de dosis baja que contiene levonorgestrel, unas 6 presentarán un TEV en un año.

Se han hallado resultados contradictorios sobre el riesgo de TEV con el anillo que contiene Etonogestrel / Etinilestradiol en comparación con los AHCs que contienen levonorgestrel (con estimaciones del riesgo relativo que oscilaban entre ausencia de aumento, RR = 0,96, hasta casi una duplicación, RR = 1,90). Esto corresponde a entre unos 6 y 12 TEVs en un año entre 10.000 mujeres que utilizan el anillo de Etonogestrel / Etinilestradiol.

- En ambos casos, el número de TEVs por año es inferior al número esperado en mujeres durante el embarazo o en el período de posparto.
- El TEV puede ser mortal en el 1-2 % de los casos.
- De forma extremadamente rara, se han notificado casos de trombosis en otros vasos sanguíneos, p. ej., en venas y arterias hepáticas, mesentéricas, renales o retinianas, en usuarias de AHCs.

### Factores de riesgo de TEV

El riesgo de complicaciones tromboembólicas venosas en usuarias de AHCs puede aumentar sustancialmente en una mujer con factores de riesgo adicionales, en particular si existen varios factores de riesgo.

ExelRing está contraindicado si una mujer tiene varios factores de riesgo que le ponen en una situación de alto riesgo de trombosis venosa. Si una mujer tiene más de un factor de riesgo, es posible que el aumento del riesgo sea mayor que la suma de los factores individuales; en este caso se debe tener en cuenta su riesgo total de TEV. Si se considera que la relación beneficio/riesgo es negativa, no se debe prescribir un AHC.

Tabla: factores de riesgo TEV

Factor de riesgo	Comentario
------------------	------------

<p>Obesidad (índice de masa corporal (IMC) superior a 30 kg/m<sup>2</sup>).</p>	<p>El riesgo aumenta de forma sustancial con el aumento del IMC. Especialmente importante en mujeres con factores de riesgo adicionales.</p>
<p>Inmovilización prolongada, la cirugía mayor, cualquier intervención quirúrgica de las piernas o pelvis, neurocirugía o traumatismo importante.</p> <p>Nota: La inmovilización temporal, incluyendo los viajes en avión &gt;4</p>	<p>En estas circunstancias es aconsejable interrumpir el uso del parche/comprimido/anillo (en caso de intervención quirúrgica programada, al menos con cuatro semanas de antelación) y no reanudarlo hasta dos semanas después de que se recupere completamente la movilidad. Se debe utilizar otro método anticonceptivo para evitar un embarazo involuntario.</p> <p>Se debe considerar un tratamiento antitrombótico si no se ha interrumpido con antelación el uso de ExelRing.</p>
<p>Antecedentes familiares positivos (algún caso de tromboembolismo venoso en un hermano o en un progenitor, especialmente a una edad relativamente temprana, p. ej. antes de los 50 años).</p>	<p>Si se sospecha que existe una predisposición hereditaria, la mujer se debe derivar a un especialista antes de tomar la decisión de usar un AHC.</p>
<p>Otras enfermedades asociadas al TEV.</p>	<p>Cáncer, lupus eritematoso sistémico, síndrome urémico hemolítico, enfermedad intestinal inflamatoria crónica (enfermedad de Crohn o</p>

Aumento de la edad.	En especial por encima de los 35 años.
---------------------	--

No hay consenso sobre el posible papel de las venas varicosas y la tromboflebitis superficial en la aparición o progresión de la trombosis venosa.

Los factores bioquímicos que pueden ser indicio de predisposición hereditaria o adquirida para trombosis venosa o arterial incluyen resistencia a la Proteína C Activada (PCA), hiperhomocisteinemia, deficiencia de antitrombina-III, deficiencia de proteína C, deficiencia de proteína S, anticuerpos antifosfolípidos (anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante lúpico).

Es preciso tener en cuenta el aumento del riesgo de tromboembolismo en el embarazo, y en particular en el período de 6 semanas del puerperio (para obtener información sobre “Embarazo y lactancia”, ver sección

#### Síntomas de TEV (trombosis venosa profunda y embolia pulmonar)

En el caso de que se produzcan síntomas, se debe aconsejar a la mujer que busque asistencia médica urgente y que informe al profesional sanitario de que está tomando un AHC.

Los síntomas de trombosis venosa profunda (TVP) pueden incluir:  
Hinchazón unilateral de la pierna y/o pie o a lo largo de una vena de la pierna.

Dolor o sensibilidad en la pierna, que tal vez se advierta sólo al ponerse de pie o al caminar.

Aumento de la temperatura en la pierna afectada; enrojecimiento o decoloración de la piel de la pierna.

Los síntomas de embolia pulmonar (EP) pueden incluir:

- Aparición repentina de falta de aliento o respiración rápida injustificadas.
- Tos repentina que puede estar asociada a hemoptisis.
- Dolor torácico agudo.

- Aturdimiento intenso o mareo.
- Latidos cardíacos acelerados o irregulares.

Algunos de estos síntomas (p. ej. falta de aliento, tos) son inespecíficos y se pueden confundir con acontecimientos más frecuentes o menos graves (p. ej. infecciones del tracto respiratorio).

Otros signos de oclusión vascular pueden incluir: dolor repentino, hinchazón y ligera coloración azul de una extremidad.

Si la oclusión se produce en el ojo, los síntomas pueden variar desde visión borrosa indolora, que puede evolucionar hasta pérdida de la visión. A veces la pérdida de la visión se puede producir casi de inmediato.

### Riesgo de tromboembolismo arterial (TEA)

Estudios epidemiológicos han asociado el uso de los AHCs con un aumento del riesgo de tromboembolismo arterial (infarto de miocardio) o de accidente cerebrovascular (p. ej. accidente isquémico transitorio, ictus). Los episodios tromboembólicos arteriales pueden ser mortales.

#### Factores de riesgo de TEA

El riesgo de que se produzcan complicaciones tromboembólicas arteriales o un accidente cerebrovascular en usuarias de AHCs aumenta en mujeres con factores de riesgo. ExelRing está contraindicado si una mujer presenta varios factores de riesgo de TEA o uno grave que la ponen en una situación de alto riesgo de trombosis arterial. Si una mujer tiene más de un factor de riesgo, es posible que el aumento del riesgo sea mayor que la suma de los factores individuales; en este caso se debe tener en cuenta su riesgo total. Si se considera que la relación beneficio/riesgo es negativa, no se debe prescribir un AHC

**Tabla: Factores de riesgo de TEA**

Factor de riesgo	Comentario
Aumento de la edad.	En especial por encima de los 35 años.
Tabaquismo.	Se debe aconsejar a las mujeres que no fumen si desean utilizar un AHC. Se debe aconsejar encarecidamente a las mujeres de más de



	35 años que continúan fumando que utilicen un método anticonceptivo diferente.
Hipertensión arterial.	
Obesidad (índice de masa corporal superior a 30 kg/m <sup>2</sup> ).	El riesgo aumenta de forma sustancial con el aumento del IMC.  Especialmente importante en mujeres con factores de riesgo adicionales.
Antecedentes familiares positivos (algún caso de tromboembolismo arterial en un hermano o en un progenitor, especialmente a una edad relativamente temprana, p. ej. menos de 50 años).	Si se sospecha que existe una predisposición hereditaria, la mujer debe ser derivada a un especialista antes de tomar la decisión de usar un AHC
Migraña.	Un aumento de la frecuencia o la intensidad de las migrañas durante el uso de AHCs (que puede ser prodrómico de un acontecimiento cerebrovascular) puede motivar su interrupción inmediata.
Otras enfermedades asociadas a acontecimientos vasculares adversos.	Diabetes mellitus, hiperhomocisteinemia, valvulopatía y fibrilación auricular, dislipoproteinemia y lupus eritematoso sistémico.

## Síntomas de TEA

En el caso de que se produzcan síntomas, se debe aconsejar a la mujer que busque asistencia médica urgente y que informe al profesional sanitario de que está tomando un AHC.

Los síntomas de un accidente cerebrovascular pueden incluir:

- Entumecimiento o debilidad repentinos de la cara, brazo o pierna, especialmente en un lado del cuerpo.
- Dificultad repentina para caminar, mareo, pérdida del equilibrio o de la coordinación.
- Confusión repentina, dificultad para hablar o para comprender.
- Dificultad repentina de visión en un ojo o en ambos.
- Cefalea repentina, intensa o prolongada sin causa conocida.

- Pérdida del conocimiento o desmayo, con o sin convulsiones.

Los síntomas temporales sugieren que el episodio es un accidente isquémico transitorio (AIT).

Los síntomas de infarto de miocardio (IM) pueden incluir:

- Dolor, molestias, presión, pesadez, sensación de opresión o plenitud en el tórax, brazo o debajo del esternón.
- Malestar que irradia a la espalda, la mandíbula, la garganta, el brazo o el estómago.
- Sensación de plenitud, indigestión o ahogo.
- Sudoración, náuseas, vómitos o mareo.
- Debilidad extrema, ansiedad o falta de aliento.
- Latidos cardíacos acelerados o irregulares.

En caso de sospecha o confirmación de TEV o de TEA, se suspenderá el anticonceptivo hormonal combinado. Deberá instaurarse anticoncepción adecuada a causa de la teratogenicidad de la terapia anticoagulante (cumarinas).

## 2. Tumores

Estudios epidemiológicos indican que el uso a largo plazo de anticonceptivos orales supone un factor de riesgo de desarrollo de cáncer del cuello uterino en mujeres infectadas con el virus del papiloma humano (VPH). Sin embargo, todavía es incierto el grado en que estos resultados son atribuibles a factores de confusión, por ejemplo, diferencias en el número de parejas sexuales o el uso de anticonceptivos de barrera. No hay datos epidemiológicos sobre el riesgo de cáncer del cuello uterino en usuarias de ExelRing.

