

COMISIÓN REVISORA

SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS

ACTA No. 16

SESIÓN ORDINARIA - PRESENCIAL

04, 05 Y 06 DE AGOSTO DE 2014

ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM
2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR
3. TEMAS A TRATAR
 - 3.1. EVALUACIONES FARMACOLÓGICAS
 - 3.1.1. MEDICAMENTO NUEVO
 - 3.1.2. PRODUCTO NUEVO
 - 3.1.3. PRODUCTO BIOLÓGICO
 - 3.1.4. NUEVA ASOCIACIÓN
 - 3.1.5. NUEVA FORMA FARMACÉUTICA
 - 3.1.6. NUEVA CONCENTRACIÓN
 - 3.1.7. INCLUSIÓN EN NORMAS FARMACOLÓGICAS
 - 3.1.9. NUEVA DOSIFICACIÓN
 - 3.1.11. NUEVA VÍA DE ADMINISTRACIÓN
 - 3.2. ESTUDIOS FARMACOCINÉTICOS
 - 3.3. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES
 - 3.4. MODIFICACIÓN DE CONTRAINDICACIONES
 - 3.6. INFORMES DE SEGURIDAD
 - 3.10. DERECHOS DE PETICIÓN
 - 3.11. CONSULTAS
 - 3.12. ACLARACIONES Y CORRECCIONES

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

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

Dr. Jorge Olarte Caro
Dr. Jesualdo Fuentes González
Dra. Olga Clemencia Buriticá Arboleda
Dr. Manuel José Martínez Orozco
Dr. Mario Francisco Guerrero Pabón
Dr. Fabio Ancizar Aristizábal Gutiérrez
Dra. Lucía del Rosario Arteaga de García

Secretaria Ejecutiva de la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos
Mayra Alejandra Gómez Leal

2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR

No aplica

3. TEMAS A TRATAR

3.1.1. MEDICAMENTO NUEVO.

3.1.1.1. IMBRUVICA™ CÁPSULAS

Expediente : 20078755
Radicado : 2014074974
Fecha : 2014/06/20
Interesado : Janssen Cilag S.A.
Fabricante : Catalent CTS, Inc.

Composición: Cada cápsula contiene ibrutinib 140 mg

Forma farmacéutica: Cápsulas

Acta No. 16 de 2014

Página 2 de 377

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Indicaciones: Linfoma de Células de Manto (LCM): Imbruvica™ está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con LCM que han recibido por lo menos un tratamiento previo.

Leucemia Linfocítica Crónica/

Linfoma Linfocítico de Células Pequeñas (LLC/LLCP): Imbruvica™ está indicado para el tratamiento de pacientes con LLC/LLCP que han recibido por lo menos un tratamiento previo.

Contraindicaciones: Imbruvica™ está contraindicado en pacientes que tiene hipersensibilidad conocida (como reacciones anafilácticas y anafilactoides) a ibrutinib o a los excipientes en su formulación.

Precauciones: Los pacientes fueron excluidos de la participación en los estudios de Fase 2 y 3 de Imbruvica™ si requerían warfarina u otros antagonistas de la vitamina K. No deben administrarse warfarina u otros antagonistas de la vitamina K al mismo tiempo que Imbruvica™. Se deben de evitar los suplementos tales como aceite de pescado y preparaciones de vitamina E. Utilizar Imbruvica™ en pacientes que requieren otros anticoagulantes o medicamentos que inhiban la función plaquetaria puede aumentar el riesgo de hemorragia. Los pacientes con diátesis hemorrágica congénita no han sido estudiados. Mantener la vigilancia clínica periódica de los pacientes en busca de fibrilación auricular. Los pacientes que desarrollen síntomas de arritmia (p. ej., palpitaciones, sensación de desmayo) o disnea de reciente aparición deben evaluarse, con obtención de ECG si existe indicación clínica. En caso de fibrilación auricular persistente, considerar los riesgos y beneficios del tratamiento con Imbruvica™ y seguir los lineamientos para modificación de la dosis.

Advertencias: Eventos relacionados con sangrado: Ha habido reportes de eventos hemorrágicos en pacientes tratados con Imbruvica™, con y sin trombocitopenia. Estos incluyen eventos hemorrágicos menores, tales como contusión, epistaxis y petequias; y eventos hemorrágicos mayores incluyendo sangrado gastrointestinal, hemorragia intracraneal, y hematuria.

Leucostasis: Se reportaron casos aislados de leucostasis en pacientes tratados con Imbruvica™. Un alto número de linfocitos circulantes ($>400\ 000/\mu\text{l}$) puede conferir un mayor riesgo. Considerar la suspensión temporal de Imbruvica™. Los pacientes deben mantenerse bajo vigilancia estrecha. Suministrar la atención de apoyo, incluida hidratación y/o citorreducción, si está indicada.

Infecciones: Se observaron infecciones (que incluyen sepsis, infecciones bacterianas, virales o micóticas) en pacientes tratados con ImbruvicaTM. Algunas de estas infecciones han sido asociadas con hospitalización y muerte. Los pacientes deben ser monitoreados para fiebre e infecciones, y la terapia anti-infecciosa adecuada se debe instituir como se indica.

Citopenias: Se reportaron citopenias grado 3 o 4 emergentes con el tratamiento (neutropenia, trombocitopenia y anemia) en pacientes tratados con ImbruvicaTM. Vigilar la biometría hemática completa cada mes.

Eventos cardíacos: Hay reportes de fibrilación auricular y flúter auricular en pacientes tratados con ImbruvicaTM, sobre todo en aquellos con factores de riesgo cardíacos, infecciones agudas y antecedente de fibrilación auricular. **Segundas neoplasias malignas primarias:** Se han reportado otras neoplasias malignas, por lo general cáncer de piel, en pacientes tratados con ImbruvicaTM.

Reacciones adversas: Linfoma de Células del Manto: Las reacciones adversas no hematológicas que ocurren con mayor frecuencia ($\geq 20\%$) fueron diarrea, fatiga, náuseas, edema periférico, disnea, constipación, infección del tracto respiratorio superior, vómito y disminución del apetito. Las reacciones adversas hematológicas reportadas con mayor frecuencia fueron neutropenia y anemia. Las reacciones adversas de Grado 3/4 más comunes ($\geq 5\%$) fueron: neutropenia, trombocitopenia, anemia, neumonía, diarrea, dolor abdominal, hiperuricemia, fatiga, y fibrilación auricular (6.3%), neumonía (5.4%), infección urinaria (3.6%), dolor abdominal (2.7%), hematoma subdural (2.7%), neutropenia febril (2.7%), insuficiencia renal aguda (2.7%), edema periférico (2.7%) y pirexia (2.7%).

Se observaron casos aislados de leucostasis. El evento adverso más frecuente que derivó en la suspensión del tratamiento fue hematoma subdural (1.8%). Eventos adversos cardíacos (fibrilación auricular e hipertensión), infecciones (neumonía y celulitis) eventos gastrointestinales (diarrea y deshidratación) ocurrieron con mayor frecuencia entre pacientes ancianos.

