



La salud
es de todos

Minsalud

COMISIÓN REVISORA
SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS
ACTA No. 38
SESIÓN EXTRAORDINARIA
19 DE DICIEMBRE DE 2018

1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM
2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR
3. TEMAS A TRATAR
 - 3.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS
 - 3.1.7 Estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia
 - 3.1.12 Inclusión / Exclusión de medicamentos vitales
 - 3.3 CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS
 - 3.4 ACLARACIONES

3. TEMAS A TRATAR

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

Siendo las 7:30 horas se da inicio a la sesión extraordinaria 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

Acta No. 38 de 2018 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR

NA

3. TEMAS A TRATAR

3.1.7. ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD Y BIOEQUIVALENCIA

3.1.7.1. KAXEL® 500 MG

Expediente : 20059955
Radicado : 20181154715
Fecha : 02/08/2018
Interesado : Pint Pharma Colombia S.A.S

Composición: Cada tableta contiene 500mg de Capecitabina

Forma farmacéutica: Tableta

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

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

- **Aclare y detalle los días de realización de las pruebas de Precisión y exactitud intermedia.**
- **Dado que el interesado indica que la fase clínica inició en octubre de 2009 y la fase analítica finalizó en octubre de 2010, allegue los soportes que evidencien la estabilidad de las muestras de los voluntarios durante ese tiempo de almacenamiento.**
- **Allegue el 20% de los cromatogramas originales de la validación, lo allegado no es legible.**

Acta No. 38 de 2018 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- **Aclare el tiempo de lavado (7 días), teniendo en cuenta la corta vida media de capecitabina y de sus metabolitos, y a la recomendación de la FDA en la guía para el producto específico de administrar el productos test y de referencia en dos días consecutivos.**
- **Allegar el soporte que demuestre que los centros en los cuales se desarrolló el estudio (A,B,C,D,E,F,G,H,I) se encontraban certificados o reconocidos por una autoridad sanitaria de referencia en la etapa clínica de acuerdo con lo establecido en el artículo 5 de la Resolución 1124 de 2016.**
- **De acuerdo a lo indicado por el interesado en el formato de presentación, el producto test se comercializa en Reino Unido, Francia, Nueva Zelanda y Bélgica, se deben allegar soportes de estas autorizaciones.**

3.1.7.2. ERLOTINIB

Expediente : 20107770
Radicado : 2016044595 / 2016156130
Fecha : 02/11/2016
Interesado : Corealis Pharma, Canada for Pharmascience INC.,
Fabricante : Willow Pharma S.A.S

Composición: Cada tableta contiene 163.92 mg de Erlotinib

Forma farmacéutica: Tableta

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016012712 emitido mediante Acta No. 20 de 2016, numeral 3.2.21, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los del estudio de biodisponibilidad y aprobación del inserto versión 1 del 8 de Diciembre de 2014 producto de la referencia.

Acta No. 38 de 2018 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora complementa el concepto del Acta 03 de 2017, numeral 3.2.5., en el sentido de requerir para la concentración de erlotinib 100mg lo siguiente:

- **Allegar los perfiles de disolución a los pHs 1,2, 4,5, 6,8 y control de calidad teniendo en cuenta lo establecido en el numeral 10.6 de la Resolución 1124 de 2016: “Una declaración de que el IFA no es soluble en cualquiera de los medios no es suficiente, y deben presentarse los perfiles en ausencia de surfactante. La justificación de la elección y la concentración de surfactante deben ser proporcionadas. La concentración del tensioactivo debe ser tal que el poder discriminatorio de la prueba no se vea comprometido.”**
- **Aclarar quien realizó los perfiles de disolución y quien realizó la validación. Demostrar la relación entre los dos laboratorios. Allegar los ensayos de precisión intermedia y robustez entre los laboratorios.**
- **Allegar el soporte que demuestre que los centros en los cuales se desarrollaron los perfiles de disolución se encontraban certificados o reconocidos por una autoridad sanitaria de referencia de acuerdo con lo establecido en el artículo 5 de la Resolución 1124 de 2016.**
- **Allegar el 20% de los respectivos soportes cromatográficos (mínimo 20%), tanto de la validación como de los perfiles de disolución.**

3.1.7.3. LEVETIRACETAM 500 MG TABLETAS REC

Expediente : 20121331
Radicado : 20181181137
Fecha : 06/09/2018
Interesado : Laboratorio Profesional Farmacéutico LAPROFF S.A.

Composición: Cada tableta contiene 500mg de Levetiracetam

Forma farmacéutica: Tableta

Acta No. 38 de 2018 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

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

1. Teniendo en cuenta que en la inspección de BPM no incluye el departamento de investigación y desarrollo sírvase aclarar a que área pertenecen los equipos utilizados en el estudio, si los equipos pertenecen al área de investigación y desarrollo allegue:
 - Equipo de disolución: certificados de mantenimiento y calificación operacional y de desempeño
 - Cromatógrafo: certificado del mantenimiento y certificado de calificación
 - Balanza analítica: certificado de mantenimiento y calibración.
 - Medidor de pH: certificado de mantenimiento y calibración.
 - Columna: certificado del proveedor y formato de uso.

Todos los documentos deben corresponder a las fechas de la realización del estudio Julio de 2018.

2. Indicar la fecha de vencimiento de los lotes utilizados en el estudio de bioequivalencia.
3. Indicar el tamaño de los lotes (PO4315, PO4415, PO4515) utilizados en el estudio de bioexención y allegar los certificados analíticos para estos lotes y para el biolote.

3.1.7.4. ABIRATERONA

Expediente : 20117305
Radicado : 2016145246

Acta No. 38 de 2018 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Fecha : 30/11/2017
Interesado : Procaps S.A.
Fabricante : BDR Pharmaceuticals Int'l Pvt. Ltd.

Composición: Cada tableta contiene 250mg de Acetato de Abiraterona

Forma farmacéutica:

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora Recurso de Reposición frente a la Resolución No. 2018028243 con el fin de continuar con la aprobación del estudio clínico y perfiles de disolución para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisados los argumentos allegados en el recurso de reposición, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora ratifica la negación de los estudios de bioequivalencia presentados para este producto, dado que no cumple con los requisitos de la Resolución 1124 de 2016 en cuanto el centro donde se realizó el estudio no se encontraba certificado por una agencia de referencia, adicionalmente no se allegan los datos primarios de concentración vs tiempo de los voluntarios en el informe de biodisponibilidad y bioequivalencia.