En un metanálisis realizado sobre 54 estudios epidemiológicos se ha observado que existe un ligero incremento del riesgo relativo ( $RR=1,24$ ) de que se diagnostique cáncer de mama en mujeres que están empleando anticonceptivos orales combinados. Este incremento desaparece gradualmente durante los 10 años posteriores a haber dejado de emplear anticonceptivos orales combinados. El cáncer de mama es raro entre mujeres de menos de 40 años, por lo que el aumento en el número de cánceres de mama diagnosticados entre mujeres usuarias actuales o recientes de anticonceptivos orales combinados es pequeño en relación con

el riesgo global de padecer cáncer de mama. Los cánceres de mama diagnosticados entre usuarias de anticonceptivos orales combinados tienden a ser menos avanzados clínicamente que los cánceres diagnosticados entre las mujeres que no los han empleado nunca. El incremento de riesgo observado puede ser debido a un diagnóstico más precoz de cáncer de mama entre las usuarias de anticonceptivos orales combinados, al efecto biológico de los anticonceptivos orales o a una combinación de ambos factores.

En raros casos se han observado tumores hepáticos benignos y aún más raramente malignos en usuarias de anticonceptivos orales combinados. En casos aislados, estos tumores han originado hemorragia intra-abdominal que supone una amenaza para la vida.

Por tanto, si en usuarias de ExelRing se presentase dolor epigástrico intenso, aumento del tamaño hepático o signos de hemorragia intra-abdominal, el diagnóstico diferencial debe contemplar la posibilidad de existencia de un tumor hepático.

#### **Alanina Aminotransferasa elevada**

Durante los ensayos clínicos en pacientes tratados por infecciones de virus de la hepatitis C (VHC) con medicamentos que contienen ombitasvir /paritaprevir/ritonavir y dasabuvir con o sin ribavirina, se produjeron elevaciones significativas de más de 5 veces el límite superior de alanina aminotransferasa, más frecuentes en mujeres que utilizaban medicamentos con etinilestradiol combinado como en los anticonceptivos hormonales combinados (AHC)

#### **Otras patologías**

En las mujeres con hipertrigliceridemia o antecedentes familiares de la misma puede existir un aumento del riesgo de padecer pancreatitis durante el empleo de anticonceptivos hormonales.

Durante el empleo de anticonceptivos hormonales se ha observado que muchas usuarias presentan pequeños aumentos de la tensión arterial, aunque raramente son clínicamente relevantes. No se ha establecido una relación definitiva entre el empleo de anticonceptivos hormonales y el desarrollo de hipertensión arterial clínica. Sin embargo, si durante el empleo

de ExelRing se desarrolla hipertensión clínicamente relevante, es prudente que el médico recomiende suspender el uso del anillo y tratar la hipertensión. Cuando se considere apropiado se puede reanudar el empleo de ExelRing si se consiguen valores de tensión arterial normales con el tratamiento antihipertensivo.

Los siguientes procesos pueden aparecer o agravarse en el curso del embarazo y durante el empleo de anticonceptivos hormonales, pero la evidencia de que exista una asociación con su uso no es concluyente: ictericia y/o prurito por colestasis; formación de cálculos biliares; porfiria; lupus eritematoso sistémico; síndrome urémico hemolítico; corea de Sydenham; herpes gestacional; pérdida de audición por otosclerosis; angioedema (hereditario).

Las alteraciones agudas o crónicas de la función hepática pueden requerir la interrupción del empleo de ExelRing hasta que los marcadores de la función hepática se normalicen. La reaparición de una ictericia colestática y/o prurito relacionados con colestasis, que se presentaron por primera vez durante un embarazo o coincidiendo con el empleo previo de esteroides sexuales requiere la suspensión del anillo.

Aunque los estrógenos y progestágenos pueden alterar la resistencia periférica a la insulina y la tolerancia a la glucosa, no existe evidencia de que sea necesario alterar el régimen terapéutico de las mujeres diabéticas que emplean anticoncepción hormonal. No obstante, estas mujeres requieren una cuidadosa supervisión médica durante el empleo de ExelRing, especialmente durante los primeros meses de uso.

Se ha notificado la primera aparición o agravamiento de la enfermedad de Crohn y de la colitis ulcerosa con el empleo de anticonceptivos hormonales, pero la evidencia de una asociación con su uso no es concluyente.

Ocasionalmente, se puede presentar cloasma sobre todo en las mujeres con antecedentes de cloasma gravídico. Las mujeres con tendencia a presentar cloasma deben evitar la exposición al sol o a las radiaciones ultravioleta mientras estén empleando ExelRing.

En los siguientes casos, puede ocurrir que la mujer no se pueda insertar ExelRing correctamente o que expulse el anillo: prolapso uterino, cistocele y/o proctocele, estreñimiento crónico o grave.

En casos muy raros, se ha notificado que ExelRing ha sido insertado de forma inadvertida en la uretra, posiblemente alcanzando la vejiga. Por ello, debe tenerse en cuenta en diagnósticos diferenciales la posibilidad de una colocación incorrecta cuando hay síntomas de cistitis.

Durante el uso de ExelRing, la mujer puede experimentar ocasionalmente vaginitis. No hay indicios de que la eficacia de ExelRing se vea afectada por el tratamiento de la vaginitis o a la inversa

En raras ocasiones, se han notificado casos de adhesión del anillo al tejido vaginal, siendo necesaria la intervención de un profesional sanitario para su extracción.

Efectos sobre las globulinas transportadoras: El componente estrógeno puede elevar las concentraciones de globulina transportadora de tiroxina, globulina transportadora de hormonas sexuales y la globulina transportadora de cortisol. La terapia de reemplazo con hormonas tiroideas o cortisol puede necesitar reajuste.

Síndrome de Shock Tóxico (SST): Casos de SST se han reportado por las usuarias de Exelring. El SST se ha asociado con los tampones y ciertos anticonceptivos de barrera, y, en algunos casos en los que las usuarias de NuvaRing también estaban usando tampones. No se ha establecido una relación causal entre el uso de Exelring y SST. Si una paciente exhibe signos o síntomas de SST, consideren la posibilidad de este diagnóstico e iniciar una evaluación médica adecuada y el tratamiento.

Observe cuidadosamente a las mujeres con historia de depresión y discontinúe ExelRing si la depresión recurre o se empeora.

#### Reacciones Adversas:

Las reacciones adversas que se han citado más frecuentemente en los ensayos clínicos con Etonogestrel / Etinilestradiol fueron cefalea, infecciones vaginales y flujo vaginal, cada una mencionada por un 5-6% de las mujeres.

#### Descripción de ciertas reacciones adversas

Se ha observado un aumento del riesgo de episodios trombóticos y tromboembólicos arteriales y venosos, entre ellos infarto de miocardio,

accidente cerebrovascular, accidentes isquémicos transitorios, trombosis venosa y embolia pulmonar, en mujeres que utilizan AHCs.

Se han notificado también otras reacciones adversas en mujeres que utilizan AHCs.

Las reacciones adversas que han sido notificadas en ensayos clínicos, estudios observacionales o durante el uso posterior a la comercialización del anillo de Etonogestrel / Etinilestradiol se listan en la tabla siguiente.

Se relacionan los términos MedDRA más apropiados para describir una determinada reacción adversa.

Todas las reacciones adversas se enumeran por la clasificación de órganos y sistemas y la frecuencia: frecuentes (= 1/100 a < 1/10), poco frecuentes (= 1/1.000 a < 1/100), raras (= 1/10.000 a < 1/1.000) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Sistema orgánico	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida <sup>1</sup>
Infecciones e infestaciones	Infección vaginal	Cervicitis, Cistitis, Infección del tracto urinario		
Trastornos del sistema inmunológico				Hipersensibilidad
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Aumento de apetito		
Trastornos psiquiátricos	Depresión, Libido disminuida	Labilidad afectiva, Alteración del humor, Cambios del estado de ánimo		
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea,	Mareo, Hipoestesia		

	<b>Migraña</b>			
<b>Trastornos oculares</b>		<b>Alteración visual</b>		
<b>Trastornos vasculares</b>		<b>Sofoco</b>	<b>Tromboembolismo venoso</b>  <b>Tromboembolismo arterial</b>	
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	<b>Dolor abdominal, Náuseas</b>	<b>Distensión abdominal, Diarrea, Vómitos, Estreñimiento</b>		
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	<b>Acné</b>	<b>Alopecia, Eczema, Prurito, Erupción cutánea</b>		<b>Cloasma</b>  <b>Urticaria</b>
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>		<b>Dolor de espalda, Espasmos musculares, Dolor en una extremidad</b>		
<b>Trastornos renales y urinarios</b>		<b>Disuria, Tenesmo vesical, Polaquiuria</b>		
<b>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</b>	<b>Mastalgia, Prurito genital femenino, Dismenorrea, Dolor pélvico, Flujo vaginal</b>	<b>Amenorrea, Molestias en las mamas, Aumento de tamaño de las mamas, Tumor de mama, Pólipo cervical, Sangrado coital, Dispareunia, Ectropión de cérvix, Enfermedad fibroquística de mama, Menorragia, Metrorragia, Molestias</b>	<b>Galactorrea</b>	<b>Trastorno de pene</b>

		<p>pélvicas,</p> <p>Síndrome premenstrual,</p> <p>Espasmo uterino, Sensación de escozor vaginal, Olor vaginal,</p> <p>Dolor vaginal, Molestias vulvovaginales, Sequedad vulvovaginal</p>		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		<p>Fatiga, Irritabilidad,</p> <p>Malestar general, Edema, Sensación de cuerpo extraño</p>		
Exploraciones complementarias	Aumento de peso	Aumento de la presión arterial		
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Molestia por un dispositivo médico, Expulsión de un dispositivo anticonceptivo vaginal	<p>Complicación relativa a un dispositivo contraceptivo,</p> <p>Rotura de dispositivo</p>		

**2) Listado de reacciones adversas basado en notificaciones espontáneas.**

Se han notificado tumores dependientes de hormonas (por ejemplo tumores hepáticos, cáncer de mama) asociados con el uso de AHCs.

**Interacciones:**

**Efectos de otros medicamentos sobre ExelRing:**



Pueden producirse interacciones con medicamentos o plantas medicinales que induzcan las enzimas microsomales, las cuales pueden causar un aumento del aclaramiento de las hormonas sexuales y pueden dar lugar a que se presente sangrado intermenstrual y/o fallo del anticonceptivo.

### Medidas a tomar

La inducción enzimática ya se puede observar al cabo de unos pocos días de tratamiento. La inducción enzimática máxima se observa generalmente en unas pocas semanas. Tras la suspensión del tratamiento farmacológico, la inducción enzimática puede continuar durante unas 4 semanas.