Leucemia Linfocítica Crónica/ Linfoma Linfocítico de Células Pequeñas: En estudios clínicos fueron diarrea, dolor musculo-esquelético, infección respiratoria superior, hematomas, fatiga, erupción cutánea, náuseas, fiebre, neutropenia y anemia. Las reacciones adversas Grado 3/4 más frecuentes ($\geq 5\%$) fueron: Neutropenia, neumonía y, trombocitopenia, hipertensión, neutropenia febril, deshidratación, fibrilación auricular, fatiga, astenia, celulitis y sinusitis. Casos aislados de leucostasis han sido observados. Eventos adversos más frecuentes que derivaron en la suspensión del tratamiento incluyeron infecciones, diarrea y hematomas subdurales. Eventos adversos que

Acta No. 16 de 2014

Página 4 de 377

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

conducen a la reducción de la dosis se produjeron en aproximadamente el 6% de los pacientes. Los eventos adversos grado 3 o mayor fueron más frecuentes entre los ancianos tratados con Imbruvica (65% de los pacientes ≥ 65 años de edad frente a 53% de los pacientes más jóvenes.

Dosificación y Grupo Etario: Dosificación: Imbruvica™ se deberá administrar por vía oral una vez al día, aproximadamente a la misma hora todos los días.

Linfoma de Células de Manto: La dosis recomendada de Imbruvica™ para LCM es de 560 mg (cuatro cápsulas de 140 mg) una vez al día.

Leucemia Linfocítica Crónica/ Linfoma Linfocítico de Células Pequeñas (LLC/LLCP): La dosis recomendada de Imbruvica™ para LLC/LLCP es de 420 mg (tres cápsulas de 140 mg) una vez al día.

Grupo etario: Mayores de 18 años.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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
- Aprobación de la información para prescribir versión 02 de fecha 12 de Diciembre de 2013 e inserto versión 002 basado en el CCDS del 15 de abril de 2014.
- Declaración del principio activo como nueva entidad química

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar estudios clínicos adicionales comparativos a más largo plazo con medicamentos o esquemas de actividad similar, que permitan demostrar de manera concluyente el perfil de seguridad y eficacia del producto en las indicaciones solicitadas. Lo anterior teniendo en cuenta que la evidencia clínica presentada es incipiente tratándose de medicamentos dirigidos al tratamiento de patologías de manejo crónico que requieren un mayor tiempo de observación y análisis.

3.1.1.2. OBIZUR®

Expediente : 20078765
Radicado : 2014075083
Fecha : 2014/06/20
Interesado : Laboratorios Baxter S.A
Fabricante : Ipsen Biopharm Ltd

Composición: Cada vial contiene susoctocog alfa (Factor VIII Porcino Recombinante (con supresión del dominio B) 500 unidades

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Tratamiento y prevención de episodios de sangrado en pacientes con hemofilia A adquirida.

Contraindicaciones: Si usted es alérgico al susoctocog alfa o a cualquiera de los componentes del medicamento. Si usted es alérgico a las proteínas de hámster.

Precauciones: Existe una rara posibilidad de que pueda sufrir una reacción alérgica o anafiláctica (una reacción alérgica repentina y severa) a Obizur. Usted debe estar atento a la aparición de señales tempranas de reacción alérgica, como inflamación de los labios y de la lengua, ardor y escozor en el sitio de infusión, escalofríos, rubor, urticaria, picor generalizador, dolor de cabeza, presión sanguínea baja, letargo, náuseas, inquietud, latido rápido del corazón, opresión en el pecho, hormigueo, vómito, dificultad para respirar y sibilancia. En caso de que se produzca alguno de estos síntomas, suspenda inmediatamente la administración y póngase en contacto con su médico. Los síntomas severos, que incluyen dificultad para respirar y (casi) desmayo, requieren un tratamiento de emergencia inmediato.

- Pacientes que desarrollan anticuerpos a Obizur:

Si el sangrado no se controla adecuadamente, puede deberse al desarrollo de inhibidores contra Obizur. Los inhibidores son anticuerpos bloqueadores contra el susoctocog alfa que reducen la eficacia de Obizur para prevenir o detener el sangrado. Es posible que necesite otro medicamento para controlar los sangrados.

Su médico controlará sus niveles plasmáticos de factor VIII para confirmar que se hayan logrado los niveles adecuados de factor VIII y que se mantengan, si es necesario.

Se recomienda que cada vez que utilice Obizur, se registre el nombre y el número de lote del medicamento con el fin de establecer un vínculo entre su tratamiento y el lote del medicamento.

- Embarazo y lactancia:

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

- Manejo y uso de máquinas:

Obizur no afecta a su capacidad para manejar o usar máquinas.

- Obizur contiene sodio:

Una vez reconstituido, este medicamento contiene 4,4 mg de sodio por mililitro. Consulte con su médico si está en una dieta baja en sodio.

Advertencias: Consulte a su médico antes de utilizar Obizur

Reacciones adversas: Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede causar efectos adversos, aunque no todo el mundo los sufra.

En caso de que se produzca una reacción alérgica repentina y severa, debe suspenderse de inmediato la infusión. Póngase inmediatamente en contacto con su médico si presenta alguno de los siguientes síntomas tempranos.

- Inflamación de labios y lengua
- Ardor y escozor en el sitio de infusión
- Escalofríos, rubor
- Urticaria, picor generalizado
- Dolor de cabeza, presión sanguínea baja
- Letargo, náuseas, inquietud
- Latido rápido del corazón, opresión en el pecho
- Hormigueo, vómito,
- Dificultad para respirar, sibilancia

Efectos adversos comunes (pueden afectar hasta a 1 de 10 personas):

- Anticuerpos contra Obizur.

Interacciones: Comunique a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento.

Dosificación y Grupo Etario:

La dosis, frecuencia y duración del tratamiento, depende de la severidad del episodio de sangrado, nivel objetivo del factor VIII, y condiciones clínicas del paciente.

La dosificación recomendada es dada en la Tabla adjunta.

Tipo de episodio hemorrágico	Dosis necesaria para mantener el nivel plasmático terapéutico	Objetivo de nivel valle de la actividad de Factor VIII en la sangre (% del normal o unidades por dL)	
		Para detener la hemorragia	Para lograr la cicatrización
Sangrado leve superficial, en extremidad, intramuscular y articular	Dosis inicial de 200 unidades por kg. Dosis posteriores para mantener el nivel valle	50 – 100%	50 – 100%
Sangrado intramuscular de moderado a severo	Dosis inicial 200 unidades x Kg Dosis Subsecuentes para lograr el mantenimiento	100 – 200 %	50 – 100%

Vía de Administración: Intravenosa

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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
-Inserto versión 9, 03/2013

Acta No. 16 de 2014

Página 8 de 377

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar la caracterización fisicoquímica y biológica completa para el producto de la referencia.

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe allegar estudios clínicos fase III adicionales con mayor casuística que permitan valorar la importancia del potencial de inmunogenicidad del producto y la incidencia en su eficacia.