3.1.7.5. KEPERTAN 500 MG

Expediente : 20025587
Radicado : 20181226712
Fecha : 02/11/2018
Interesado : AH Robins S.A.S

Composición:
Cada tableta contiene 500mg de Levetiracetam

Forma farmacéutica:
Tableta

Acta No. 38 de 2018 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los 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 el soporte que demuestre que el centro en el cual realizó los perfiles de disolución (Tesla Chemical S.A.S) se encuentra certificado o reconocido por una autoridad sanitaria de referencia de acuerdo con lo establecido en el artículo 5 de la Resolución 1124 de 2016. Se recuerda que el artículo 18 de la Resolución 1124 de 2016 derogó las Resoluciones 1400 de 2001, 1890 de 2001 y el numeral segundo y el párrafo 1° del artículo 3° de la Resolución 3619 de 2013. En dado caso de cumplir con el artículo 17 de la Resolución 1124 de 2016, allegue los soportes correspondientes.**
- **Indicar por qué sólo utilizó un único lote del medicamento test, siendo lo recomendado 3 lotes como mínimo. Adicionalmente, aclarar el tamaño del lote del producto test, por cuanto indica en el formato de presentación que corresponde sólo a 260 unidades.**
- **Indicar detalladamente cómo determinó f2, teniendo en cuenta que un máximo de un punto de tiempo se debe considerar después de que el 85% de disolución se ha alcanzado en el producto de referencia (comparador); y a que usted indica que en la determinación de f2, n corresponde a 84. Se recomienda la revisión de la determinación de f2.**
- **Allegar el certificado de análisis incluyendo la prueba de potencia para el producto de referencia.**
- **Allegue nuevamente la prueba de solubilidad realizada con un método apropiado para ello, y siguiendo los lineamientos establecidos en el numeral 10.1.1.1. del anexo técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016, ya que en lo allegado no se utilizó la dosis más alta de la formulación.**
- **Allegar los ensayos de robustez y estabilidad de la validación de la metodología analítica.**

Acta No. 38 de 2018 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.1.7.6. KEPERTAN 1000 MG

Expediente : 20025588
Radicado : 20181226718
Fecha : 02/11/2018
Interesado : AH Robins S.A.S

Composición:
Cada tableta contiene 1000mg de Levetiracetam

Forma farmacéutica:
Tableta

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 el soporte que demuestre que el centro en el cual realizó los perfiles de disolución (Tesla Chemical S.A.S) se encuentra certificado o reconocido por una autoridad sanitaria de referencia de acuerdo con lo establecido en el artículo 5 de la Resolución 1124 de 2016. Se recuerda que el artículo 18 de la Resolución 1124 de 2016 derogó las Resoluciones 1400 de 2001, 1890 de 2001 y el numeral segundo y el parágrafo 1° del artículo 3° de la Resolución 3619 de 2013. En dado caso de cumplir con el artículo 17 de la Resolución 1124 de 2016, allegue los soportes correspondientes.**
- **Indicar por qué sólo utilizó un único lote del medicamento test, siendo lo recomendado 3 lotes como mínimo. Adicionalmente, aclarar el tamaño del lote del producto test, por cuanto indica en el formato de presentación que corresponde sólo a 260 unidades.**
- **Indicar detalladamente cómo determinó f2, teniendo en cuenta que un máximo de un punto de tiempo se debe considerar después de que el 85% de**

Acta No. 38 de 2018 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



disolución se ha alcanzado en el producto de referencia (comparador); y a que usted indica que en la determinación de f2, n corresponde a 84. Se recomienda la revisión de la determinación de f2.

- **Allegar el certificado de análisis incluyendo la prueba de potencia para el producto de referencia.**
- **Allegue nuevamente la prueba de solubilidad realizada con un método apropiado para ello, y siguiendo los lineamientos establecidos en el numeral 10.1.1.1. del anexo técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016, ya que en lo allegado no se utilizó la dosis más alta de la formulación.**
- **Allegar los ensayos de robustez y estabilidad de la validación de la metodología analítica.**

3.1.7.7. ABIRASUN

Expediente : 20120942
Radicado : 2016183297 / 20181146770
Fecha : 23/07/2018
Interesado : Química Fina S.A.
Fabricante : Sun Pharmaceutical Industries Ltd.

Composición: Cada tableta contiene 250mg de Abiraterona

Forma farmacéutica: Tableta

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018006561 emitido mediante Acta No. 3.2.10 con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los estudios de Bioequivalencia para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento emitido mediante Acta No. 17 de 2017 Segunda Parte SEMPB, numeral 3.2.10., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el estudio de bioequivalencia para el producto Acetato de Abiraterona 250 mg tabletas fabricado por Sun

Acta No. 38 de 2018 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Pharmaceutical Industries Limited, India frente al producto de referencia de Janssen Cilag S.A.

3.1.7.8. PREJOTAC® 5 MG CAPSULAS

Expediente : 20052592
Radicado : 20181219906
Fecha : 25/10/2018
Interesado : Laboratorios Legrand S.A.

Composición:
Cada cápsula contiene 5mg de Tacrolimus

Forma farmacéutica:
Cápsula

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:

En cuanto al estudio in vivo:

- **Allegar la evidencia del procedimiento estadístico para la determinación del tamaño de la muestra para el estudio de bioequivalencia. Allegar también la bibliografía donde se extrajo el coeficiente de variación, dato utilizado en la determinación del tamaño de la muestra teniendo en cuenta que el Tacrolimus es un principio activo de estrecho margen terapéutico**
- **Allegar el estudio de bioequivalencia en ayuno y con alimento dando cumplimiento al rango de aceptación de 90 a 111%, (numeral 7.7 de la resolución 1124 de 2016) para API de estrecho margen terapéutico. Tenga en cuenta que si bien el producto es de liberación inmediata, el producto**

Acta No. 38 de 2018 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(t) 2948700
www.invima.gov.co





de referencia presenta administración en ayuno y en estado posprandial, razón para realizarse en estas últimas condiciones el estudio.

- Aclarar por qué no se tienen todos los datos preclínicos de los sujetos 6, 24, 25 en los diferentes tiempos (folio 89, 91, 92,93, 95, 97).
- Allegar la validación completa del estudio in vivo (efecto carry-over, efecto matriz, muestras lipolipemidica y hemolizada, etc) con los soportes cromatograficos (correspondientes al 20% del total obtenido, estos deben contener información que permita trazabilidad).
- Allegar los cromatogramas de las muestras de los sujetos (correspondientes al 20% del total obtenido).
- Allegar la fecha de ingreso y egreso de los participantes en cada etapa en la que participo, al igual la fecha y hora de toma de muestra de cada uno.
- Aclarar por qué emplea outlier si no se estableció en el protocolo y considerando las características del API.