### Tratamiento a corto plazo

Las mujeres tratadas con medicamentos o plantas medicinales que sean inductores enzimáticos deben utilizar temporalmente un método de barrera u otro método anticonceptivo además de ExelRing. Nota: ExelRing no debe utilizarse junto con un preservativo femenino, diafragma o capuchón cervical. El método de barrera debe utilizarse durante todo el tiempo del tratamiento farmacológico concomitante y durante los 28 días siguientes a su suspensión. Si la administración del fármaco concomitante continuara después de las 3 semanas del ciclo con anillo, se debe insertar inmediatamente el siguiente anillo sin dejar el intervalo habitual de descanso sin anillo.

### Tratamiento de larga duración

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

Las siguientes interacciones han sido publicadas en la literatura científica.

### Sustancias que aumentan el aclaramiento de los anticonceptivos hormonales combinados

Pueden producirse interacciones con medicamentos o plantas medicinales que induzcan las enzimas microsomales, concretamente las enzimas del citocromo P450 (CYP), las cuales pueden causar un aumento del aclaramiento, reduciendo las concentraciones plasmáticas de las hormonas sexuales, lo que puede disminuir la eficacia de los anticonceptivos

hormonales combinados, incluyendo ExelRing. Estos medicamentos incluyen fenitoína, fenobarbital, primidona, bosentan, carbamazepina, rifampicina, y posiblemente también oxcarbamazepina, topiramato, felbamato, griseofulvina, algunos inhibidores de la proteasa del VIH (por ejemplo ritonavir) e inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (por ejemplo efavirenz), y productos que contengan la planta medicinal Hierba de San Juan.

### Sustancias con efectos variables sobre el aclaramiento de los anticonceptivos hormonales combinados

Cuando se administran conjuntamente con anticonceptivos hormonales, muchas de las combinaciones de los inhibidores de la proteasa del VIH (por ejemplo nelfinavir) e inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (por ejemplo nevirapina), y/o combinaciones de medicamentos indicados para el tratamiento del virus (VHC) (por ejemplo boceprevir, telaprevir), pueden aumentar o disminuir las concentraciones plasmáticas de los progestágenos, incluyendo etonogestrel, o estrógenos. En algunos casos el efecto neto de estos cambios puede ser clínicamente relevante.

### Sustancias que disminuyen el aclaramiento de los anticonceptivos hormonales combinados

La relevancia clínica de las interacciones potenciales con los inhibidores enzimáticos es aún desconocida. La administración concomitante de inhibidores potentes del CYP3A4 (por ejemplo ketoconazol, itraconazol, claritromicina) o moderados (por ejemplo fluconazol, diltiazem, eritromicina) puede aumentar las concentraciones séricas de estrógenos o progestágenos, incluyendo etonogestrel.

En base a datos de farmacocinética, es improbable que los antimicóticos administrados por vía vaginal y los espermicidas afecten la eficacia anticonceptiva y la seguridad de ExelRing. Durante el uso concomitante de óvulos antimicóticos, la posibilidad de que el anillo se abra es ligeramente mayor.

Los anticonceptivos hormonales pueden interferir en el metabolismo de otros medicamentos, por lo que las concentraciones plasmáticas y tisulares podrían incrementar (p. ej. ciclosporina) o disminuir (p. ej. lamotrigina).

## Interacciones Farmacodinámicas

El uso concomitante con medicamentos que contengan ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir, con o sin ribavirina puede aumentar el riesgo de elevaciones de ALT

Por tanto, las mujeres que tomen ExelRing deben cambiar a un método anticonceptivo alternativo (por ejemplo, los métodos anticonceptivos de progestágeno solo o métodos no hormonales) antes de iniciar el tratamiento con esta combinación de medicamentos. ExelRing puede utilizarse 2 semanas después de la finalización del tratamiento con esta combinación de medicamentos.

## Pruebas de laboratorio

La utilización de anticonceptivos esteroideos puede afectar los resultados de ciertas pruebas de laboratorio, como son los parámetros bioquímicos de función, hepática, tiroidea, suprarrenal y renal, los niveles plasmáticos de proteínas transportadoras, (p. ej., globulina fijadora de corticosteroides y globulina fijadora de hormonas sexuales) fracciones lipídicas/lipoprotéicas; los parámetros del metabolismo de los carbohidratos y parámetros de coagulación y fibrinólisis. Por lo general, los cambios permanecen dentro de los límites normales de laboratorio

## Interacción con Tampones Higiénicos

Los datos farmacocinéticos muestran que el uso de tampones no presenta ningún efecto sobre la absorción sistémica de las hormonas liberadas por ExelRing. En raras ocasiones ExelRing puede expulsarse al extraerse un tampón.

## Dosificación y Grupo Etario:

ExelRing contiene 11,0 mg de etonogestrel y 3,474 mg de etinilestradiol. El anillo libera etonogestrel y etinilestradiol con un promedio de 0,120 mg de etonogestrel y 0,015 mg de etinilestradiol respectivamente, cada 24 horas, durante un periodo de 3 semanas.

Una vez insertado ExelRing se deja en la vagina durante 3 semanas seguidas. Es recomendable que la mujer revise regularmente la presencia de

**ExelRing en la vagina (por ejemplo, antes y después de mantener relaciones sexuales)**

**ExelRing debe extraerse después de 3 semanas de uso, en el mismo día de la semana en que fue insertado. Después de una semana de descanso se inserta un nuevo anillo (por ejemplo, si ExelRing se inserta en un miércoles aproximadamente a las 22.00 h, el anillo debe extraerse también en miércoles 3 semanas más tarde, aproximadamente a las 22.00 h. El miércoles siguiente se insertará un nuevo anillo).**

**El sangrado por privación normalmente se inicia 2-3 días después de la extracción de ExelRing y puede no haber finalizado completamente en el momento de insertar el siguiente anillo.**

**ExelRing está indicado para mujeres en edad fértil. La seguridad y eficacia se ha establecido en mujeres entre 18 y 40 años de edad.**

**Uso con otros productos vaginales: ExelRing® puede interferir con la colocación y posición correctas de ciertos métodos de barrera femeninos como diafragma, capuchón cervical o condón femenino. Estos métodos no deben utilizarse como métodos de respaldo con ExelRing®.**

**Vía de Administración: Intravaginal**

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

**Norma farmacológica: 9.1.2.0.N10**

**Adicionalmente, la Sala recomienda ajustar Inserto e Información Para Prescribir, de acuerdo a lo conceptualizado en la presente acta.**

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

### 3.1.7 ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD Y BIOEQUIVALENCIA

#### 3.1.7.1 ULTRAGESIC®

Expediente : 20123982  
Radicado : 2017027803  
Fecha : 02/03/2017  
Interesado : Industrial Farmacéutica Unión de Vértices de Tecnofarma S.A

Composición: Cada cápsula dura contiene 200mg de Tramadol HCl (EP)

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación del estudio de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para Cápsulas de Liberación Prolongada de Tramadol 200 mg (Cipher® – Tramadol, en Colombia Ultragesic® 200 mg) frente a Tabletas de Tramadol 50 mg. de liberación inmediata ( ULTRAM® 50 mg ) así como Bioexención para las Cápsulas de liberación prolongada de Tramadol 100 y 150 mg (Cipher® – Tramadol, en Colombia Ultragesic® 100 Y 150 mg)

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe presentar un estudio comparativo de bioequivalencia frente al producto Adolonta de Grunental, en ayuno y con comidas quien presento estudios de seguridad y eficacia y es el de referencia para Colombia.

#### 3.1.7.2. TRIPZOL 100

Expediente : 20124540  
Radicado : 2017034554  
Fecha : 14/03/2017  
Interesado : Cipla Limited Sucursal Colombia

Composición: Cada cápsula contiene 100mg de Temozolomida

Forma farmacéutica: Cápsula

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

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

- **Allegar el formulario para el producto Temozolamida de 100mg, ya que el presentado en los dos radicados 2017034554 y 2017034517 corresponden a la información de Temozolamida de 20mg.**
- **Allegar el soporte que demuestre que el centro en el cual se desarrolló el estudio bioequivalencia In-vitro 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.**
- **Allegar el certificado de análisis incluyendo la prueba de potencia tanto para el producto en estudio como para el de la referencia utilizados en los perfiles de disolución. Recuerde que la diferencia máxima permitida entre los dos productos es de 5%.**
- **Indicar cómo se garantiza la imparcialidad e independencia Si el fabricante es el encargado de realizar el estudio de bioequivalencia.**

### 3.1.7.3. TRIPZOL 20

Expediente : 20124537  
Radicado : 2017034517  
Fecha : 14/03/2017  
Interesado : Cipla Limited Sucursal Colombia

Composición: Cada cápsula contiene 20 mg de Temozolomida

Forma farmacéutica: Cápsula

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

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

- **Aclarar cuáles fueron los lotes utilizados para realizar el estudio de Bioequivalencia In-vitro ya que los referenciados en el formulario difieren de los presentados en los reportes.**
- **Allegar el soporte que demuestre que el centro en el cual se desarrolló el estudio de bioequivalencia In-vitro 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.**
- **Allegar el certificado de análisis incluyendo la prueba de potencia tanto para el producto en estudio como para el de la referencia. Recuerde que la diferencia máxima permitida entre los dos productos es de 5%.**
- **Indicar cómo se garantiza la imparcialidad e independencia Si el fabricante es el encargado de realizar el estudio de bioequivalencia.**

#### 3.1.7.4. SUPACID

Expediente : 20127298  
Radicado : 2017064968  
Fecha : 10/05/2017  
Interesado : Pisa Farmacéutica de Colombia S.A

Composición: Cada tableta contiene 40mg de Pantoprazol

Forma farmacéutica: Tableta Liberación Retardada

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

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

- **Aclarar porque se usa como comparador Pantozol ® de Nyacomed, y no el Protonix de Wyeth.**
- **Allegar el estudio con comidas, teniendo en cuenta lo recomendado en la resolución 1124 de 2016 numeral 7.4.3.2. respecto a los productos de liberación modificada.**

- **Allegar el certificado de análisis incluyendo la prueba de potencia tanto para el producto en estudio como para el de la referencia. Recuerde que la diferencia máxima permitida entre los dos productos es de 5%.**

### 3.1.7.5. PRAMIXOLE® 0.375MG TABLETAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA

Expediente : 20127419  
Radicado : 2017066497  
Fecha : 12/05/2017  
Interesado : Laboratorios Legrand S.A.