3.1.1.3. SOLIFENACINA SUCCINATO

Expediente : 20078746
Radicado : 2014074927
Fecha : 2014/06/20
Interesado : Laboratorios Synthesis S.A.S
Fabricante : Laboratorios Synthesis S.A.S

Composición: Cada tableta de la presentación contiene:

Succinato de solifenacina 5 mg
Succinato de solifenacina 10 mg

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Tratamiento de la hiperactividad vesical con síntomas de urgencia urinaria, frecuencia o incontinencia urinaria de urgencia.

Contraindicaciones: Solifenacina no debe usarse en personas con hipersensibilidad conocida o sospechada al principio activo o cualquiera de los excipientes. Retención urinaria. Retención gástrica. Glaucoma de ángulo estrecho no controlado. Insuficiencia hepática moderada o severa (Child Pugh B o C). Tratamiento concomitante con inhibidores potentes del CYP3A4. Colitis ulcerativa. Megacolon Tóxico.

Precauciones:

El tratamiento con Solifenacina, siempre debe estar precedido de una valoración médica cuidadosa que haya evaluado todas las posibles causas que alteran el hábito y frecuencia urinarios o que producen pérdida involuntaria de orina, y en donde se haya constatado su relación con la hiperactividad vesical.

Acta No. 16 de 2014

Página 9 de 377

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Embarazo y lactancia: No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres que hayan quedado en embarazo, durante el tiempo de tratamiento con Solifenacina. Los modelos animales no han demostrado efectos dañinos en la fertilidad, ni en el desarrollo del embrión/feto o en el parto. Por lo tanto la decisión de usar Solifenacina en pacientes embarazadas o lactantes obedecerá al estricto criterio médico y la cuidadosa valoración del riesgo versus el beneficio.

- Solifenacina puede provocar visión borrosa, somnolencia y fatiga. La capacidad para conducir y/o utilizar y manipular maquinaria se puede ver disminuida.
- En aquellos pacientes en tratamiento con drogas anticolinérgicas, en los que se pretende hacer el cambio hacia la terapia con Solifenacina, se debe dejar un intervalo libre de medicación de mínimo una semana, con el fin de lograr el lavado completo del anterior medicamento y evitar las interferencias con el resultado clínico de Solifenacina.
- El efecto secundario más frecuente de Solifenacina es la resequedad en la boca, la cual está presente entre el 10 y 20% de los pacientes, dependiendo de la concentración usada (5 mg-10 mg). Sin embargo, este efecto ha sido calificado como leve en la mayoría de las ocasiones y no se ha constituido como una causa de suspensión del tratamiento.
- Función renal: 69% de la Solifenacina se excreta por vía renal. En los pacientes que tienen una falla renal grave se incrementa el tiempo de vida media hasta 1.6 veces y el tiempo del área bajo la curva hasta en 2.1 veces. En pacientes con valores de depuración de creatinina ≤ 30 mL/min, la dosis de Solifenacina no debe exceder los 5 miligramos al día.
- Función hepática: Solifenacina tiene metabolismo hepático gracias a la acción del complejo CYP3A4. La insuficiencia hepática aumenta el tiempo de vida media de Solifenacina y el tiempo del área bajo la curva. En pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B) el tiempo de vida media se duplica y el área bajo la curva se incrementa en 35%. No se recomienda la administración de Solifenacina en este tipo de pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa.

Ancianos: Solifenacina tiene una exposición crónica 25% mayor en los sujetos de más de 65 años, con respecto a sujetos más jóvenes (18 a 55 años). La dosificación en este grupo de edad no debe exceder los 5 miligramos al día. Dosificaciones mayores deben

obedecer al estricto criterio médico y la valoración del cuadro clínico particular del paciente.

Reacciones adversas: Como todos los anticolinérgicos, Solifenacina puede producir efectos antimuscarínicos, de leves a moderados, los cuales son dependientes de la dosis suministrada al paciente.

La reacción adversa más frecuentemente informada durante los ensayos clínicos con Solifenacina es la resequedad en la boca, la cual puede estar presente hasta en el 11% de los pacientes que reciben la dosis de 5 mg en el día, o hasta en el 22% de los pacientes que reciben la dosificación diaria de 10 mg; sin embargo la intensidad del efecto ha sido calificada como leve, no afecta la adherencia al medicamento y por consiguiente no constituye una causa para suspender el tratamiento.

Otros efectos que se pueden hallar en forma no frecuente (1-10% de los usuarios) son cefalea, estreñimiento, mareo/vértigo, dolor abdominal, dispepsia, fatiga, sequedad de ojos, somnolencia, visión anormal (incluyendo acomodamiento anormal), flatulencia y/o disuria. La presencia de este tipo de eventos es dependiente de la dosis de Solifenacina usada en el paciente y su presencia amerita la valoración médica.

Interacciones:

- La terapia con Solifenacina no debe combinarse con otros medicamentos anticolinérgicos. La medicación concomitante puede dar lugar a efectos terapéuticos no planeados o a la presencia de eventos adversos. En aquellos pacientes en tratamiento anticolinérgico para el control de los síntomas asociados a la hiperactividad vesical en los que se pretende hacer el cambio hacia Solifenacina, se debe dejar una semana libre de medicación, con el fin de prevenir las interferencias con el resultado clínico de Solifenacina.
- La administración concomitante de Solifenacina con agonistas colinérgicos, puede reducir la eficacia clínica y el control de síntomas de hiperactividad vesical, esperados con Solifenacina.
- Solifenacina puede reducir la eficacia clínica de los medicamentos promotores del peristaltismo intestinal (proquinéticos), como Metoclopramida, Cisaprida o Mosaprida.
- La administración concomitante de medicamentos que inhiben el CYP3A4 (Ketoconazol, Itraconazol, Retinavir o Nelfinavir) alteran la farmacocinética de Solifenacina e incrementan sus tiempos de área bajo la curva. Dosis de 200 mg de

Acta No. 16 de 2014

Página 11 de 377

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Ketoconazol, pueden duplicar el área bajo la curva de Solifenacina y dosis de 300 mg de aquel principio activo, pueden triplicar el área bajo la curva de Solifenacina. Por lo tanto, en pacientes que se hallen en tratamiento con un medicamento que inhibe el CYP3A4, no se debe recomendar una dosis de Solifenacina mayor a 5 mg/día. De la misma manera, el tratamiento combinado de Solifenacina con un medicamento inhibidor del CYP3A4 está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática o renal.

Dosificación y Grupo Etario: Una vez al día; Hombres y Mujeres mayores de 18 años con diagnóstico de hiperactividad vesical o con síntomas de urgencia urinaria, frecuencia o incontinencia urinaria de urgencia. Las mujeres deben tener certeza de no hallarse en embarazo antes de iniciar el tratamiento.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aprobación de la evaluación farmacológica para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que, tratándose de un producto nuevo, el interesado debe allegar la información preclínica completa para el principio activo succinato de solifenacina, incluyendo toxicidad aguda, subaguda y crónica, teratogenicidad, carcinogenicidad, mutagenicidad, entre otros; y estudios clínicos comparativos completos, adicionales a los presentados, que permitan establecer la real eficacia y seguridad del producto en la indicación propuesta. Adicionalmente, debe justificar el esfuerzo considerable en el desarrollo del producto que permita declarar la molécula como nueva entidad química.