En cuanto al estudio in vitro:

- Allegar la validación completa de los perfiles de disolución a los pH 1,2; 4,5 y 6.8 con soporte cromatografico (el 20% del total obtenido de todos los ensayos). Adicional justificar los resultados presentados en la tabla 2 (folio 1036) del ensayo de precisión del método de la validación de los perfiles por cuanto si tiene muestras con concentraciones similares entre las muestras y estándar por que se obtiene resultados tan diferentes para los productos con concentraciones 0,5mg, 1mg y 5mg.
- Allegar los resultados obtenidos de cada tableta y los cromatogramas de los perfiles de disolución para cada concentración solicitada por el interesado (20% del total obtenido, estos deben contener información que permitan tener trazabilidad (nombre de la muestra, longitud, fecha de análisis, área, etc).
- Certificar que no se han producido cambios en la formulación o en el proceso de fabricación que puedan alterar la absorción del fármaco, y

Acta No. 38 de 2018 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



que el producto de prueba es idéntico al producto farmacéutico que presenta para su registro (numeral 7.8 del anexo 1 de la Resolución 1124 de 2016), considerando que el estudio fue realizado en 2011.

- Allegar el certificado de análisis del fabricante de las cápsulas.
- Allegar el certificado de análisis del principio activo utilizado para la fabricación.
- Aclarar por qué estableció un muestreo tan prolongado si el producto no es de liberación prolongada.
- Aclarar qué relación presenta la palabra Pedrosa con el estudio, en el ítem de resultados del formato de solicitud de evaluación del estudio allegan lo siguiente:” Después de la administración oral, el medicamento se detectó en la sangre hasta 120.0 horas después de la dosis. No se detectó concentración de predosa para ningún sujeto en ambos períodos.”
- Allegar la respuesta de aprobación de la agencia de Australia, otorgado al producto terminado Tacrolimus con fabricante Alken.
- Allegar el soporte que demuestre que el centro Clinigene International Ltd y Metropolis Health Services (Main Lab) 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. en el periodo que se desarrolló el estudio
- Tenga en cuenta que la evaluación de los productos de tacrolimus 0,5mg cápsulas y tacrolimus 1 mg cápsulas están vinculados al concepto de esta Sala frente al estudio in vivo del producto Tacrolimous de 5mg cápsulas.
- Tenga en cuenta que de ser aprobado el estudio de bioequivalencia el tamaño del lote industrial de 10000 unidades puede ser aceptado si corresponde al tamaño de lote de producción propuesto, entendiendo que a futuro no será aceptada la ampliación del tamaño de lotes

Acta No. 38 de 2018 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



industriales sin estudio in vitro y/o datos in vivo, según corresponda, de acuerdo al numeral 7.3.2 de la resolución 1124 de 2016.

3.1.7.9. HB ONCOBRAIN® 5MG CAPSULAS

Expediente : 20060269
Radicado : 20181222390
Fecha : 29/10/2018
Interesado : Hb Human Bioscience S.A.S

Composición:
Cada capsula dura contiene 5mg de Temozolomida

Forma farmacéutica:
Capsula dura

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los estudios de 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 la solicitud por que especifica varias concentraciones pero no allega información soporte para todas las solicitadas.**
- **Allegar datos primarios de la prueba solubilidad y el pH inicial y final al cual fue determinada y los datos como lo establece el numeral 10.1.1.1 de la resolución 1124 de 2016. Además allegar la información del producto a estudiar por cuanto indica la sección de solubilidad e indican ver módulo 5.3.1.2.2 (folio 377), pero no se encontró.**
- **Allegar soporte técnico que no ha tenido ninguna modificación en la composición cualicuantitativa, proceso de fabricación u otro aspecto que afecte el comportamiento farmacocinético el producto, por cuanto información que allega es con lotes del 2008.**

Acta No. 38 de 2018 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- **Allegar la validación de la metodología analítica completa de los perfiles de disolución a pH 1,2; 4,5 y 6,8 con el soporte analítico (20% de cromatogramas, espectros, etc que correspondan al total obtenido), la validación deber haber sido realizada antes del desarrollo de los perfiles del estudio. Tenga en cuenta que según su información se realizó en canastilla y paletas.**
- **Allegar los resultados de los perfiles de disolución con las unidades utilizadas (resolución 1124 de 2016 numeral 10.6) a los pH 1,2 ; 4.5 y 6.8 de todas las concentraciones solicitadas del producto test frente al producto de referencia correspondiente por concentración.**
- **Allegar el certificado de análisis del producto test y referencia que fueron utilizados en el estudio, los cuales deben contener la potencia. Recuerde que la diferencia máxima permitida entre ellos es de 5% (resolución 1124 de 2016 numeral 7.3.2).**
- **Aclarar la información allegada en el formato de presentación y evaluación de estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia código ASS-RSA-FM079, frente a la potencia del producto de referencia y test; colocar la información del tamaño del lote, demás tenga en cuenta que no aplica la información de la etapa clínica y estadística allegada en el formulario. Así mismo, el interesado debe indicar cuál es el tamaño del lote industrial, del cual se utilizó las unidades para el desarrollo de los perfiles entendiendo que a futuro no será aceptada la ampliación del tamaño de lotes industriales sin el estudio in vitro y/o datos in vivo, según corresponda. (Numeral 7.3.1, anexo técnico 1, Resolución 1124 de 2016).**
- **Presentar una declaración firmada que confirme que el producto de prueba es idéntico al producto farmacéutico que se presenta para su registro.**
- **Aclarar la relación entre Helm y Haupt Pharma ya que presenta información técnica de la validación con documentación de Helm pero en el formato de solicitud de evaluación del estudio refiere como responsable de la etapa analítica a Haupt Pharma.**

3.1.7.10.

HB ONCOBRAIN® 20 MG CÁPSULAS

Acta No. 38 de 2018 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Expediente : 20060271
Radicado : 20181222401
Fecha : 29/10/2019
Interesado : HB Human Bioscience S.A.S

Composición:
Cada capsula dura contiene 20mg de Temozolomida

Forma farmacéutica:
Capsula dura

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los estudios de 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 la solicitud por que especifica varias concentraciones pero no allega información soporte para todas las solicitadas.**
- **Allegar datos primarios de la prueba solubilidad y el pH inicial y final al cual fue determinada y los datos como lo establece el numeral 10.1.1.1 de la resolución 1124 de 2016. Además allegar la información del producto a estudiar por cuanto indica la sección de solubilidad e indican ver módulo 5.3.1.2.2 (folio 377), pero no se encontró.**
- **Allegar soporte técnico que no ha tenido ninguna modificación en la composición cualicuantitativa, proceso de fabricación u otro aspecto que afecte el comportamiento farmacocinético el producto, por cuanto información que allega es con lotes del 2008.**
- **Allegar la validación de la metodología analítica completa de los perfiles de disolución a pH 1,2; 4,5 y 6,8 con el soporte analítico (20% de cromatogramas, espectros, etc que correspondan al total obtenido), la validación deber haber sido realizada antes del desarrollo de los perfiles del**

Acta No. 38 de 2018 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(t) 2948700
www.invima.gov.co





estudio. Tenga en cuenta que según su información se realizó en canastilla y paletas.