Composición: Cada tableta de liberación prolongada contiene 0.375mg de Pramipexol

Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación del estudio de Bioequivalencia del producto Pramixole® 0.375mg tabletas de liberación prolongada (Pramipexol diclorhidrato 0.375mg tabletas de liberación prolongada) versus el producto de referencia Mirapex® ER (Pramipexole diclorhidrato 0.375mg tabletas de liberación prolongada) y los perfiles de disolución para Pramixole® 0.75mg tabletas de liberación prolongada, Pramixole® 1.5mg tabletas de liberación prolongada, Pramixole® 3.0mg tabletas de liberación prolongada, Pramixole® 4.5mg tabletas de liberación prolongada

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

- **Allegar el estudio de bioequivalencia in vivo en condición postprandial frente al producto de referencia Mirapex de 0,375mg conforme lo establece la resolución 1124 de 2016; numeral 7.1.4. Se allego únicamente el estudio en condición de ayuno.**



- **Allegar la validación completa del estudio de Bioequivalencia con los datos primarios tabulados y el soporte analítico (cromatogramas estos deben contener nombre de la muestra, volumen inyección, fecha de inyección y toda aquella que permita tener trazabilidad).**
- **Allegar la estabilidad del analito y del patrón interno en las soluciones stock y de trabajo y de las muestras durante todo el periodo de almacenamiento y en las condiciones de procesamiento.**
- **Aclarar cuál es la razón de la diferencia del comportamiento evidenciado en las gráficas de concentración vs tiempo del producto test y referencia para el mismo sujeto (folios 825 y 1156).**
- **Colocar de manera correcta la información de los folios en los cuales se encuentra la información que se cita en el formato de presentación código ASS—RSA-FM079, por cuanto al revisar los folios citados donde se encuentra la información, no corresponde, por ejemplo en el formato colocan folio 683 donde está la información de re análisis, reinyección, reintegración del análisis, pero al constatar no se encuentra dicha información. Allegar nuevamente el formato con la información.**
- **Indicar cómo se garantiza la imparcialidad e independencia por cuanto el fabricante tiene relación directa con los centros que realizan las tres etapas del estudio de Bioequivalencia.**

### 3.1.7.6. PRAMIXOLE® 3MG TABLETAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA

Expediente : 20127415  
Radicado : 2017066483  
Fecha : 12/05/2017  
Interesado : Laboratorios Legrand S.A.

Composición: Cada tableta de liberación prolongada contiene 3mg de Pramipexol

Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada

**Solicitud:** El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación del estudio de Bioequivalencia del producto Pramixole® 0.375mg tabletas de liberación prolongada (Pramipexol diclorhidrato 0.375mg tabletas de liberación prolongada) versus el producto de referencia Mirapex® ER (Pramipexole diclorhidrato 0.375mg tabletas de liberación prolongada) y los perfiles de disolución para Pramixole® 0.75mg tabletas de liberación prolongada, Pramixole® 1.5mg tabletas de liberación prolongada, Pramixole® 3.0mg tabletas de liberación prolongada, Pramixole® 4.5mg tabletas de liberación prolongada.

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

- **Allegar las formulas cuali-cuantitativas del producto Pramixole 3,0 mg tableta de liberación prolongada y del producto Pramixole con el cual fue realizado el estudio de bioequivalencia in-vivo (biolote). Tenga en cuenta que se debe dar cumplimiento a la resolución 1124 de 2016 numeral 10.3 proporcionalidad de dosis.**
- **Allegar los resultados de control de lote (certificado de análisis de lote), los cuales evidencien entre otros el número de lote, fecha de fabricación y la fecha de caducidad , potencia de los productos referencia y test utilizados en los perfiles de disolución. Resolución 1124 de 2016 numeral 7.3.1 y 7.3.2. Tenga en cuenta que de presentar nuevos perfiles debe allegar los certificados de análisis de los productos utilizados**
- **Justificar por qué presentan perfiles de disolución a condiciones diferentes a las establecidas en la Resolución 1124 de 2016 tenga en cuenta que de no tener soporte técnico suficiente debe realizar y allegar los perfiles de disolución a las condiciones establecidas en la resolución citada, junto con la validación completa de los perfiles de disolución a pH 1,2; 4.5 y 6,8 con los datos primarios y soportes analíticos (cromatogramas 20% del total, estos deben permitir trazabilidad del análisis como es tener fecha de análisis, volumen de inyección, identificación de las muestras).**
- **Adjuntar los resultados de los perfiles de disolución frente al producto Pramixole con el cual fue realizado el estudio de bioequivalencia in-vivo (biolote). junto con la calibración, el system sutability y un número representativo de los cromatogramas de las muestras analizadas (20%). (Los cromatogramas debe contener el información del analito(s) de interés,**

identificación de la muestra, volumen inyección, fecha de inyección, área, tiempo de retención y aquellas adicionales que permitan trazabilidad).

Tenga en cuenta que este trámite está vinculado al pronunciamiento final del radicado: 2017066497 que corresponde al producto Pramixole 0,375mg, una bioexención basada en la proporcionalidad de dosis se podrá conceder cuando el estudio de equivalencia in vivo ha sido realizado y aprobado.

### 3.1.7.7. PRAMIXOLE® 4.5MG TABLETAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA

Expediente : 20127414  
Radicado : 2017066478  
Fecha : 12/05/2017  
Interesado : Laboratorios Legrand S.A.

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

Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación del estudio de Bioequivalencia del producto Pramixole® 0.375mg tabletas de liberación prolongada (Pramipexol diclorhidrato 0.375mg tabletas de liberación prolongada) versus el producto de referencia Mirapex® ER (Pramipexole diclorhidrato 0.375mg tabletas de liberación prolongada) y los perfiles de disolución para Pramixole® 0.75mg tabletas de liberación prolongada, Pramixole® 1.5mg tabletas de liberación prolongada, Pramixole® 3.0mg tabletas de liberación prolongada, Pramixole® 4.5mg tabletas de liberación prolongada.

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

- **Allegar las formulas cuali-cuantitativas del producto Pramixole 4,5 mg tableta de liberación prolongada y del producto Pramixole con el cual fue realizado el estudio de bioequivalencia in-vivo (biolote). Tenga en cuenta que**

se debe dar cumplimiento a la resolución 1124 de 2016 numeral 10.3 proporcionalidad de dosis.

- **Allegar los resultados de control de lote (certificado de análisis de lote), los cuales evidencien entre otros el número de lote, fecha de fabricación y la fecha de caducidad, potencia de los productos referencia y test utilizados en los perfiles de disolución. Resolución 1124 de 2016 numeral 7.3.1 y 7.3.2. Tenga en cuenta que de presentar nuevos perfiles debe allegar los certificados de análisis de los productos utilizados**
- **Justificar por qué presentan perfiles de disolución a condiciones diferentes a las establecidas en la Resolución 1124 de 2016 tenga en cuenta que de no tener soporte técnico suficiente debe realizar y allegar los perfiles de disolución a las condiciones establecidas en la resolución citada, junto con la validación completa de los perfiles de disolución a pH 1,2; 4,5 y 6,8 con los datos primarios y soportes analíticos (cromatogramas 20% del total, estos deben permitir trazabilidad del análisis como es tener fecha de análisis, volumen de inyección, identificación de las muestras).**
- **Adjuntar los resultados de los perfiles de disolución frente al producto Pramixole con el cual fue realizado el estudio de bioequivalencia in-vivo (biolote). junto con la calibración, el system suitability y un número representativo de los cromatogramas de las muestras analizadas (20%). (Los cromatogramas debe contener el información del analito(s) de interés, identificación de la muestra, volumen inyección, fecha de inyección, área, tiempo de retención y aquellas adicionales que permitan trazabilidad).**

Tenga en cuenta que este trámite está vinculado al pronunciamiento final del radicado: 2017066497 que corresponde al producto Pramixole 0,375mg, una bioexención basada en la proporcionalidad de dosis se podrá conceder cuando el estudio de equivalencia in vivo ha sido realizado y aprobado

**3.1.7.8. PRAMIXOLE® 0.75MG TABLETAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA**

Expediente : 20127417  
Radicado : 2017066487  
Fecha : 12/05/2017  
Interesado : Laboratorios Legrand S.A.

Composición: Cada tableta de liberación prolongada contiene 0.75mg de Pramipexol

Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada

**Solicitud:** El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación del estudio de Bioequivalencia del producto Pramixole® 0.375mg tabletas de liberación prolongada (Pramipexol diclorhidrato 0.375mg tabletas de liberación prolongada) versus el producto de referencia Mirapex® ER (Pramipexole diclorhidrato 0.375mg tabletas de liberación prolongada) y los perfiles de disolución para Pramixole® 0.75mg tabletas de liberación prolongada, Pramixole® 1.5mg tabletas de liberación prolongada, Pramixole® 3.0mg tabletas de liberación prolongada, Pramixole® 4.5mg tabletas de liberación prolongada.

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

- **Allegar las formulas cuali-cuantitativas del producto Pramixole 0,75mg tableta de liberación prolongada y del producto Pramixole con el cual fue realizado el estudio de bioequivalencia in-vivo (biolote). Tenga en cuenta que se debe dar cumplimiento a la resolución 1124 de 2016 numeral 10.3 proporcionalidad de dosis.**
- **Allegar los resultados de control de lote (certificado de análisis de lote), los cuales evidencien entre otros el número de lote, fecha de fabricación y la fecha de caducidad , potencia de los productos referencia y test utilizados en los perfiles de disolución. Resolución 1124 de 2016 numeral 7.3.1 y 7.3.2. Tenga en cuenta que de presentar nuevos perfiles debe allegar los certificados de análisis de los productos utilizados**
- **Justificar por qué presentan perfiles de disolución a condiciones diferentes a las establecidas en la Resolución 1124 de 2016 tenga en cuenta que de no tener soporte técnico suficiente debe realizar y allegar los perfiles de disolución a las condiciones establecidas en la resolución citada, junto con la validación completa de los perfiles de disolución a pH 1,2; 4.5 y 6,8 con los datos primarios y soportes analíticos (cromatogramas 20% del**

total, estos deben permitir trazabilidad del análisis como es tener fecha de análisis, volumen de inyección, identificación de las muestras).

- Adjuntar los resultados de los perfiles de disolución frente al producto Pramixole con el cual fue realizado el estudio de bioequivalencia in-vivo (biolote). junto con la calibración, el system suitability y un número representativo de los cromatogramas de las muestras analizadas (20%). (Los cromatogramas debe contener el información del analito(s) de interés, identificación de la muestra, volumen inyección, fecha de inyección, área, tiempo de retención y aquellas adicionales que permitan trazabilidad).