3.1.1.4. VARGATEF®

Expediente : 20070796
Radicado : 2013145411/2014066967
Fecha : 2014/06/05
Interesado : Boehringer Ingelheim S.A.
Fabricante : Catalent Germany Eberbach GmbH

Acta No. 16 de 2014

Página 12 de 377

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Composición:

Cada cápsula contiene 100 mg de nintedanib.

Cada cápsula contiene 150 mg de nintedanib.

Forma farmacéutica: Capsula blanda

Indicaciones: Vargatef® está indicado en combinación con docetaxel para el tratamiento de los pacientes con cáncer pulmonar no microcítico (non-small cell lung cancer, NSCLC) localmente avanzado, metastásico o recurrente de histología tumoral adenocarcinoma tras la quimioterapia de primera línea.

Vargatef® está indicado como monoterapia para el tratamiento de la Fibrosis Pulmonar Idiopática

Contraindicaciones: Vargatef® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a nintedanib o a cualquiera de sus excipientes.

Vargatef® está contraindicado durante el embarazo.

Para obtener información sobre las contraindicaciones de docetaxel, sírvase consultar la información del producto correspondiente de docetaxel.

Precauciones y Advertencias:

Trastornos gastrointestinales

- **Diarrea**

La diarrea fue el evento gastrointestinal informado con mayor frecuencia y se presentó en estrecha asociación temporal con la administración de docetaxel. En el estudio clínico LUME-Lung 1, la mayoría de los pacientes tuvieron diarrea leve o moderada. El 6,3 % de los pacientes tuvieron diarrea de grado ≥ 3 en el caso del tratamiento combinado en comparación con un 3,6 % en los pacientes tratados con docetaxel solo. La diarrea debe tratarse ante la aparición de los primeros signos con una hidratación adecuada y con productos medicinales antidiarreicos, p. ej., loperamida, y puede requerir la reducción de la dosis o la interrupción temporaria o definitiva del tratamiento con Vargatef.

- **Náuseas y vómitos**

Las náuseas y los vómitos, en la mayoría de los casos de severidad leve a moderada, fueron eventos adversos gastrointestinales informados con frecuencia. Puede ser necesario reducir la dosis o interrumpir temporal o definitivamente el tratamiento con Vargatef a pesar de la instauración de medidas de soporte adecuadas. Las medidas de soporte para las náuseas y los vómitos pueden incluir productos medicinales con propiedades antieméticas, p. ej., glucocorticoides, antihistamínicos o antagonistas de los receptores 5-HT₃ e hidratación adecuada.

En el caso de deshidratación, se requiere la administración de electrolitos y líquidos. Deben controlarse los niveles plasmáticos de electrolitos en el caso de producirse eventos adversos gastrointestinales relevantes.

Neutropenia y septicemia:

Se observó una mayor frecuencia de neutropenia de grado CTCAE ≥ 3 en los pacientes tratados con Vargatef[®] en combinación con docetaxel en comparación con los pacientes que recibieron tratamiento con docetaxel solo. Se han observado complicaciones posteriores de dicho cuadro, como septicemia o neutropenia febril. Deben controlarse los recuentos hematológicos durante el tratamiento, en particular durante el tratamiento combinado con docetaxel.

Función hepática:

La seguridad y la eficacia de Vargatef[®] no han sido estudiadas en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B) o severa (Child Pugh C). Por lo tanto, no se recomienda el tratamiento con Vargatef[®] en dichos.

La administración de nintedanib estuvo asociada con una elevación de las enzimas hepáticas (ALT, AST, ALKP (fosfatasa alcalina)) y de los valores de bilirrubina, con un riesgo potencialmente mayor para las mujeres. Estas elevaciones fueron reversibles en la mayoría de los casos, y no estuvieron asociadas con alteraciones hepáticas que tuvieran manifestaciones clínicas. Se recomienda un control estrecho de los niveles de transaminasas hepáticas, ALKP y bilirrubina tras el inicio del tratamiento con Vargatef[®] (a intervalos periódicos, es decir, en la fase de combinación con docetaxel al comienzo de cada ciclo de tratamiento).

Si se detectaran elevaciones relevantes de las enzimas hepáticas, podría ser necesario reducir la dosis o interrumpir temporal o definitivamente el tratamiento con Vargatef[®].

Poblaciones especiales:

La exposición a nintedanib se incrementó de manera lineal en función de la edad de los pacientes, tuvo una correlación inversa con el peso corporal, y fue en general más alta en los pacientes de raza asiática. Esto puede dar lugar a un mayor riesgo de elevaciones de las enzimas hepáticas. Se recomienda un monitoreo estrecho en los pacientes que presenten varios de dichos factores de riesgo.

Hemorragia:

La inhibición del VEGFR podría estar asociada con un mayor riesgo de sangrado. En el estudio clínico (LUME-Lung 1) con Vargatef[®], no se observó ningún aumento de la frecuencia de sangrado en los pacientes con adenocarcinoma.

Los pacientes con sangrado pulmonar reciente (> 2,5 ml de sangre roja) y los pacientes con tumores de ubicación anatómica central con evidencia radiográfica de invasión local de grandes vasos sanguíneos o evidencia radiográfica de tumores necróticos o cavitarios han sido excluidos de los estudios clínicos. Por lo tanto, no se recomienda el tratamiento con Vargatef[®] en dichos pacientes.

Metástasis cerebrales:

- Metástasis cerebrales estables:

No se observó ningún incremento de la frecuencia de sangrado cerebral en los pacientes con metástasis cerebrales adecuadamente pretratadas que habían estado estables durante ≥ 4 semanas antes del inicio del tratamiento con Vargatef[®]. No obstante ello, dichos pacientes deben ser sometidos a un estrecho control en pos de signos y síntomas de sangrado cerebral.

- Metástasis cerebrales activas:

Los pacientes con metástasis de cerebro activas fueron excluidos de los estudios clínicos, y no se recomienda el tratamiento con Vargatef[®] en dichos pacientes.

Anticoagulación terapéutica:

No existen datos disponibles en relación con los pacientes afectados por una predisposición hereditaria al sangrado o los pacientes que están recibiendo una dosis

completa de tratamiento anticoagulante previo al inicio del tratamiento con Vargatef®. En los pacientes que están recibiendo un tratamiento crónico con dosis bajas de heparinas de bajo peso molecular o ácido acetilsalicílico, no se observó ningún incremento en la frecuencia de sangrado. Se permitió la continuación de la toma de Vargatef® en los pacientes que desarrollaron eventos tromboembólicos durante el tratamiento y que requirieron tratamiento anticoagulante, y no se observó una mayor frecuencia de eventos de sangrado en tales pacientes. Los pacientes que estén recibiendo terapia concomitante con anticoagulantes, como ser warfarina o fenprocoumona, deben ser sometidos a controles regulares para detectar posibles cambios en los valores de tiempo de protrombina o de RIN o bien episodios de sangrado clínico.