- **Allegar los resultados de los perfiles de disolución con las unidades utilizadas (resolución 1124 de 2016 numeral 10.6) a los pH 1,2 ; 4.5 y 6.8 de todas las concentraciones solicitadas del producto test frente al producto de referencia correspondiente por concentración.**
- **Allegar el certificado de análisis del producto test y referencia que fueron utilizados en el estudio, los cuales deben contener la potencia. Recuerde que la diferencia máxima permitida entre ellos es de 5% (resolución 1124 de 2016 numeral 7.3.2).**
- **Aclarar la información allegada en el formato de presentación y evaluación de estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia código ASS-RSA-FM079, frente a la potencia del producto de referencia y test; colocar la información del tamaño del lote, demás tenga en cuenta que no aplica la información de la etapa clínica y estadística allegada en el formulario. Así mismo, el interesado debe indicar cuál es el tamaño del lote industrial, del cual se utilizó las unidades para el desarrollo de los perfiles entendiendo que a futuro no será aceptada la ampliación del tamaño de lotes industriales sin el estudio in vitro y/o datos in vivo, según corresponda. (Numeral 7.3.1, anexo técnico 1, Resolución 1124 de 2016).**
- **Presentar una declaración firmada que confirme que el producto de prueba es idéntico al producto farmacéutico que se presenta para su registro.**
- **Aclarar la relación entre Helm y Haupt Pharma ya que presenta información técnica de la validación con documentación de Helm pero en el formato de solicitud de evaluación del estudio refiere como responsable de la etapa analítica a Haupt Pharma.**

3.1.7.11. SUMIROL® 10mg

Expediente : 20133287

Radicado : 2017130134 / 20181130496

Acta No. 38 de 2018 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Fecha : 26/06/2018
Interesado : Laboratorios Legrand S.A.

Composición: Cada tableta contiene 10mg de Everolimus

Forma farmacéutica: Tabletas

Solicitud:

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. la aprobación del estudio de Bioequivalencia del producto Everolimus 10mg tabletas versus el producto de referencia Afinitor® Everolimus 10mg tabletas realizado en condiciones pre-prandiales y post-prandiales y los perfiles de disolución para Everolimus 2,5mg tabletas y Everolimus 5mg tabletas.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento emitido mediante Acta No. 07 de 2017 SEM, numeral 3.1.7.6, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el estudio de bioequivalencia para el producto Everolimus 10mg tabletas SYNTHON CHILE LTDA, frente al producto de la referencia Afinitor® Everolimus 10mg de Novartis Europharm Limited, UK.

3.1.7.12. SUMIROL® 5mg

Expediente : 20133286
Radicado : 2017130127 / 20181219983 / 20181130495
Fecha : 28/06/2018
Interesado : Laboratorios Legrand S.A.

Composición:
Cada tableta contiene 5mg de Everolimus

Forma farmacéutica: Tabletas

Solicitud:

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018010538 con el fin de continuar con el proceso de aprobación del estudio de Bioequivalencia del producto Everolimus 10mg tabletas versus el producto de referencia Afinitor® Everolimus 10mg tabletas realizado en

Acta No. 38 de 2018 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



condiciones pre-prandiales y post-prandiales y los perfiles de disolución para Everolimus 2,5mg tabletas y Everolimus 5mg tabletas.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado dió respuesta satisfactoria al requerimiento emitido mediante Acta No. 07 de 2017 SEM, numeral 3.1.7.6, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los perfiles de disolución para el producto Everolimus 5 mg tabletas SYNTHON CHILE LTDA, frente al biolote.

3.1.12. INCLUSIÓN / EXCLUSIÓN DE MEDICAMENTOS VITALES

3.1.12.1 ALBUMINA SÉRICA HUMANA NANOCOLOIDE

Radicado : 20181233951
Fecha : 15/11/2018
Interesado : Selig de Colombia S.A.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la excluir el producto Albumina Sérica Humana Nanocoloide en concentración de 0.5mg del listado de Medicamentos vitales no disponibles.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora informa que ya se conceptuó mediante Acta No. 29 de 2018 SEM, numeral 3.1.12.2.

3.1.12.2. ÁCIDO CÓLICO (ORPHACOL)

Radicado: 20181248072
Fecha: 04/12/2018
Interesado: Valentech Pharma Colombia S.A.S

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la incluir el medicamento Ácido Cólico (Orphacol) capsulas 50 y 250mg dentro del listado de medicamentos vitales no disponibles.

Acta No. 38 de 2018 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora ha revisado la información allegada y la disponible en el Invima identificando que:

1. El medicamento **Ácido Cólico (Orphacol)** capsulas 50 y 250mg cuenta con evaluación farmacológica aprobada para “el tratamiento de los errores congénitos en la síntesis de ácidos biliares primarios debidos a la deficiencia única de 3-betahidroxi-C27-esteroide óxidorreductasa, delta-4-3-oxoesteroide-5-beta reductasa”
2. El principio activo: **Ácido Cólico (Orphacol)** capsulas 50 y 250mg se encuentra incluido en las Normas farmacológicas: 8.2.7.0.N220 únicamente para Deficiencia única de 3- beta-hidroxi-C27-esteroide óxidorreductasa, delta-4-3-oxoesteroide-5-beta reductasa

El interesado no aportó los soportes que demuestre lo solicitado por el Decreto 481/2004 en lo referente a:

- Que se trate de un medicamento indispensable e irremplazable para salvaguardar la vida o aliviar el sufrimiento de un paciente o un grupo de pacientes que no tiene sustitutos en el mercado. (Concepto de sociedad científica, revisión científica del estado del arte con literatura especializada, estudios clínicos finalizados, guías de tratamientos actualizadas o revisiones sistemáticas de buena calidad, por ejemplo)
- Cumpla con la definición de medicamento vital no disponible en lo estipulado en la norma vigente “que por condiciones de baja rentabilidad en su comercialización, no se encuentra disponible en el país o las cantidades no son suficientes”

Analizados los hallazgos, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora del Invima considera que el interesado debe aportar la información dar respuesta a los hallazgos mencionados, que permita verificar que cumple con lo estipulado en el Decreto 481/2004 “Por el cual se dictan normas tendientes a incentivar la oferta de medicamentos vitales no disponibles en el país” para ingresar el medicamento al listado de medicamentos vitales no disponibles.