Tenga en cuenta que este trámite está vinculado al pronunciamiento final del radicado: 2017066497 que corresponde al producto Pramixole 0,375mg, una bioexención basada en la proporcionalidad de dosis se podrá conceder cuando el estudio de equivalencia in vivo ha sido realizado y aprobado

### 3.1.7.9. PRAMIXOLE® 1.5MG TABLETAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA

Expediente : 20127416  
Radicado : 2017066484  
Fecha : 12/05/2017  
Interesado : Laboratorios Legrand S.A.

Composición: Cada tableta de liberación prolongada contiene 1.5mg de Pramipexol

Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación del estudio de Bioequivalencia del producto Pramixole® 0.375mg tabletas de liberación prolongada (Pramipexol diclorhidrato 0.375mg tabletas de liberación prolongada) versus el producto de referencia Mirapex® ER (Pramipexole diclorhidrato 0.375mg tabletas de liberación prolongada) y los perfiles de disolución para Pramixole® 0.75mg tabletas de liberación prolongada, Pramixole® 1.5mg tabletas de liberación prolongada, Pramixole® 3.0mg tabletas de liberación prolongada, Pramixole® 4.5mg tabletas de liberación prolongada.

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

- **Allegar las formulas cuali-cuantitativas del producto Pramixole 1,5 mg tableta de liberación prolongada y del producto Pramixole con el cual fue realizado el estudio de bioequivalencia in-vivo (biolote). Tenga en cuenta que se debe dar cumplimiento a la resolución 1124 de 2016 numeral 10.3 proporcionalidad de dosis.**
- **Allegar los resultados de control de lote (certificado de análisis de lote), los cuales evidencien entre otros el número de lote, fecha de fabricación y la fecha de caducidad , potencia de los productos referencia y test utilizados en los perfiles de disolución. Resolución 1124 de 2016 numeral 7.3.1 y 7.3.2. Tenga en cuenta que de presentar nuevos perfiles debe allegar los certificados de análisis de los productos utilizados**
- **Justificar por qué presentan perfiles de disolución a condiciones diferentes a las establecidas en la Resolución 1124 de 2016 tenga en cuenta que de no tener soporte técnico suficiente debe realizar y allegar los perfiles de disolución a las condiciones establecidas en la resolución citada, junto con la validación completa de los perfiles de disolución a pH 1,2; 4.5 y 6,8 con los datos primarios y soportes analíticos (cromatogramas 20% del total, estos deben permitir trazabilidad del análisis como es tener fecha de análisis, volumen de inyección, identificación de las muestras).**
- **Adjuntar los resultados de los perfiles de disolución frente al producto Pramixole con el cual fue realizado el estudio de bioequivalencia in-vivo (biolote). junto con la calibración, el system suitability y un número representativo de los cromatogramas de las muestras analizadas (20%). (Los cromatogramas debe contener el información del analito(s) de interés, identificación de la muestra, volumen inyección, fecha de inyección, área, tiempo de retención y aquellas adicionales que permitan trazabilidad).**

**Tenga en cuenta que este trámite está vinculado al pronunciamiento final del radicado: 2017066497 que corresponde al producto Pramixole 0,375mg, una bioexención basada en la proporcionalidad de dosis se podrá conceder cuando el estudio de equivalencia in vivo ha sido realizado y aprobado**

### 3.1.7.10. IMUDAY

Expediente : 20109807  
Radicado : 2016067757 / 2017151042  
Fecha : 18/10/2017  
Interesado : Aruna Asesores Ltda.  
Fabricante : Cipla Ltd.

Composición: Cada Cápsula contiene 400mg de Imatinib

Forma farmacéutica: Cápsula.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recurso de reposición contra la resolución 2017034283 en la que se negó la solicitud de estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para el producto IMATINIB 400mg y en su lugar se apruebe y conceda los estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para el producto IMATINIB 400MG

**CONCEPTO:** Revisada los argumentos presentados en el recurso de reposición, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, se recomienda aprobar el estudio de bioequivalencia para el producto Imuday, imatinib mesilato 400 g cápsulas fabricado por Cipla Ltd. India frente al producto de la referencia Glivec de Novartis.

### 3.1.7.11. QUETIAPINA

Expediente : 20108283  
Radicado : 2017142622  
Fecha : 03/10/2017  
Interesado : Laboratorios Legrand S.A.

Composición:

Cada tableta de liberación prolongada contiene 50mg de Quetiapina  
Cada tableta de liberación prolongada contiene 150mg de Quetiapina  
Cada tableta de liberación prolongada contiene 200mg de Quetiapina  
Cada tableta de liberación prolongada contiene 300mg de Quetiapina  
Cada tableta de liberación prolongada contiene 400mg de Quetiapina

Forma farmacéutica: Tabletas de liberación prolongada



**Solicitud:** El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de la Bioequivalencia del producto Quetiapina 400mg tabletas de liberación prolongada y de las concentraciones inferiores (Quetiapina 300mg tabletas de liberación prolongada, Quetiapina 200mg tabletas de liberación prolongada, Quetiapina 150mg tabletas de liberación prolongada, Quetiapina 50mg tabletas de liberación prolongada) apoyados en los estudios de Bioequivalencia de dosis única realizados para Quetiapina 50mg tabletas de liberación prolongada, Quetiapina 200mg tabletas de liberación prolongada, en condición de ayuno y Quetiapina 200mg tabletas de liberación prolongada en condiciones postprandiales versus el producto de referencia Seroquel prolong® tabletas de liberación prolongada; el estudio de bioequivalencia de dosis múltiple para Quetiapina 400mg tabletas de liberación prolongada en condición de ayuno y los perfiles de disolución desarrollados para Quetiapina 50mg, Quetiapina 150mg, Quetiapina 200mg, Quetiapina 300mg y Quetiapina 400mg tabletas de liberación prolongada en los tres pH (pH 1.2, pH 4.5, pH 6.5).

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

- **Aclarar la inconsistencia en el responsable de la fase analítica reportado del formato de presentación (Biopharma Services Inc) y de lo reportado en el informe del estudio (Anapharm Europe, S.L.U. y Algorithm Pharma).**
- **Indicar cómo se realizó el cálculo de f2 para los perfiles de disolución (numeral 10.6 del anexo técnico 1 de la resolución 1124 de 2016).**
- **Justificar por qué se realizan los perfiles de disolución en condiciones diferentes a las establecidas en la Resolución 1124 de 2016.**
- **Allegar los resultados de los perfiles de disolución en formato Excel y el 20% de los respectivos soportes cromatográfico/espectros.**
- **Allegar la validación de la metodología analítica completa de los perfiles de disolución, incluyendo los datos primarios, el protocolo y los respectivos soportes cromatográficos/espectros (mínimo 20%), tanto para el método como para el sistema.**

- **Allegar el certificado de análisis incluyendo la prueba de potencia de los lotes de los productos utilizados en los perfiles de disolución.**
- **Indicar cómo se garantiza la imparcialidad e independencia si el patrocinador/fabricante es el encargado de realizar los perfiles de disolución.**

### 3.1.7.12. PREGABALINA 75 mg PREGABALINA 150 mg

Expediente : 20115052  
Radicado : 2016130963 / 2017065245 / 2017069090  
Fecha : 10/05/2017  
Interesado : Procaps S.A.  
Fabricante : Msn Laboratories Private Limited

Composición:  
Cada cápsula dura contiene 75mg de Pregabalina  
Cada cápsula dura contiene 150mg de Pregabalina

Forma farmacéutica: Cápsula Dura

Solicitud: El interesado presenta ante la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017004549 emitido con base en el concepto del Acta No. 28 de 2016 numeral 3.2.12., con el fin de continuar con la aprobación la aprobación de los estudios clínicos y perfiles de disolución para el producto de la referencia.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda negar los perfiles de disolución para las concentraciones de 75mg y de 150mg de pregabalina, dado que interesado no dio respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el acta 28 de 2016, numeral 3.2.12. Lo anterior por cuanto no se allegó en la validación el parámetro de reproducibilidad (precisión intermedia) y no se adjuntó el soporte que demuestre que el centro en el cual se desarrolló los perfiles de disolución se encontraba 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 recuerda que India no es un país de referencia para Colombia.

### 3.1.7.13. EXTANO® 25mg TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20135023  
Radicado : 2017147821  
Fecha : 11/10/2017  
Interesado : Laboratorios Legrand S.A

Composición: Cada tableta recubierta contiene 25mg de Exemestano

Forma farmacéutica: Tabletas recubiertas

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de la Bioequivalencia del producto Exemestano 25mg tabletas recubiertas apoyados en el estudio de Bioequivalencia in vivo de dosis única realizado entre Exemestano 25mg tabletas recubiertas versus el producto de referencia Aromasin® 25mg tabletas recubiertas.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el estudio de bioequivalencia para el producto Extano® 25mg tabletas recubiertas fabricado por SYNTHON HISPANIA, S.L. Barcelona, España frente al producto de la referencia Aromasin de Pfizer.

### 3.1.7.14. ALPRAZOLAM tabletas 0,5 mg ALPRAZOLAM tabletas 1 mg

Expediente : 20112354  
Radicado : 2017139573  
Fecha : 27/09/2017  
Interesado : Pharmabiz S.A.S

Composición:  
Cada tableta cubierta contiene 0.5mg de Alprazolam

Cada tableta cubierta contiene 1mg de Alprazolam

Forma farmacéutica: Tableta cubierta

**Solicitud:** El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación del estudio de Biodisponibilidad Comparativa de Alprazolam 1 mg Comprimidos de Liberación Inmediata: Un estudio cruzado de una sola dosis, abierto, aleatorizado, de dos secuencias, dos tratamientos, de dos períodos en sujetos sanos bajo condiciones de ayuno

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

- **Allegar el soporte que demuestre que el centro en el cual se desarrolló el estudio se encuentra certificado o reconocido por una autoridad sanitaria de referencia de acuerdo con lo establecido en el artículo 5 de la Resolución 1124 de 2016.**
- **Teniendo en cuenta que en su solicitud indica que el trámite de la referencia también aplica para la concentración de 0,5 mg, allegar los perfiles comparativos de disolución del biolote con dicha concentración a los tres pH 1,2 – 4,5 – 6,8 con su respectiva validación en las condiciones establecidas por la Resolución 1124 de 2016.**

### 3.1.7.15. XIGDUO® XR 5mg/1000mg

Expediente : 20082695  
Radicado : 2017140716  
Fecha : 28/09/2017  
Interesado : AstraZeneca Colombia S.A.S.