Tromboembolia venosa:

Los pacientes tratados con Vargatef® tienen un riesgo incrementado de tromboembolia venosa, lo que incluye trombosis venosa profunda. Debe realizarse un control estrecho de estos pacientes en pos de la detección de posibles eventos tromboembólicos. Vargatef® debe ser discontinuado en los pacientes que tengan reacciones de tromboembolia venosa potencialmente fatales.

Perforaciones gastrointestinales:

La frecuencia de perforaciones gastrointestinales fue comparable entre las ramas de tratamiento en el estudio clínico. No obstante ello, dado el mecanismo de acción de este fármaco, los pacientes tratados con Vargatef® pueden tener un mayor riesgo de sufrir perforaciones gastrointestinales. Debe tenerse especial cuidado al tratar a los pacientes con una cirugía abdominal previa. Por lo tanto, debe dejarse transcurrir como mínimo 4 semanas luego de una cirugía mayor antes de iniciar la administración de Vargatef®. El tratamiento con Vargatef® debe suspenderse definitivamente en los pacientes que desarrollen una perforación gastrointestinal.

Complicaciones de la cicatrización de las heridas:

Sobre la base de su mecanismo de acción, nintedanib podría dificultar la normal cicatrización de las heridas. No se observó un aumento de la frecuencia de problemas de cicatrización de las heridas en el estudio LUME-Lung 1. No se llevó a cabo ningún estudio específico en el que se investigara el efecto de nintedanib sobre la cicatrización de las heridas. Por lo tanto, el tratamiento con Vargatef® debe ser iniciado, o reanudado

en el caso de haber sido suspendido por una intervención quirúrgica, tras la confirmación de una correcta cicatrización de las heridas sobre la base del criterio clínico.

Para obtener información sobre las advertencias y precauciones especiales de docetaxel, sírvase consultar la información del producto correspondiente de docetaxel

Reacciones adversas:

Los datos de seguridad que se brindan a continuación están basados en un estudio internacional, doble ciego, aleatorizado, pivote, de fase 3, el estudio 1199.13 (LUME-Lung 1), en el cual se comparó el tratamiento con nintedanib más docetaxel frente a un placebo más docetaxel en pacientes con NSCLC localmente avanzado o metastásico o recurrente tras la quimioterapia de primera línea [2,3]. Las reacciones adversas específicas de nintedanib informadas con mayor frecuencia fueron diarrea, elevación de los valores de las enzimas hepáticas (ALT y AST) y vómitos. En la Tabla 2 se brinda un resumen de reacciones adversas, ordenadas por Clase de Sistema Orgánico (System Organ Class, SOC)

Resumen de reacciones adversas observadas en el estudio LUME- Lung 1 (pacientes con NSCLC de tipo histológico adenocarcinoma)

Trastornos gastrointestinales

Diarrea
Vómitos
Náuseas
Dolor abdominal
Estomatitis

Trastornos hepatobiliares

Elevación de las enzimas hepáticas

- Alanina aminotransferasa (ALT)
- Aspartato aminotransferasa (AST)
- Fosfatasa alcalina (ALKP)

Hiperbilirrubinemia

Trastornos vasculares

Hipertensión
Tromboembolia venosa

Trastornos hematológicos y linfáticos

Neutropenia

Infecciones e infestaciones

Septicemia
Neutropenia febril
Abscesos

Trastornos del metabolismo y la nutrición

Disminución del apetito
Deshidratación
Desequilibrio electrolítico

Interacciones: Los estudios de interacción se han realizado únicamente en adultos.

- Glucoproteína P (P-gp):

Nintedanib es un sustrato de la P-gp. La coadministración con ketoconazol, un inhibidor potente de la P-gp, incrementó la exposición a nintedanib por un factor de 1,61 sobre la base del AUC y por un factor de 1,83 sobre la base de la C_{max} en un estudio de interacciones medicamentosas específico.

En un estudio de interacciones medicamentosas realizado con rifampicina, un potente inductor de la P-gp, la exposición a nintedanib se redujo a un 50,3 % sobre la base del AUC y a un 60,3 % sobre la base de la C_{max} ante la coadministración con rifampicina en comparación con la administración de nintedanib solo.

Si se coadministran junto con Vargatef®, los inhibidores potentes de la P-gp (p. ej., ketoconazol o eritromicina) pueden incrementar la exposición a nintedanib. En tales casos, debe implementarse un control estrecho de los pacientes a fin de determinar la tolerancia a nintedanib. El manejo de los efectos secundarios puede requerir la

reducción de la dosis o bien la suspensión temporaria o definitiva del tratamiento con Vargatef®.

Los inductores potentes de la P-gp (p. ej., rifampicina, carbamazepina, fenitoína y hierba de San Juan) pueden reducir la exposición a nintedanib. La coadministración con Vargatef® debe ser cuidadosamente evaluada.

- Alimentos:

Se recomienda que Vargatef® se administre con alimentos.

- Enzimas del citocromo (CYP):

Sólo un porcentaje mínimo de la biotransformación de nintedanib involucró las vías del CYP. Nintedanib y sus metabolitos, la fracción ácido libre BIBF 1202 y su glucurónido BIBF 1202, no inhibieron ni indujeron las enzimas del CYP en los estudios preclínicos. Por lo tanto, se considera que la probabilidad de que se produzcan interacciones medicamentosas con nintedanib basadas en el metabolismo del CYP es baja.

- Coadministración con otros fármacos:

La coadministración de nintedanib junto con docetaxel (75 mg/m²) no alteró la farmacocinética de estos fármacos en ningún grado relevante.

No se exploró el potencial de interacciones de nintedanib con los anticonceptivos hormonales

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento con Vargatef® debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en el uso de terapias oncológicas y/o neumológicas.

- Tratamiento del cáncer de Pulmón:

Para obtener información sobre la posología, el modo de administración y las modificaciones de la dosis de docetaxel, sírvase consultar la información del producto correspondiente de docetaxel.

La dosis recomendada de Vargatef® es 200 mg dos veces por día diarias administradas con un intervalo de aproximadamente 12 horas entre sí, en los días 2 a 21 de un ciclo estándar de tratamiento de docetaxel de 21 días.

Vargatef® no debe ser administrado el mismo día de la administración de la quimioterapia de docetaxel (= día 1).

Las cápsulas de Vargatef® deben tomarse con alimentos, deben tragarse enteras con agua y no deben masticarse ni triturarse.

En el caso de omitirse una dosis de Vargatef®, la administración debe reanudarse en el siguiente momento programado en la dosis recomendada. No deben incrementarse las dosis diarias individuales de Vargatef® por sobre la dosis recomendada para compensar las dosis omitidas. No debe excederse la dosis diaria máxima recomendada de 400 mg.

Tras la discontinuación del docetaxel, los pacientes pueden continuar el tratamiento con Vargatef® mientras se observe un beneficio clínico o bien hasta que se produzca una toxicidad inaceptable.