Acta No. 38 de 2018 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.1.12.3. DUPILUMAB

Radicado: 20181233303

Fecha: 14/11/2018

Interesado: Genzyme de Colombia Ltda.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido en el Acta No. 29 de 2018, numeral 3.1.12.1 ya que en dicho trámite se anexaron los conceptos de las asociaciones, el consenso europeo, se informó que los estudios clínicos finalizados hicieron parte de la evaluación farmacológica y se mencionaron los casos de urgencia clínica.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora ha revisado la información allegada y la disponible en el Invima identificando que:

El medicamento Dupilumab x 300 mg cuenta con evaluación farmacológica aprobada: está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con dermatitis atópica moderada a severa, cuya enfermedad no se controla adecuadamente con tratamientos tópicos (corticoides, inmunomoduladores) o sistémicos (corticoides, antihistamínicos) prescritos, o cuando se presente intolerancia o estén contraindicados. El medicamento puede ser utilizado solo o en combinación con la terapia tópica (Acta No. 02/2017 de la SEMNIMB numeral 3.2.1.2.) y se encuentra en proceso de obtener el registro sanitario

El principio activo: Dupilumab x 300 mg se encuentra incluido en las Normas farmacológicas, 13.1.16.0.N10 grupo de medicamentos piel y mucosas Medicación dermatológica

La información que aportan no demuestra que se trate de un medicamento que por condiciones de baja rentabilidad en su comercialización, no se encuentra disponible en el país o las cantidades no son suficientes, que sea indispensable e irremplazable para salvaguardar la vida o aliviar el sufrimiento de un paciente o un grupo de pacientes y que no tenga sustitutos en el mercado.

Analizados los hallazgos, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora del Invima reitera que no se reúnen los criterios para

Acta No. 38 de 2018 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



clasificar al medicamento solicitado como un medicamento vital no disponible, por lo tanto no se incluye en el listado que el Decreto 481/2004.

3.3 CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS

3.3.1 SOFTALIND VISCORUB

Radicado : 20181237664
Fecha : 20/11/2018
Interesado : B. Braun Medical S.A.

Composición: Cada 100ml de gel contiene 45g de etanol y 18g de propanol

Forma farmacéutica: gel

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar si el producto Softalind Viscorub puede ser catalogado como un medicamento. Lo anterior considerando que en la norma farmacológica se encuentra registrado un producto en gel con Alcohol etílico y Alcohol Isopropílico en 63g, dicho producto está amparado bajo el ítem Antisépticos y desinfectantes con el código ATC D08AX08.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto requiere de mayor estudio.

3.4. ACLARACIONES

3.4.1. JAYDESS®

Expediente : 20046501
Radicado : 2017095464 / 20181005393 / 20181037932
Fecha : 28/02/2018

Acta No. 38 de 2018 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Interesado : Bayer S.A.

Composición: Cada sistema intrauterino contiene 13.5mg de Levonorgestrel Micronizado

Forma farmacéutica: Sistema intrauterino

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta No. 23 de 2018 numeral 3.1.9.12. SEM, en el sentido de señalar que las modificaciones que se recomiendan aprobar son las siguientes y no como aparecen en el Acta mencionada.

Nueva Dosificación:

Jaydess se coloca en la cavidad uterina y es eficaz hasta por tres años.

La tasa de liberación *in vivo* es de aproximadamente 14 µg/24 horas después de 24 días y se reduce a aproximadamente 10 µg/24 horas después de 60 días. Luego, declina progresivamente hasta alcanzar los 6 µg/24 horas después de un año y 5 µg/24 horas después de tres años. La tasa promedio de liberación de levonorgestrel *in vivo* es de aproximadamente 8 µg/24 horas durante el primer año de uso y 6 µg/24 horas durante el periodo de tres años.

Cuando se ha colocado siguiendo las instrucciones de colocación, Jaydess tiene una tasa de falla de aproximadamente 0.4 % a 1 año y una tasa de falla acumulada de aproximadamente 0.9 % a los 3 años. La tasa de falla también incluye embarazos debido a expulsiones y perforaciones uterinas no detectadas.

Colocación y retiro / reemplazo

Se recomienda que Jaydess sólo sea colocado por médicos/profesionales de la salud que tengan experiencia en la colocación del SIL y/o que hayan recibido capacitación sobre el procedimiento de colocación de Jaydess.

Jaydess se debe colocar dentro de la cavidad uterina en los siete días siguientes al inicio de la menstruación.

Acta No. 38 de 2018 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(t) 2948700
www.invima.gov.co





En las mujeres en edad fértil, Jaydess debería colocarse en la cavidad uterina en los siete días siguientes al inicio de la menstruación. En este caso, no se requiere anticoncepción de respaldo. Jaydess puede colocarse en cualquier momento durante el ciclo si el médico puede estar razonablemente seguro (según lo definido por la Organización Mundial de la Salud) de que la mujer no está embarazada. Si la colocación se realiza más de siete días después del inicio del sangrado menstrual, debe utilizarse un método anticonceptivo de barrera, o la paciente debe abstenerse de mantener relaciones sexuales vaginales durante los siete días siguientes para evitar un embarazo. Considere la posibilidad de ovulación y concepción antes de usar este producto. Jaydess no es conveniente para utilizarse como anticonceptivo postcoital

Jaydess se puede reemplazar con un nuevo sistema en cualquier momento del ciclo. Jaydess también se puede colocar inmediatamente después de un aborto del primer trimestre.

La colocación posparto se debe posponer hasta la involución completa del útero, no antes de que hayan pasado seis semanas desde el parto. Si la involución se retrasa sustancialmente, considere esperar hasta 12 semanas después del parto.

En caso de una colocación difícil y/o dolor o sangrado excepcional durante la colocación o después de ella, debe considerarse la posibilidad de perforación y tomarse las medidas adecuadas, tales como una exploración física y ecográfica.

Jaydess se puede distinguir de otros SIL por la combinación de la visibilidad del anillo de plata en el ultrasonido y el color café de los hilos de extracción. El cuerpo en forma de T de Jaydess contiene sulfato de bario, que lo hace visible en el examen con rayos X.

Jaydess se retira jalando los hilos suavemente con una pinza. Si los hilos no están a la vista y el sistema se detecta en la cavidad uterina durante el examen con ultrasonido, se puede retirar con una pinza delgada. Esto podría requerir la dilatación del canal cervical o una intervención quirúrgica.

El sistema se debe retirar a más tardar al finalizar el tercer año. Si la mujer desea seguir usando el mismo método, se puede colocar un nuevo sistema

Acta No. 38 de 2018 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



intrauterino inmediatamente después de haber retirado el sistema intrauterino original.