Composición: Cada tableta contiene 5mg de dapagliflozina 5 mg + 1000mg de Metformina HCl

Forma farmacéutica: Tableta recubierta de liberación prolongada

**Solicitud:** El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los perfiles de disolución comparativos entre

el fabricante actual y el nuevo fabricante propuesto para el producto de la referencia.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera adecuados los perfiles de disolución comparativos para el producto XIGDUO® XR 5mg/1000mg como soporte de la adición de fabricante, sin embargo, se recomienda al Grupo de Registros Sanitarios la verificación de los demás requisitos para la aprobación de la modificación solicitada.

### 3.1.7.16. XIGDUO® XR 5mg/1000mg

Expediente : 20093349  
Radicado : 2017140711  
Fecha : 28/09/2017  
Interesado : AstraZeneca Colombia S.A.S

Composición: Cada tableta contiene 10 mg Dapagliflozina + 1000mg Metformina HCI

Forma farmacéutica: Tableta recubierta de liberación prolongada

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los perfiles de disolución comparativos entre el fabricante actual y el nuevo fabricante propuesto para el producto de la referencia.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera adecuados los perfiles de disolución comparativos para el producto XIGDUO® XR 10mg/1000mg como soporte de la adición de fabricante, sin embargo, se recomienda al Grupo de Registros Sanitarios la verificación de los demás requisitos para la aprobación de la modificación solicitada.

### 3.1.7.17. TOPIRAMATO

Expediente : 20133564  
Radicado : 2017132801

Fecha : 14/09/2017  
Interesado : Tecnoquimicas S.A.

Composición: Cada tableta contiene 100mg de Topiramato

Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud:

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación del estudio in vivo / in vitro para el producto de la referencia.

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

- **Aclarar por qué se incluyeron en el estudio mujeres, teniendo en cuenta que debido al riesgo de teratogenicidad de topiramato, se recomienda que los estudios sean conducidos en voluntarios masculinos. Indicar el seguimiento a los voluntarios, posterior a la finalización del estudio.**
- **Allegar el soporte que evidencie la estabilidad de las muestras de los voluntarios durante el tiempo de almacenamiento, es decir, desde el año en las cuales fueron obtenidas (2015), hasta el año de su cuantificación (2017). Se aclara que los resultados de 2016 y de 2017 de un único voluntario no son representativos para demostrar la estabilidad de 2 años. Adicionalmente, aclarar y allegar el método analítico y la validación del mismo, con el cual se cuantificaron las muestras en 2016, dado que la validación allegada es de 2017.**
- **Aclarar cuál fue la metodología analítica empleada en el análisis de las muestras si esta metodología corresponde a una validada, en atención a que se evidencia que las condiciones metodológicas son diferentes a lo reportado en el estudio y lo reportado en la validación.**
- **Aclarar el límite inferior de cuantificación ya que se indican diferentes valores en diferentes unidades en los folios 375, 377 y 436. Aclarar si los resultados de algunos voluntarios están por debajo de este valor.**

- Allegar los datos primarios obtenidos para cada individuo (áreas). Adicionalmente, allegar las gráficas de comparativas de concentración vs. tiempo para cada sujeto del estudio.
- Allegar el certificado de análisis incluyendo la prueba de potencia para el producto de referencia. Adicionalmente aclarar las inconsistencias en los datos de potencia del medicamento test reportado en el folio 24 (98.3%) y en lo reportado en el formato de presentación (100.9%).
- Aclarar la inconsistencia en el periodo de lavado ya que en el protocolo del estudio se indica 7 días (folio 242) y en formato de presentación se indica 14 (folio 85).
- Justificar los resultados de NC (no cuantificable) y ND no detectado y “ - ” e indicar a qué corresponden. Justificar las razones por las cuales pueden existir valores por debajo del límite inferior de cuantificación.
- Justificar por qué se tomó el tamaño muestral de literatura y no se utilizaron las ecuaciones establecidas para tal fin.
- Se recuerda que para optar a bioexención, no es suficiente presentar el perfil comparativo únicamente al pH de control de calidad sino que es necesario evaluar el comportamiento a pH 1.2, 4.5 y 6.8 y presentar la validación de la metodología analítica completa, independientemente de si el producto es o no farmacopeico. Adicionalmente, se aclara que el medicamento en estudio no cumple con los requisitos para clase III, y no puede optar a bioexención por el BCS, dado que no se da cumplimiento al numeral 10.2 del anexo técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016, que para optar a una bioexención los productos que contienen un IFA clase 3 *“todo excipiente en la formulación del producto propuesto deben ser cualitativamente iguales y cuantitativamente similares a los del producto de comparación”*.
- Describir la metodología para la determinación de los parámetros farmacocinéticos. Allegar nuevamente los resultados de los parámetros farmacocinéticos por sujeto, en formato Excel, indicando para el estudio: Tmax (mínimo); Cmax (mínimo); Cmax (máximo);

**C<sub>max</sub> (medio); AUC extrapolado (máximo), con sus respectivos promedios.**

**3.1.7.18. ADALAT® Oros 20 mg  
ADALAT® Oros 30 mg  
ADALAT® Oros 60 mg**

Expediente : 41212  
Radicado : 2017125098  
Fecha : 31/08/2017  
Interesado : Bayer S.A.

Composición:

Cada comprimido de liberación prolongada contiene 20 mg de Nifedipino.  
Cada comprimido de liberación prolongada contiene 30 mg de Nifedipino.  
Cada comprimido de liberación prolongada contiene 60 mg de Nifedipino.

Forma farmacéutica: tabletas de liberación osmótica

Solicitud:

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los estudios de biodisponibilidad, para los productos de la referencia.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda al grupo de registros sanitarios continuar con el trámite de renovación y la verificación de que no se hayan realizado modificaciones al proceso.

**3.1.7.19. CLORHIDRATO DE TAMSULOSINA**

Expediente : 19984678  
Radicado : 2017132910  
Fecha : 14/09/2017  
Interesado : Winthrop Pharmaceuticals de Colombia S.A



Composición: Cada capsula de gelatina contiene 333.333mg de Tamsulosin Clorhidrato

Forma farmacéutica: Cápsulas de liberación prolongada

Solicitud:

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación del estudio in vivo, para la modificación al registro sanitario – Cambio formula cuali cuantitativa con bioequivalencia, para el producto de la referencia.

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

- **Allegar el estudio de Bioequivalencia para el medicamento test que corresponde al registro sanitario frente al producto de referencia, por cuanto presenta un estudio de otro producto que tiene diferente responsable del proceso de encapsulado (Laboratorio Geolab). Se aclara que el proceso de encapsulado hace parte de proceso de fabricación del producto terminado.**
- **No se evidencia relación de los laboratorios que realizan el proceso de encapsulado (Laboratorio Geolab y los laboratorios Genfar, Sanofi-Aventis y Cipla Ltda ). Ni tampoco se evidencian soportes que los productos finales encapsulados por los tres laboratorios cumpaln con lo establecido en el numeral 7.3.1 del anexo técnico 1 de la resolución 1124 de 2016: “Tenga en cuenta que el producto farmacéutico multifuente utilizado en los estudios de bioequivalencia (BE) debe ser idéntico al producto farmacéutico comercial previsto. Por lo tanto, no sólo la composición y características de calidad (incluyendo la estabilidad), sino también los métodos de fabricación (incluyendo equipos y procedimientos) deben ser los mismos que los que se utilizará en los futuros ciclos de producción de rutina”. Allegar respectivos soportes legales y técnicos de lo anterior.**
- **Aclare en que parte del proceso interviene el fabricante Cipla Ltd.**
- **Allegar los soportes que demuestre que los diferentes fabricantes (encapsuladores) encapsulan el mismo producto a granel. Allegar el certificado de análisis del producto a granel.**

Tenga en cuenta que para adición de nuevos fabricantes es posible la presentación de perfiles de disolución frente al producto que realizó el estudio in vivo (biolote), se aclara que el estudio in vivo debe realizarse con su propio producto no sería posible realizar perfiles de disolución contra un producto de otro fabricantes que tiene procesos independientes sin relación alguna entre los mismos.

Tenga en cuenta que la documentación técnica que se allegue al Instituto deber ser presentada en idioma español y/o inglés.

### 3.1.7.20. LAMIVUDINA

Expediente : 19932466  
Radicado : 2017122099  
Fecha : 25/08/2017  
Interesado : Humax Pharmaceutical S.A

Composición: Cada tableta recubierta contiene 150mg de Lamivudina

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los estudios in vitro para segunda renovación de registro sanitario.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada y luego de realizar la calificación para una bioexención basada en el sistema de clasificación biofarmaceutica BCS, se evidencia que el medicamento test es clase 3 y no cumple con lo establecido en el numeral 10.2 del anexo 1 de la resolución 1124 de 2016 en cuanto a la evaluación de excipientes, por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar un estudio de bioequivalencia in vivo.

### 3.1.7.21. DOMIDE® 10mg cápsulas

Expediente : 20130206  
Radicado : 2017097395

Fecha : 12/07/2017  
Interesado : Laboratorios Legrand S.A.

Composición: Cada cápsula contiene 10mg de Lenalidomida

Forma farmacéutica: Cápsula

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación del estudio de Bioequivalencia del producto Lenalidomida 25mg cápsula dura versus el producto de referencia Revlimid 25mg cápsulas dura y los perfiles de disolución comparativos realizados con Lenalidomida 15mg cápsula dura, Lenalidomida 10mg cápsula dura y Lenalidomida 5mg cápsula dura

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que la información allegada trata de estudios de bioexención por proporcionalidad de dosis, debido a que el estudio In vivo para la concentración mayor está siendo evaluado es necesario aplazar el concepto.

### 3.1.7.22. DOMIDE® 15mg

Expediente : 20130203  
Radicado : 2017097387  
Fecha : 12/07/2017  
Interesado : Laboratorios Legrand S.A.