Ajustes de la dosis

Como medida inicial para el manejo de los efectos secundarios, el tratamiento con Vargatef® debe suspenderse temporariamente hasta que la reacción adversa específica se haya resuelto a un nivel que permita la continuación del tratamiento. El tratamiento con Vargatef® puede reanudarse en una dosis menor. Se recomienda la aplicación de ajustes de dosis de 100 mg por día (es decir, una reducción de 50 mg por cada toma) en función de la seguridad y tolerabilidad individual de cada paciente según se describe en la siguiente tabla. En el caso de que la reacción adversa persistiera, es decir, si el paciente no tolera un régimen de 100 mg dos veces al día, debe discontinuarse el tratamiento con Vargatef®.

Tabla. Ajustes de dosis recomendados para Vargatef®

Grado CTCAE* de las reacciones adversas	Ajuste de dosis
Diarrea > grado 2 durante más de 7 días consecutivos a pesar de la administración de tratamiento antidiarreico** O diarrea > grado 3 a pesar de la administración de tratamiento antidiarreico**	Reducir la dosis de 200 mg dos veces al día a 150 mg dos veces al día y, en el caso de considerarse necesaria una segunda reducción de la dosis, de 150 mg dos veces al día a 100 mg dos veces al día.

Vómitos ** > grado 2 Y/O Náuseas > grado 3 a pesar de la administración de tratamiento antiemético**	
Elevaciones de AST y/o ALT de grado 2 en combinación con valores de bilirrubina > grado 1 O Elevaciones de AST y/o ALT > grado 3	
Otra reacción adversa hematológica o no hematológica > grado 3	

*CTCAE: Criterios Terminológicos Comunes para Eventos Adversos (Common Terminology Criteria for Adverse Events)

- Tratamiento de la Fibrosis Pulmonar Idiopática (IPF)

La dosis recomendada para el tratamiento de la IPF de Vargatef® es de 150 mg dos veces al día

Vía de administración: Oral

Condición de venta: Venta con fórmula médica

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al auto No. 2014003457 generado por concepto del Acta No. 05 de 2014, numeral 3.1.1.1., para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Aprobación de evaluación farmacológica.
- Inclusión en normas farmacológicas.
- Protección a la información no divulgada, nueva entidad química mediante Decreto 2085 de 2002.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda

Acta No. 16 de 2014

Página 21 de 377

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

negar el producto de la referencia, por cuanto el interesado no allego nueva información que permita concluir favorablemente con el balance riesgo beneficio para el producto, dado que se sigue observando que los resultados de los parámetros de evaluación de la enfermedad (supervivencia libre de progresión y sobrevida global) no muestran un impacto de gran magnitud frente a los efectos adversos, algunos serios y fatales, lo cual establece una relación riesgo beneficio negativa.

Adicionalmente, para la solicitud de nueva indicación para el tratamiento de la Fibrosis Pulmonar Idiopática, la Sala recomienda negarla por cuanto lo presentado corresponde a un estudio fase II.

3.1.1.5. ABCERTIN

Expediente : 20078260
Radicado : 2014070171
Fecha : 11/06/2014
Interesado : Tecnofarma S.A.
Fabricante : Korea Vaccine Co.

Composición: Cada frasco ampolla contiene 212UI de Imiglucerasa

Forma farmacéutica: Polvo para concentrado para solución para perfusión

Indicaciones: Abcertin ® (imiglucerasa inyectable) está indicado como terapia de sustitución enzimática a largo plazo para los pacientes con diagnóstico confirmado de enfermedad de Gaucher tipo 1 que presentan una o más de las siguientes condiciones:

- Anemia tras exclusión de otras causas, como la deficiencia de hierro.
- Trombocitopenia.
- Enfermedad ósea tras exclusión de otras causas, como la deficiencia de vitamina D.
- Hepatomegalia o esplenomegalia

Contraindicaciones: Pacientes con hipersensibilidad a la sustancia activa o a los excipientes de este Medicamento

Precauciones: Embarazo:

No se han llevado a cabo estudios de reproducción en animales con Abcertin®.

Acta No. 16 de 2014

Página 22 de 377

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Tampoco se sabe si Abcertin® puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada o si puede afectar la capacidad reproductiva. Abcertin® no debe administrarse durante el embarazo, excepto cuando la indicación y necesidad son claras y el beneficio potencial es juzgado por el médico para justificar sustancialmente el riesgo.

La experiencia limitada de 150 resultados de embarazo (basadas principalmente en notificaciones espontáneas y revisión de la literatura) sugiere que el uso de imiglucerasa es beneficioso para controlar la enfermedad de Gaucher subyacente en el embarazo. Además, estos datos indican que no hubo malformaciones fetales relacionadas al uso de imiglucerasa, a pesar de que la evidencia estadística es baja. La muerte fetal ha sido notificada en raras ocasiones, aunque no está claro si estuvo relacionada con el uso de imiglucerasa o a la enfermedad de Gaucher subyacente.

En pacientes embarazadas con enfermedad de Gaucher y quienes tengan la intención de quedar embarazadas, es necesaria una evaluación del tratamiento, sus riesgos y beneficios para cada embarazo. Las pacientes que tienen la enfermedad de Gaucher y quedan embarazadas pueden experimentar un período de mayor actividad de la enfermedad durante el embarazo y el puerperio. Esto incluye un mayor riesgo de manifestaciones esqueléticas, exacerbación de la citopenia, hemorragia y un aumento de la necesidad de transfusión. Tanto en el embarazo como en la lactancia, se sabe que se afecta la homeostasis del calcio de la madre y se acelera el recambio óseo. Esto puede contribuir a empeorar el estado esquelético en la enfermedad de Gaucher.

En mujeres que nunca recibieron tratamiento se las debe aconsejar para iniciar el tratamiento antes de la concepción con el fin de alcanzar la salud óptima. En las mujeres que ya reciben Abcertin®, debe ser considerada la continuación del tratamiento durante el embarazo. Es necesario el monitoreo estrecho del embarazo y de las manifestaciones clínicas de la enfermedad de Gaucher, para la individualización de la dosis de acuerdo con las necesidades del paciente y la respuesta terapéutica.

Lactancia:

No se sabe si este fármaco se excreta en la leche humana.

La lactancia afecta la homeostasis del calcio de la madre y se acelera el recambio óseo. Esto puede contribuir a empeorar el estado esquelético en la enfermedad de Gaucher

Advertencias:

Acta No. 16 de 2014

Página 23 de 377

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Hipersensibilidad:

No se han reportado casos de formación de anticuerpos IgG contra Abcertin®. Aproximadamente el 15% de los pacientes tratados y testeados a la fecha, han desarrollado anticuerpos IgG contra imiglucerasa durante el primer año de tratamiento. Los pacientes que desarrollaron anticuerpos IgG lo hicieron dentro de los 6 meses de tratamiento y raramente desarrollaron anticuerpos luego de 12 meses de tratamiento. Se sugiere que los pacientes con sospecha de una disminución de la respuesta al tratamiento deben controlarse periódicamente para detectar la formación de anticuerpos IgG contra imiglucerasa.