Si no se desea un embarazo, el retiro se debe realizar en los siete días siguientes al inicio de la menstruación, siempre que la mujer experimente periodos menstruales regulares. Si el sistema se retira en otro momento del ciclo o la mujer no experimenta periodos menstruales regulares y la mujer mantuvo relaciones sexuales durante la semana previa, tiene riesgo de embarazarse. Para asegurar la anticoncepción continua, debe colocarse inmediatamente un nuevo sistema o haber iniciado un método anticonceptivo alternativo.

Después de retirar Jaydess, el sistema se debe examinar para verificar que esté intacto.

Instrucciones de uso y manejo

Jaydess se suministra en un empaque estéril que no se debe abrir hasta que sea necesario para su colocación. El producto expuesto se debe manejar utilizando técnicas asépticas. Si el sello del empaque estéril está roto o parece alterado, el producto no se debe usar.

Nuevas Contraindicaciones:

- **Embarazo**
- **Enfermedad inflamatoria pélvica aguda o recurrente, o afecciones asociadas con un aumento del riesgo de infecciones pélvicas.**
- **Cervicitis o vaginitis aguda**
- **Endometritis posparto o infección debida a un aborto durante los últimos tres meses.**
- **Neoplasia cervical.**
- **Neoplasia maligna uterina o cervical.**
- **Tumores dependientes de progestágenos**
- **Sangrado uterino anormal de etiología desconocida**

Acta No. 38 de 2018 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- **Anomalía uterina congénita o adquirida, incluidos fibromas que podrían interferir con la colocación y/o retención del sistema intrauterino (por ejemplo, si distorsionan la cavidad uterina)**
- **Enfermedad hepática aguda o tumor hepático.**
- **Hipersensibilidad al ingrediente activo o alguno de los excipientes.”**

Nuevas Advertencias y precauciones especiales de empleo:

Jaydess se puede usar con precaución después de consultar a un especialista, o bien se debe considerar el retiro del sistema intrauterino si existe cualquiera de las siguientes afecciones o si aparece por primera vez durante su uso:

- **Migraña, migraña focal con pérdida visual asimétrica u otros síntomas que indiquen isquemia cerebral transitoria**
- **Dolor de cabeza excepcionalmente intenso**
- **Ictericia**
- **Aumento marcado de la presión arterial**
- **Enfermedad arterial severa, como accidente cerebrovascular o infarto de miocardio**

Jaydess se puede usar con precaución en mujeres que tengan enfermedad cardíaca congénita o valvulopatía con riesgo de endocarditis infecciosa.

El levonorgestrel en dosis bajas puede afectar la tolerancia a la glucosa, por lo que la concentración de glucosa en sangre se debe supervisar en las mujeres diabéticas que utilicen Jaydess.

- **No tomar concomitantemente medicamentos o hierbas medicinales que sean inductores enzimáticos del citocromo P450 3A4 (CYP3A4), debido a que pueden disminuir los niveles sanguíneos de levonorgestrel, pudiendo reducir la eficacia anticonceptiva del mismo.**
- **Los medicamentos inductores enzimáticos del citocromo P450 3A4 (CYP3A4), que pueden disminuir los niveles sanguíneos de levonorgestrel, pudiendo reducir la eficacia anticonceptiva del mismo.**

Acta No. 38 de 2018 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Los niveles elevados de enzimas CYP3A4 pueden persistir hasta por 4 semanas después de la interrupción del medicamento inductor enzimático.
- La exposición durante el embarazo para algunos de los medicamentos inductores enzimáticos se ha asociado con un mayor riesgo de defectos de nacimiento.

Examen médico / consulta médica

Antes de la colocación, se debe informar a la mujer acerca de los beneficios y los riesgos de Jaydess. Se debe realizar un examen físico que incluya un examen pélvico y un examen de las mamas. Debe realizarse un frotis cervical si se necesita, de acuerdo con la evaluación del profesional de la salud 1. Se debe descartar la presencia de embarazo y de enfermedades de transmisión sexual. Las infecciones genitales se deben tratar satisfactoriamente antes de la colocación. Acerca del momento de la colocación para excluir el embarazo, ver la sección ‘Posología y método de administración’2. Se debe determinar la posición del útero y el tamaño de la cavidad uterina. La colocación de Jaydess en el fondo del útero es importante para maximizar la eficacia y reducir el riesgo de expulsión. Las instrucciones de colocación se deben seguir cuidadosamente.

Se debe hacer énfasis en la capacitación sobre la técnica de colocación correcta.

La colocación y el retiro de Jaydess se podrían asociar con algo de dolor y sangrado. El procedimiento puede precipitar una reacción vasovagal (p. ej., síncope o convulsiones en una paciente epiléptica).

Se debe volver a examinar a la mujer entre 4 y 12 semanas después de la colocación, y una vez al año a partir de entonces, o con más frecuencia si está clínicamente indicado.

Jaydess no está diseñado para utilizarse como anticonceptivo después del coito.

El sangrado irregular y el manchado menstrual son frecuentes durante los primeros meses de tratamiento con todos los SIU-LNG, incluido Jaydess. Si el sangrado se vuelve más abundante y/o más irregular con el tiempo, se deben



tomar las medidas de diagnóstico adecuadas, ya que el sangrado irregular puede ser un síntoma de pólipos, hiperplasia o cáncer de endometrio.

Sangrado infrecuente / Amenorrea

Gradualmente se desarrolla sangrado infrecuente y/o amenorrea en alrededor de 22.3% y 11.6% de las pacientes, respectivamente, al final del tercer año de uso. Se debe considerar la posibilidad de un embarazo si la menstruación no ocurre en las seis semanas siguientes al inicio de la menstruación anterior.

Infección pélvica

Se debe evaluar a las pacientes exhaustivamente para detectar factores de riesgo asociados con la infección pélvica (p. ej., múltiples parejas sexuales, infecciones de transmisión sexual, antecedentes previos de EPI). Las infecciones pélvicas, como la enfermedad pélvica inflamatoria (EPI), pueden tener consecuencias severas, pueden disminuir la fertilidad y aumentar el riesgo de un embarazo ectópico.

Al igual que en el caso de otros procedimientos ginecológicos o quirúrgicos, se puede producir infección severa o sepsis (incluida la sepsis por estreptococos del grupo A) después de la colocación de un DIU, aunque es extremadamente raro que esto suceda.

Si una mujer experimenta endometritis o enfermedad pélvica inflamatoria recurrente, o si una infección aguda es severa o no responde al tratamiento, se debe retirar Jaydess.

Expulsión

En ensayos clínicos con Jaydess, la incidencia de expulsión fue baja y dentro del mismo rango que el informado para otros DIU y SIL. Los síntomas de expulsión parcial o completa de Jaydess pueden incluir sangrado o dolor. Sin embargo, se puede producir una expulsión parcial o completa sin que la mujer lo note, lo que ocasiona una disminución o la pérdida de la protección anticonceptiva. Dado que Jaydess normalmente disminuye el sangrado menstrual con el tiempo, un aumento del sangrado menstrual podría indicar una expulsión.