Composición: Cada cápsula contiene 15mg de Lenalidomida

Forma farmacéutica: Cápsula

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación del estudio de Bioequivalencia del producto Lenalidomida 25mg cápsula dura versus el producto de referencia Revlimid 25mg cápsulas dura y los perfiles de disolución comparativos realizados con Lenalidomida 15mg cápsula dura, Lenalidomida 10mg cápsula dura y Lenalidomida 5mg cápsula dura

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que la información allegada trata de estudios de bioexención por proporcionalidad de dosis,

debido a que el estudio In vivo para la concentración mayor está siendo evaluado es necesario aplazar el concepto.

### 3.1.7.23. DOMIDE® 25mg

Expediente : 20130202  
Radicado : 2017097370  
Fecha : 12/07/2017  
Interesado : Laboratorios Legrand S.A

Composición:  
Cada cápsula contiene 25mg de Lenalidomida

Forma farmacéutica: Cápsula

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación del estudio de Bioequivalencia del producto Lenalidomida 25mg cápsula dura versus el producto de referencia Revlimid 25mg cápsulas dura y los perfiles de disolución comparativos realizados con Lenalidomida 15mg cápsula dura, Lenalidomida 10mg cápsula dura y Lenalidomida 5mg cápsula dura

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

- **Allegar información acerca del tamaño del lote de donde se tomaron las muestras con las que se realizaron los estudios, con el fin de evaluar el cumplimiento a lo establecido en el numeral 7.3.1 del anexo 1 de la resolución 1124 de 2016.**
- **Allegar los soportes que demuestren que el centro en el cual se desarrolló el estudio de bioequivalencia (tanto para la fase clínica como para la fase analítica) se encontraba certificado o reconocido por una autoridad sanitaria de referencia de acuerdo con lo establecido en el artículo 5 de la Resolución 1124 de 2016.**

### 3.1.7.24. DOMIDE® 25MG CÁPSULAS

Expediente : 20132265  
Radicado : 2017118837

Fecha : 18/08/2017  
Interesado : Laboratorios Legrand S.A.

Composición: Cada cápsula dura contiene 5mg de Lenalidomida

Forma Farmacéutica: Cápsula

El interesado solicita a la Sala especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación del estudio de Bioequivalencia del producto Lenalidomida 25mg cápsula dura versus el producto de referencia Revlimid 25mg cápsulas dura y los perfiles de disolución comparativos realizados con Lenalidomida 15mg cápsula dura, Lenalidomida 10mg cápsula dura y Lenalidomida 5mg cápsula dura.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que la información allegada trata de estudios de bioexención por proporcionalidad de dosis, debido a que el estudio In vivo para la concentración mayor está siendo evaluado es necesario aplazar el concepto.

### 3.1.7.25. TOXTREX

Expediente : 20130424  
Radicado : 2017099477  
Fecha : 14/07/2017  
Interesado : Xinetix Pharma S.A.S.

Composición:  
Cada capsula contiene 4mg de Tolterodina Tartrato  
Cada capsula contiene 2mg de Tolterodina Tartrato

Forma farmacéutica: capsulas de liberación extendida

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia para Tolterodina Tartrato 4mg capsulas de liberación extendida y perfiles de disolución comparativos para Tolterodina Tartrato 2mg capsulas de liberación extendida.

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

- Allegar los soportes que demuestren que el centro en el cual se desarrolló el estudio de bioequivalencia se encontraba certificado o reconocido por una autoridad sanitaria de referencia de acuerdo con lo establecido en el artículo 5 de la Resolución 1124 de 2016.
- Debido a que el producto es de liberación modificada se debe allegar el estudio de bioequivalencia en condiciones postprandiales, de acuerdo a lo establecido en el numeral 7.1.4 del anexo 1 de la resolución 1124 de 2016.
- Allegar la información de la validación analítica realizada durante el análisis de las muestras del estudio.
- Allegar la composición de las capsulas de 2mg, con el fin de verificar la proporcionalidad de las formulaciones.

### 3.1.7.26. ENDOL® SR 40 MG

Expediente : 20031937  
Radicado : 2016173063/2017149359/20181009416  
Fecha : 19/01/2018  
Interesado : Laboratorios Legrand S.A.  
Fabricante : Laboratorios Legrand S.A.

Composición: Cada tableta de liberación prolongada contiene Oxidona Clorhidrato 40 mg.

Forma farmacéutica: tableta de liberación prolongada

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la Aprobación del estudio de Bioequivalencia para el proceso de renovación

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

**Allegar el estudio de bioequivalencia in vivo dando cumplimiento al cronograma presentado con radicado 2017149359 del 13/10/2017; por tanto los perfiles de disolución presentados con el alcance No. 20181009416 del**

**19/01/2018 serán evaluados una vez tenga concepto de aprobado el estudio de bioequivalencia in-vivo.**

### **3.1.7.27. ENDOL® SR 20 MG**

Expediente : 20036387  
Radicado : 20161730532017162397  
Fecha : 08/11/2017  
Interesado : Laboratorios Legrand S.A.  
Fabricante : Laboratorios Legrand S.A.

Composición: Cada tableta de liberación prolongada contiene Oxidona Clorhidrato 20 mg.

Forma farmacéutica: tableta de liberación prolongada

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la Aprobación de los estudios farmacocinéticos y los perfiles de disolución comparativos del producto Oxidona 10, 20 y 40 mg versus el producto de referencia Oxicontin® de Purdue Pharmaceutical

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

**Allegar los perfiles de disolución frente a la concentración con la que presento el estudio in vivo y su concepto es aprobado. Dando cumplimiento al cronograma presentado con radicado 2017162397 del 08/11/2017. Para la información que allegue tenga en cuenta lo requerido en el Acta 01 de 2017 numeral 3.1.7.29.**

### **3.1.7.28. ENDOL® SR 10 MG**

Expediente : 20036388  
Radicado : 2016173024/2017162396  
Fecha : 08/11/2017  
Interesado : Laboratorios Legrand S.A.  
Fabricante : Laboratorios Legrand S.A.

Composición: Cada tableta de liberación prolongada contiene Oxiconona Clorhidrato 10 mg

Forma farmacéutica: tableta de liberación prolongada.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora evaluación 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 los perfiles de disolución frente la concentración con la que presento el estudio in vivo y su concepto es aprobado. Dando cumplimiento al cronograma presentado con radicado 2017162396 del 08/11/2017. Para la información que allegue tenga en cuenta lo requerido en el Acta 01 de 2017 numeral 3.1.7.30.**

### 3.1.7.29. BICALUTAMIDA

Expediente : 20135022  
Radicado : 2017147799  
Fecha : 11/10/2017  
Interesado : Laboratorios Legrand S.A.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 50mg de Bicalutamida

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación del estudio de Bioequivalencia del producto Bicalutamida tabletas 50 mg, manufacturer: Synthon Hispania S.L., Spain, lote 04D19IE versus el producto de referencia Casodex® 50 mg (Bicalutamide 50 mg tablet), manufacturer AstraZeneca UK Ltd., United Kingdom lote BR 317.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el estudio de bioequivalencia para el producto Bicalutamida tabletas 50 mg fabricado por SYNTHON HISPANIA, S.L. Barcelona, España. Frente al producto de la referencia Casodex® de AstraZeneca.



### 3.1.7.30. DIXMEDOX 150 MG

Expediente : 20116682  
Radicado : 2017144715  
Fecha : 05/10/2017  
Interesado : Pisa Farmaceutica de Colombia S.A

Composición: Cada capsula contiene 150mg de Pregabalina

Forma farmacéutica: Capsula

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

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

- **Aclarar por qué realizan el estudio con la dosis de 150mg y no con la de 300mg.**
- **Allegar el estudio posprandial in vivo**
- **Allegar los cromatogramas nuevamente de los folios 266-272, porque no es legible la información**
- **Allegar todas las curvas de calibración para cada análisis de las muestras de los sujetos con sus respectivos cromatogramas estos deben tener la información de fecha de inyección, nombre de la muestra inyectada, volumen inyectado, área, porque solo allegan las de la validación y algunas del análisis del periodo comprendido del 8 al 20 de septiembre de 2013 (folio 705) .**
- **Presentar nuevamente los cromatogramas de los sujetos donde se visualice el área de los analitos.**
- **Allegar los certificados de análisis de los productos referencia y multifuente utilizados en el estudio in vivo**

### 3.1.7.31. DIXMEDOX 75 MG

Expediente : 20116683  
Radicado : 2017144752  
Fecha : 05/10/2017  
Interesado : Pisa Farmaceutica de Colombia S.A

Composición: Cada capsula contiene 75mg de Pregabalina

Forma farmacéutica: Capsula

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los estudios de bioequivalencia in vitro para el producto de la referencia.

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

- **Allegar la validación de los perfiles de disolución a los 3 pHs 1,2 ; 4,5 y 6,8.**
- **Allegar los certificados de análisis de los productos de referencia y multifuente utilizados en los perfiles de disolución.**
- **Allegar la evidencia analítica (cromatogramas y/o espectros) de la validación y de los perfiles de disolución realizados, estos deben permitir trazabilidad por lo se deben allegar con información como nombre de la muestra, fecha de inyección , área del analito,**
- **Allegar el procedimiento utilizado para la determinación de los perfiles de disolución.**

**Tenga en cuenta que este trámite está vinculado al pronunciamiento final del radicado: 2017144715 que corresponde al producto Dixmedox 150mg, con el cual realizo el estudio in vivo; una bioexención basada en la proporcionalidad de dosis se podrá conceder cuando el estudio de equivalencia in vivo ha sido realizado y aprobado.**

### 3.1.7.32. RASAGILINA MESILATO TABLETA 1 MG (RAGITAR®)

Expediente : 20045921  
Radicado : 2017144373  
Fecha : 05/10/2017  
Interesado : Laboratorios Legrand S.A.

Composición: Cada tableta contiene 0.5 de Rasagilina

Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de la Bioequivalencia del producto Ragitar 0,5mg tabletas apoyados en el estudio de Bioequivalencia de dosis única realizado entre Ragitar 1mg tabletas versus el producto de referencia Azilect® 1mg tabletas y los perfiles de disolución desarrollados para Ragitar 1mg tabletas y Ragitar 0,5mg tabletas en los tres pH (pH1.2, pH 4.5, pH 6.5).