Aproximadamente el 46% de los pacientes con anticuerpos IgG detectables experimentaron síntomas de hipersensibilidad. Los pacientes con anticuerpos frente a imiglucerasa tienen un mayor riesgo de reacciones de hipersensibilidad. Si un paciente experimenta una reacción que se sospeche sea de hipersensibilidad, se aconseja la realización de pruebas de anticuerpos frente a imiglucerasa. Sin embargo, todos los pacientes que presentan reacciones de hipersensibilidad no tienen anticuerpos IgG en un nivel detectable. Los pacientes que han desarrollado anticuerpos o síntomas de hipersensibilidad deben ser tratados con precaución cuando se administra Abcertin® (imiglucerasa). Al igual que con cualquier producto proteínico intravenoso, son posibles las reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico graves, pero ocurren con poca frecuencia. Si se producen estas reacciones, debe suspenderse inmediatamente la infusión de Abcertin® y comenzarse el tratamiento médico adecuado. Los estándares médicos actuales para el tratamiento de una emergencia deben ser respetados. Las reacciones anafilactoides han sido reportadas en menos del 1% de la población de pacientes. La mayoría de los pacientes han continuado con éxito la terapia después de una reducción en la tasa de infusión y el tratamiento previo con antihistamínicos y/o corticosteroides.

Generales:

No se reportaron casos de hipertensión pulmonar y neumonía en los pacientes que recibieron Abcertin®. Sin embargo, en menos de 1% de la población de Pacientes que recibieron tratamiento con imiglucerasa, se observaron casos de hipertensión pulmonar y neumonía. La hipertensión pulmonar y la neumonía son complicaciones conocidas de la enfermedad de Gaucher y se han observado tanto en los pacientes que recibieron como en los que no recibieron imiglucerasa. Por lo tanto no se ha establecido una relación causal con imiglucerasa. Los pacientes con síntomas respiratorios y en ausencia de fiebre, deben ser evaluados para detectar

la presencia de hipertensión. El tratamiento con imiglucerasa debe ser dirigido por médicos con conocimiento en el manejo de pacientes con enfermedad de Gaucher

Dosificación y Grupo Etario:

Abcertin® (imiglucerasa inyectable) se administra en infusión intravenosa durante 1-2 horas. La dosis debe ser individualizada para cada paciente. Las dosis iniciales van desde 2,5 U/kg de peso corporal 3 veces a la semana a 60 U/kg una vez cada 2 semanas. La dosis de 60 U/kg cada 2 semanas es la dosis de la que se dispone de más datos. La gravedad de la enfermedad puede determinar que se inicie el tratamiento a una dosis relativamente alta o la administración sea relativamente frecuente. El ajuste de la dosis debe hacerse sobre una base individual y la misma puede aumentarse o disminuirse, en base al logro de los objetivos terapéuticos según los resultados de las evaluaciones integrales de rutina en relación a las manifestaciones clínicas del paciente.

Vía de Administración: Intravenosa.

Interacciones: No se han realizado estudios de interacción

Efectos Adversos: Las reacciones adversas que se notificaron en los pacientes a los que se les administró Abcertin® en un estudio clínico de fase II, se describen a continuación. La mayoría de las respuestas fueron de intensidad leve o moderada y sin relevancia, en relación con esta droga.

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas	Nº de pacientes y %	Tipo
Infecciones e infestaciones (4)	Nasofaringitis	3 (60%)	Leve
	Tonsilitis	1 (20%)	Moderada
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo (2)	Artralgia	1 (20%)	Leve
Trastornos gastrointestinales (2)	Diarrea	1 (20%)	Leve
	Dolor abdominal	1 (20%)	Leve
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos (1)	Tos	1 (20%)	Leve
Trastornos del aparato reproductor y de la mama (1)	Flujo vaginal	1 (20%)	Leve

A través de los estudios y referencias clínicas sobre imiglucerasa, las reacciones adversas se enumeran según la clasificación de órganos del sistema y frecuencia (frecuentes ($\geq 1/100$ a $<1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1,000$, $<1/100$) y raras ($\geq 1/10,000$ a $<1/1,000$)) en la tabla de abajo. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos del Sistema Nervioso	Poco frecuentes	Mareos, cefalea, parestesia
Trastornos cardíacos	Poco frecuentes	Taquicardia, cianosis
Trastornos vasculares	Poco frecuentes	Enrojecimiento, hipotensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Disnea, tos
Trastornos gastrointestinales	Poco frecuentes	Vómitos, náuseas, calambres abdominales, diarrea
Trastornos del sistema inmune	Frecuentes	Reacciones de hipersensibilidad
	Raros	Reacciones anafilacoides
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Urticaria/angioedema, prurito, rash
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Poco frecuentes	Artralgia, dolor de espalda
Trastornos generales y del sitio de administración	Poco frecuentes	Molestias, quemazón, hinchazón y absceso estéril en el sitio de infusión, malestar en el pecho, fiebre, escalofríos, fatiga

Algunas de las reacciones adversas se relacionaron con la vía de administración. Estas incluyen malestar, prurito, ardor, hinchazón o absceso estéril en el lugar de la punción venosa.

En aproximadamente el 6,6% de los pacientes se han observado síntomas sugestivos de hipersensibilidad. La aparición de tales síntomas ocurrieron durante o poco tiempo después de las infusiones; estos síntomas son: prurito, enrojecimiento, urticaria, angioedema, molestias en el pecho, disnea, tos, cianosis e hipotensión.

También se han reportado reacciones anafilactoides: Cada uno de estos eventos ocurrieron en <1,5% de la población total de pacientes. El tratamiento previo con antihistamínicos y/o corticosteroides y la reducción de la velocidad de infusión han permitido continuar con el uso de imiglucerasa en la mayoría de los pacientes.

Otras reacciones adversas que se han comunicado en aproximadamente el 6,5% de los pacientes tratados con imiglucerasa incluyen: Náuseas, dolor abdominal, vómitos, diarrea, erupción cutánea, fatiga, dolor de cabeza, fiebre, mareos, escalofríos, dolor de espalda y taquicardia. Cada uno de estos eventos ocurrieron en <1,5% de la población total de pacientes.

En la experiencia post-comercialización de imiglucerasa, las tasas de incidencia de los reportes espontáneos de reacciones adversas, no se pueden calcular. A partir de esta base de datos, los eventos adversos más comúnmente informados en los niños (edades 2-12 años) incluyeron: disnea, fiebre, náuseas, rubor, vómitos y tos. Mientras que en los adolescentes (edades >12-16 años) y en adultos (edades >16 años) los eventos más frecuentes fueron: Dolor de Cabeza, prurito y rash

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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:

- Aprobación de la evaluación farmacológica.
- Aprobación del inserto allegado bajo el radicado de la referencia

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el

interesado debe justificar el número de pacientes en el estudio clínico presentado.

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe complementar la información en cuanto al proceso de producción y certificar si el producto que se piensa comercializar en Colombia, es el mismo con el que se realizaron los estudios clínicos

Por último, la Sala solicita información sobre los países en los que se encuentra comercializado y el reporte de seguridad sobre su uso en los mismos.