Acta No. 38 de 2018 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Un dispositivo Jaydess parcialmente expulsado se debe retirar. Se puede colocar un sistema nuevo en ese momento, siempre y cuando se haya descartado un embarazo.

Se debe recomendar a la mujer que revise los hilos de Jaydess y que se comunique con su proveedor de atención médica si no los puede sentir.

Perforación

Se puede producir la perforación o penetración del cuerpo uterino o el cuello del útero con un anticonceptivo intrauterino, la mayoría de las veces, durante la colocación, aunque es posible que esto no se detecte sino hasta después de cierto tiempo y eso puede disminuir la eficacia de Jaydess. Si esto sucede, el sistema se debe retirar.

En un gran estudio de cohortes, prospectivo, comparativo, no intervencional, en usuarias de otros DIU (N = 61,448 mujeres) con un periodo de observación de un año, la incidencia de perforación fue 1.3 (IC del 95%: 1.1 – 1.6) por cada 1000 colocaciones en el estudio de cohortes completo; 1.4 (IC del 95%: 1.1 – 1.8) por cada 1000 colocaciones en el cohorte de otro SIU-LNG, y 1.1 (IC del 95%: 0.7 – 1.6) por cada 1000 colocaciones en el cohorte de DIU de cobre.

Al extender el periodo de observación a 5 años en un subgrupo de este estudio (N = 39,009 mujeres que utilizan otro SIU-LNG o DIU de cobre), la incidencia de perforación detectada en cualquier momento durante el periodo completo de 5 años fue de 2.0 (IC del 95%: 1.6-2.5) por cada 1000 colocaciones.

En el estudio se demostró que tanto la lactancia en el momento de la colocación como la colocación hasta 36 semanas después del parto estaban asociadas a un riesgo mayor de perforación (ver tabla 1). Estos factores de riesgo se confirmaron en un subgrupo al que se dio seguimiento hasta por 5 años. Ambos factores de riesgo eran independientes del tipo de DIU colocado.

Tabla 1: Incidencia de perforación cada 1000 colocaciones para el estudio de cohortes completo observada durante 1 año, estratificado por lactancia y tiempo desde el parto a la colocación (mujeres que parieron)



	Lactancia al momento de la colocación	Sin lactancia al momento de la colocación
Colocación \leq 36 semanas después del parto	5.6 (IC del 95% 3.9-7.9; n=6047 colocaciones)	1.7 (IC del 95% 0.8-3.1; n=5927 colocaciones)
Colocación $>$ 36 semanas después del parto	1.6 (IC del 95% 0.0-9.1; n=608 colocaciones)	0.7 (IC del 95% 0.5-1.1; n=41910 colocaciones)

El riesgo de perforación puede aumentar en mujeres con el útero retrovertido fijo.

Embarazo ectópico

Las mujeres con antecedentes de embarazo ectópico, cirugía de trompas o infección pélvica tienen un mayor riesgo de embarazo ectópico. Se debe considerar la posibilidad de un embarazo ectópico en caso de dolor en la parte baja del abdomen, especialmente con relación a periodos faltantes o si una mujer amenorreica comienza a sangrar. Se debe evaluar a las mujeres que queden embarazadas mientras estén usando Jaydess, para detectar un embarazo ectópico. El riesgo absoluto de embarazo ectópico en usuarias de Jaydess es bajo. Sin embargo, cuando una mujer queda embarazada con Jaydess colocado, la probabilidad de que ese embarazo sea ectópico es elevada.

La incidencia general de embarazo ectópico con Jaydess es de aproximadamente 0.11 por cada 100 mujeres-año.

Hilos perdidos

Si los hilos para retirar el SIU-LNG no son visibles en el cuello del útero en los exámenes de seguimiento, se debe descartar la presencia de un embarazo. Es posible que los hilos se hayan retraído hacia el útero o el canal cervical y podrían reaparecer durante el siguiente periodo menstrual. Si se ha descartado un embarazo, generalmente los hilos se pueden localizar mediante el sondeo cuidadoso del canal cervical con un instrumento adecuado. Si no se pueden hallar, debería considerarse la posibilidad de una expulsión o una perforación. Se puede utilizar un examen con ultrasonido para evaluar la posición del



sistema. Si no se dispone de ultrasonido o este es infructuoso, se pueden utilizar rayos X para localizar Jaydess.

Quistes ováricos / folículos ováricos agrandados

Dado que el efecto anticonceptivo de Jaydess se debe principalmente a sus efectos locales dentro del útero, por lo general no hay ningún cambio en la función ovulatoria, lo que incluye el desarrollo folicular habitual, la liberación de ovocitos y la atresia folicular en mujeres en edad fértil. A veces la atresia del folículo se retrasa y la foliculogénesis puede continuar. No es posible distinguir clínicamente esos folículos agrandados de los quistes ováricos, y se han informado como reacciones adversas al fármaco en aproximadamente 13.2 % de las mujeres que usan Jaydess, incluidos los quistes ováricos, los quistes ováricos hemorrágicos y los quistes ováricos rotos. La mayoría de esos folículos agrandados son asintomáticos, aunque algunos pueden ir acompañados de dolor pélvico o dispareunia. En la mayoría de los casos, los folículos agrandados se resuelven espontáneamente durante dos a tres meses de observación. Si un folículo agrandado no se resuelve espontáneamente, podría ser adecuada la supervisión continua con ultrasonido y otras medidas de diagnóstico/terapéuticas. Raramente, podría ser necesaria una intervención quirúrgica

Nuevas Interacciones:

Efectos de otros medicamentos sobre Jaydess

Pueden ocurrir interacciones con fármacos que inducen o inhiben las enzimas microsomales, las cuales pueden provocar un aumento o disminución en la depuración de las hormonas sexuales.

Sustancias que aumentan la depuración de levonorgestrel, por ejemplo: Fenitoína, barbitúricos, primidona, carbamacepina, rifampicina y posiblemente también oxcarbazepina, topiramato, felbamato, griseofulvina y productos que contienen hierba de San Juan.

No se conoce la influencia de estos fármacos en la eficacia anticonceptiva de Jaydess, sin embargo, no se considera que sea de mayor importancia debido al mecanismo de acción local.

Acta No. 38 de 2018 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Sustancias con efectos variables en la depuración de levonorgestrel: Cuando se coadministran con hormonas sexuales, muchos inhibidores de proteasa del VIH/VHC e inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa pueden incrementar o disminuir las concentraciones plasmáticas de la progestina.