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

- **Allegar los resultados (con datos primarios) de perfiles de disolución a pH 1,2, 4,5 y 6,8 junto con la validación frente al producto Rasagilina mesilato tableta 1 mg, con el cual fue realizado el estudio de bioequivalencia in-vivo (biolote). Junto con la calibración, el system suitability y un número representativo de los cromatogramas y/o espectros de las muestras analizadas (20%). (Los cromatogramas y/o espectros deben contener la información del analito(s) de interés, identificación de la muestra, volumen inyección, fecha de inyección, área, tiempo de retención y aquellas adicionales que permitan trazabilidad.**
- **Allegar los certificados de los productos de referencia y test utilizados en los perfiles de disolución.**
- **Justificar por qué presenta los perfiles de disolución a condiciones diferentes a las establecidas en la Resolución 1124 de 2016, tenga en cuenta que de no tener soporte técnico suficiente debe realizar y allegar los perfiles de disolución a las condiciones establecidas en la**

resolución mencionada, además allegar la validación completa de los mismos. Allegar los datos primarios y soportes analíticos (cromatogramas mínimo 20% del total de obtenidos que sean representativos del análisis, estos deben permitir trazabilidad del análisis deben tener fecha de análisis, volumen de inyección, identificación de las muestras, area).

- Aclarar por qué utilizan el producto Rasagilina Mesilato tabletas 0,5 lote 3140610 cuya fecha de fabricación es junio 2010 (folios 1731,1738).
- Indicar cómo se garantiza la imparcialidad e independencia Si el fabricante es el encargado de realizar el estudio de bioequivalencia.
- Allegar el soporte que demuestre que el centro en el cual se desarrolló el estudio se encuentra certificado o reconocido por una autoridad sanitaria de referencia de acuerdo con lo establecido en el artículo 5 de la Resolución 1124 de 2016.

Tenga en cuenta que este trámite está vinculado al pronunciamiento final del radicado: 2017144359 que corresponde al producto Rasagilina Mesilato tab 1mg, una bioexención basada en la proporcionalidad de dosis se podrá conceder cuando el estudio de equivalencia in vivo ha sido realizado y aprobado

### 3.1.7.33. RASAGILINA MESILATO TABLETA 1 MG (RAGITAR®)

Expediente : 20044655  
Radicado : 2017144359  
Fecha : 05/10/2017  
Interesado : Laboratorios Legrand S.A.

Composición: Cada tableta contiene 1mg de Rasagilina

Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de la Bioequivalencia del producto Ragitar 1mg tabletas apoyados en el estudio de Bioequivalencia de dosis única realizado entre

Ragitar 1mg tabletas versus el producto de referencia Azilect® 1mg tabletas y los perfiles de disolución desarrollados para Ragitar 1mg tabletas y Ragitar 0,5mg tabletas en los tres pH (pH 1.2, pH 4.5, pH 6.5).

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

- **Allegar el estudio de bioequivalencia posprandial in vivo, conforme lo establece la resolución 1124 de 2016 numeral 7.4.3.1 por las características de la molécula**
- **Allegar cromatogramas legibles por cuanto los presentados en los folio 999-1000 no permite visualizar una información clara.**
- **Allegar los perfiles de disolución a pH 1,2: 4,5 y 6,8 a las condiciones establecidas en la resolución 1124 de 2016. Tenga en cuenta que el estudio de estos están vinculados a la aprobación del estudio in vivo. Los perfiles de disolución se deben desarrollar con productos que no estén vencidos.**
- **Allegar la validación de los perfiles de disolución**
- **Allegar los certificados de los centros donde se evidencie que estaban vigentes en el periodo de la realización de los estudios.**

### 3.1.7.34. PLENICA® 300 mg

Expediente : 20107937  
Radicado : 2016046711 / 2016175992 / 2016171541 / 2017137381  
Fecha : 22/09/2017  
Interesado : Laboratorios Siegfried S.A.S.  
Fabricante : Roemmers S.A..I.C.F.

Composición: Cada cápsula contiene 300mg de Pregabalina

Forma Farmacéutica: Cápsula

Indicaciones: Pregabalina está indicada para el tratamiento de dolor neuropático en adultos. Pregabalina está indicada como terapia coadyuvante de convulsiones

parciales, con o sin generalización secundaria, en pacientes a partir de los 12 años de edad. Está indicada en el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada. Tratamiento de dolor neuropático central en adultos. Manejo del síndrome de fibromialgia.

**Contraindicaciones:** Hipersensibilidad conocida al principio activo o a cualquiera de los excipientes. Trastornos neuropsiquiátricos y comportamiento e ideación suicida.

**Advertencias:**

**Pacientes diabéticos:** De acuerdo a la práctica clínica actual, ciertos pacientes diabéticos que ganen peso durante el tratamiento con pregabalina, pueden precisar un ajuste de los medicamentos hipoglucemiantes.

**Reacciones de hipersensibilidad:** Durante el periodo postcomercialización se han notificado casos de reacciones de hipersensibilidad, incluyendo casos de angioedema. Si aparecen síntomas de angioedema, como son tumefacción facial, perioral o de las vías respiratorias superiores, se debe suspender inmediatamente el tratamiento con pregabalina.

**Mareos, somnolencia, pérdida de conocimiento, confusión y deterioro mental:** El tratamiento con pregabalina se ha asociado a mareos y somnolencia, lo cual podría incrementar los casos de lesiones accidentales (caídas) en la población anciana. Asimismo se han notificado, durante el periodo postcomercialización, casos de pérdida de conocimiento, confusión y deterioro mental. Por tanto, se debe aconsejar a los pacientes que tengan precaución hasta que se familiaricen con los potenciales efectos del medicamento.

**Efectos relacionados con la visión**

En ensayos clínicos controlados, una mayor proporción de pacientes tratados con pregabalina, en comparación con aquellos tratados con placebo, notificó visión borrosa que en la mayoría de los casos se resolvió al continuar con el tratamiento. En los ensayos clínicos en los que se llevaron a cabo pruebas oftalmológicas, la incidencia de disminución de la agudeza visual y alteración del campo visual fue mayor en pacientes tratados con pregabalina que en aquellos tratados con placebo; la incidencia de cambios fundoscópicos fue mayor en pacientes tratados con placebo

**Solicitud:** El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión revisora recurso de reposición contra la Resolución No. 2017028764 en

el sentido de revocar la decisión adoptada de negar la solicitud de aprobación de los estudios de Bioequivalencia para el producto de la referencia.

**CONCEPTO:** Revisados los argumentos expuestos en el recurso de reposición, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora ratifica la negación del estudio de bioequivalencia, por cuanto el interesado no desvirtúa los motivos de la negación ya que no se ajusta a lo solicitado mediante Acta No. 20 de 2016, numeral 3.2.13 para la validación de la metodología analítica, tales como los datos primarios, el protocolo y los respectivos soportes cromatográficos (mínimo 20%), tanto para el método como para el sistema. Lo allegado corresponde a una validación para la cuantificación del producto terminado realizado por el laboratorio fabricante, que de acuerdo con los cromatogramas allegados, fue realizado en 2013, por lo cual no aclaró lo requerido para validación bioanalítica para el estudio in vivo realizado en 2012 por el centro de bioequivalencia.

### 3.1.7.35. LETROZOL 2.5mg

Expediente : 20042511  
Radicado : 2017102349  
Fecha : 21/07/2017  
Interesado : Fresenius Kabi Colombia S.A.S

Composición: Cada tableta recubierta contiene 2.5mg de

Forma Farmacéutica: Tableta recubierta

El interesado solicita a la Sala especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación del estudio de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para el producto Letrozol 2,5 mg tabletas recubiertas.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar el soporte que demuestre que el centro en el cual se desarrolló el estudio se encuentra certificado o reconocido por una autoridad sanitaria de referencia de acuerdo con lo establecido en el artículo 5 de la Resolución 1124 de 2016.

### 3.1.7.36. ARMONIX

Expediente : 20128039  
Radicado : 2017074023  
Fecha : 26/05/2017  
Interesado : Laboratorio Lafrancol S.A.S

Composición: Cada tableta contiene 20mg de Leflunomida

Forma Farmacéutica: Tabletas

El interesado solicita a la Sala especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los estudios in vivo para el producto de la referencia.

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

- **Allegar el soporte que demuestre que el centro en el cual se desarrolló el estudio se encuentra certificado o reconocido por una autoridad sanitaria de referencia de acuerdo con lo establecido en el artículo 5 de la Resolución 1124 de 2016.**
- **Allegar el certificado de análisis incluyendo la prueba de potencia tanto para el producto en estudio como para el de la referencia. Recuerde que la diferencia máxima permitida entre los dos productos es de 5%.**
- **Indicar cómo se calculó el tamaño muestral.**
- **Allegar los soportes cromatográficos (mínimo 20%) de la validación, tanto para el método como para el sistema.**
- **Allegar los soportes cromatográficos (mínimo 20%) de las corridas del estudio de bioequivalencia.**



### 3.1.7.37. AIZOL® TABLETAS

Expediente : 20047794  
Radicado : 2017097555  
Fecha : 12/07/2017  
Interesado : Next Pharma Sourcing S.A.S.

Composición: Cada tableta contiene 1mg de Anastrozol

Forma Farmacéutica: Tableta

El interesado solicita a la Sala especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora Aprobación de los estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para el producto de la referencia.

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

- **Allegar el soporte que demuestre que el centro en el cual se desarrolló el estudio se encontraba certificado o reconocido por una autoridad sanitaria de referencia de acuerdo con lo establecido en el artículo 5 de la Resolución 1124 de 2016. Ya que el allegado en el expediente corresponde a 2016 y el estudio fue realizado en 2006.**
- **Allegar el certificado de análisis incluyendo la prueba de potencia tanto para el producto en estudio como para el de la referencia. Recuerde que la diferencia máxima permitida entre los dos productos es de 5%.**
- **Considerando que el estudio fue realizado en 2006, 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.**

Siendo las 16:00 del día 02 de Febrero de 2018, se da por terminada la sesión ordinaria.

Se firma por los que en ella intervinieron:

---

**JORGE OLARTE CARO**  
Miembro SEM

---

**JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ**  
Miembro SEM

---

**MARIO FRANCISCO GUERRERO**  
Miembro SEM

---

**MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO**  
Miembro SEM

---

**JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ**  
Miembro SEM

---

**GICEL KARINA LÓPEZ GONZÁLEZ**  
Secretaria SEM

---

**FRANCISCO JAVIER SIERRA ESTEBAN**  
Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos  
Presidente SEM