Sustancias que disminuyen la depuración de levonorgestrel (inhibidores enzimáticos), por ejemplo: Los inhibidores de CYP3A4 fuertes y moderados como los antifúngicos azólicos (por ejemplo, fluconazol, itraconazol, ketoconazol, voriconazol), verapamil; macrólidos (por ejemplo, claritromicina, eritromicina); diltiazem y el jugo de toronja pueden incrementar las concentraciones plasmáticas de la progestina.

Nuevas Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

La mayoría de las mujeres experimenta cambios en el patrón de sangrado menstrual después de la colocación de Jaydess. Con el tiempo, la frecuencia de amenorrea y sangrado infrecuente aumenta, y la frecuencia de sangrado prolongado, irregular y frecuente disminuye. En ensayos clínicos con Jaydess, se observaron los siguientes patrones de sangrado:

Durante el primer periodo de referencia de 90 días, menos del 1% de las mujeres experimentaron amenorrea, 8% experimentaron sangrado infrecuente, 31% experimentaron sangrado frecuente, 39% experimentaron sangrado irregular* y 55% experimentaron sangrado prolongado*.

Durante el segundo periodo de referencia de 90 días, 3% de las mujeres experimentaron amenorrea, 19% experimentaron sangrado infrecuente, 12% experimentaron sangrado frecuente, 25% experimentaron sangrado irregular* y 14% experimentaron sangrado prolongado*.

Al final del año 3, 12% de las mujeres experimentaron amenorrea, 22% experimentaron sangrado infrecuente, 4% experimentaron sangrado frecuente, 15% experimentaron sangrado irregular* y 2% experimentaron sangrado prolongado*.

Acta No. 38 de 2018 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



*Las mujeres con sangrado irregular y con sangrado prolongado podrían estar incluidas también en una de las otras categorías (excepto amenorrea)

Lista tabulada de reacciones adversas

La frecuencia de las reacciones adversas al fármaco (ADR) informadas con Jaydess se resume en la siguiente tabla. Dentro de cada agrupamiento de frecuencia, los efectos no deseables se presentan en orden de severidad descendente. La siguiente tabla informa las reacciones adversas según la Clase de órganos del sistema MedDRA (COS de MedDRA). Las frecuencias son las incidencias sin procesar de los eventos observados en ensayos clínicos sobre la indicación de anticoncepción, que incluyeron 1672 mujeres y 3820.65 mujeres-año tratadas con Jaydess.

Las frecuencias se definen como:

- muy frecuente ($\geq 1/10$),
- frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$),
- poco frecuente ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$),
- infrecuente ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$),
- muy poco frecuente ($< 1/10,000$)

Tabla 2: reacciones adversas al fármaco, ensayos clínicos de fase II y III, N= 1672 mujeres (3820.65 mujeres-año)

Clase de órganos del sistema (MedDRA)	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente	Infrecuente	Muy poco frecuente
Trastornos psiquiátricos		Estado de ánimo deprimido/depresión			
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	Migraña			
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal/pélvico	Náusea			
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Acné/Seborrea	Alopecia	Hirsutismo		
Trastornos del aparato reproductor y de las mamas	Cambios en el sangrado menstrual, incluido el aumento o la disminución del sangrado menstrual, manchado, oligomenorrea y amenorrea Quiste ovárico* Vulvovaginitis	Infección del tracto genital superior Dismenorrea Dolor/molestia en las mamas Expulsión del dispositivo (completa y parcial) Secreción genital	Perforación del útero**		

Acta No. 38 de 2018 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



< Se utiliza el término preferido del MedDRA para describir una cierta reacción y sus sinónimos y afecciones relacionadas. La representación de los términos de las ADR se basa en la versión <14.0> del MedDRA.

*** Los quistes ováricos se debían informar como EA si eran quistes anormales, no funcionales y/o tenían un diámetro >3 cm en el examen con ultrasonido.**

****Esta frecuencia se basa en un gran estudio de cohortes, prospectivo, comparativo, no intervencional, en usuarias de otro SIU-LNG y usuarias de DIU de cobre, que demostró que la lactancia al momento de la colocación y la colocación hasta 36 semanas después del parto fueron factores de riesgo independientes para la perforación. En ensayos clínicos con Jaydess que excluyeron a mujeres lactantes, la frecuencia de perforación fue “rara”.³⁷**

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Con el uso de SIU-LNG, se han informado casos de hipersensibilidad, incluidas erupción, urticaria y angioedema.

Si una mujer queda embarazada mientras está usando Jaydess, el riesgo relativo de embarazo ectópico aumenta.

La pareja podría sentir los hilos para el retiro del SIU-LNG durante las relaciones sexuales.

Se han informado las siguientes ADR con relación al procedimiento de colocación o de retiro de Jaydess:

Dolor debido al procedimiento; sangrado debido al procedimiento; reacción vasovagal, mareos o síncope relacionados con la colocación. El procedimiento puede precipitar convulsiones en las pacientes epilépticas.

Se han reportado casos de sepsis (incluida la sepsis por estreptococos de grupo A) después de la colocación de un DIU.

Adicionalmente, se aclara que la modificación solicitada para la sección de Grupo Etario, se indicará como “Información sobre Poblaciones Especiales”, de acuerdo con lo mencionado en la documentación allegado. Dado que la



La salud
es de todos

Minsalud

información de este ítem corresponde al uso en Poblaciones Especiales y no a Grupo Etario como tal.

Nueva Información Adicional sobre Poblaciones Especiales:

Pacientes pediátricas

El perfil de seguridad de Jaydess observado en un estudio de 304 adolescentes pospúberes fue consistente con el de la población adulta. Se espera que la eficacia y la seguridad sean iguales en las adolescentes pospúberes menores de 18 años que en las mujeres de 18 años o más. No hay una indicación para el uso de Jaydess antes de la menarquía.

Pacientes geriátricas

Jaydess no se ha estudiado en mujeres de más de 65 años de edad. No hay una indicación para el uso de Jaydess en mujeres posmenopáusicas.

Pacientes con insuficiencia hepática

Jaydess no se ha estudiado en mujeres con insuficiencia hepática. Jaydess está contraindicado en mujeres con enfermedad hepática aguda o con tumor hepático.

Pacientes con insuficiencia renal

Jaydess no se ha estudiado en mujeres con insuficiencia renal.

Se ratifica la aprobación de inserto e Información para prescribir versión 09.

Siendo las 16:00 del día 19 de Diciembre de 2018, se da por terminada la sesión extraordinaria.

JORGE OLARTE CARO
Miembro SEM

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
Miembro SEM

Acta No. 38 de 2018 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(t) 2948700
www.invima.gov.co





La salud
es de todos

Minsalud

MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO
Miembro SEM

MARIO FRANCISCO GUERRERO
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

Acta No. 38 de 2018 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(t) 2948700
www.invima.gov.co