3.1.1.6. AVANAFIL

Expediente : 20077950
Radicado : 2014067421
Fecha : 05/06/2014
Interesado : Lafrancol S.A.S.
Fabricante : Laboratorios Recalcine S.A.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 50mg de Avanafil
Cada tableta recubierta contiene 100mg de Avanafil
Cada tableta recubierta contiene 200mg de Avanafil

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: Tratamiento de la disfunción eréctil

Contraindicaciones: Hipersensibilidad conocida a cualquiera de los componentes del producto. Pacientes en tratamiento con nitratos orgánicos, Nitroglicerina o compuestos donantes de óxido nítrico. Pacientes con predisposición de retinopatía pigmentosa. Pacientes con Neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica. Pacientes con enfermedades cardio-vasculares en quienes la actividad sexual no está aconsejada por representar un riesgo potencial, dentro de las que se incluyen, antecedente reciente de Infarto agudo del Miocardio, Angina inestable o Angina estable secundaria a actividad sexual, Insuficiencia cardiaca igual o mayor al grado 2, de acuerdo a la clasificación de la *New York Heart Association* (NYHA por sus siglas en Inglés), Arritmias no controladas, Hipotensión o Hipertensión arteriales no controladas. Avanafil no se debe usar en pacientes con accidentes cerebro-vasculares de reciente aparición. El uso de

Avanafil no está indicado en los pacientes con insuficiencia hepática o con trastornos de la coagulación

Precauciones: Antes de iniciar cualquier tratamiento farmacológico para la disfunción eréctil con Avanafil, es necesario realizar una historia clínica y examen físico completos, con el fin de confirmar el diagnóstico y determinar la causa subyacente.

Se recomienda iniciar el tratamiento con Avanafil con la dosis más baja posible de acuerdo a la evaluación médica. El ajuste de la dosis dependerá de la respuesta clínica referida por el usuario y el seguimiento médico posterior.

Avanafil no tiene efectos significativos sobre la presión arterial y/o la frecuencia cardiaca de adultos sanos. Sin embargo, antes de iniciar cualquier tratamiento farmacológico para la disfunción eréctil, se debe evaluar el estado cardiovascular del paciente, debido a que existe un grado de riesgo cardíaco asociado con la actividad sexual. Avanafil tiene propiedades vasodilatadoras, lo cual puede producir una disminución ligera y transitoria de la presión sanguínea y puede potenciar el efecto hipotensor de los nitratos o de los medicamentos alfa-1-bloqueadores.

Los consumos de alcohol en cantidades mayores a 0.5 gramos/Kilogramo de peso, concomitantes a la ingesta de Avanafil, pueden producir una disminución de las cifras de tensión arterial. Se recomienda el consumo mínimo de Alcohol, cuando el paciente esté en tratamiento con Avanafil.

Los pacientes con antecedentes de enfermedad ácido-péptica o úlcera gastroduodenal, requieren de seguimiento durante el tratamiento con Avanafil. Ante la exacerbación de síntomas asociados a esta condición, se debe suspender el medicamento.

Avanafil no tiene efectos significativos sobre el sistema de coagulación. Los pacientes que tienen trastornos controlados de la coagulación, pueden recibir tratamiento con Avanafil, siempre y cuando los beneficios superen los riesgos y bajo el estricto criterio médico. Este tipo de personas requieren de un monitoreo clínico estrecho. En caso de que se presenten manifestaciones asociadas a sangrado o disfunción hematológica, se debe suspender inmediatamente el tratamiento.

Los pacientes con insuficiencia hepática o renal, clasificadas como leves, pueden recibir tratamiento con Avanafil, siempre y cuando los beneficios superen los riesgos y bajo el estricto criterio médico. No se recomienda el uso de Avanafil en pacientes con valores de depuración de creatinina menores a 30 ml/min o en aquellos por cuya función hepática, se hallen clasificados como Child-Pugh grado C.

Avanafil se debe administrar con precaución en personas mayores de 60 años; se recomienda la evaluación cardiovascular previa y no exceder de una tableta en el día.

El uso de inhibidores de la PDE-5 se ha asociado a alteraciones transitorias de la visión del paciente, como resultado de una inhibición cruzada con la PDE-6. Avanafil es un inhibidor altamente selectivo por la PDE-5, por lo cual no tiene efectos significativos sobre la visión del paciente. Se debe informar al usuario de que en caso de presentar una alteración visual súbita en medio del tratamiento con Avanafil, debe suspender el medicamento y consultar con un médico inmediatamente.

Los pacientes con deformidades anatómicas del pene o enfermedad de Peyronie, deben tener una valoración médica previa al inicio del tratamiento con Avanafil. Estos pacientes tienen un riesgo mayor de priapismo secundario al uso de inhibidores de PDE-5. Estos pacientes pueden recibir tratamiento con Avanafil, si el criterio médico apoya el beneficio del medicamento.

Los pacientes con anemia, mieloma múltiple o leucemia, tienen un mayor riesgo de presentar un priapismo secundario al uso de inhibidores de PDE-5. En estos pacientes se recomienda el tratamiento con la menor dosis posible de Avanafil y posterior al concepto médico que soporte el beneficio del medicamento

Dosificación y Grupo Etario: Grupo Etario: Hombres mayores de 18 años.

Dosificación: Según prescripción médica

Tomar una (1) tableta por vía oral, treinta minutos antes de la relación sexual prevista. No se recomienda una nueva ingesta del medicamento, antes de que hayan transcurrido 24 horas desde la última toma.

Se recomienda usar la dosis más baja de Avanafil, cuando se inicia el tratamiento. El ajuste o mantenimiento de la dosis dependerá de la respuesta clínica del paciente y de la valoración médica. La dosis máxima de Avanafil es de 200 mg

Vía de Administración: Oral

Interacciones: Avanafil no debe administrarse en forma concomitante con nitratos orgánicos, Nitroglicerina o compuestos donantes de óxido nítrico.

Avanafil puede incrementar los niveles y/o los efectos sobre las cifras de tensión arterial de los medicamentos alfa-1-bloqueadores como Prazosina, Terazosina, Silodosina, Doxazosina o Tamsulosina.

Los inhibidores del complejo CYP3A4, pueden aumentar los niveles y/o los efectos de Avanafil. Dentro de esta categoría se hallan Ketoconazol, Fluconazol, Itraconazol, Eritromicina, Claritromicina, Cimetidina, Ritonavir, Idinavir, Saquinavir y Atazanavir. La administración de Avanafil, no altera los niveles y/o los efectos de Warfarina

Efectos Adversos: Avanafil es un medicamento muy bien tolerado. La incidencia general de eventos adversos oscila entre 2 y 10% en las investigaciones disponibles y en todas ellas, estos han sido reportados como leves y moderados, pero no serios. Los eventos adversos más frecuentes son: Cefalea (2.7%-12.1%), enrojecimiento facial (1.4%-13%), nasofaringitis (0.6%-5.1%), congestión nasal (0.6%-4.3%) y dolor de espalda (0.6%-3%). Infrecuentemente se ha reportado dispepsia, cansancio y fatiga. El priapismo y la alteración de la visión, son eventos muy poco frecuentes, que se han reportado en algunas series de investigación como casos excepcionales y aislados.

Avanafil no produce alteraciones de los parámetros de laboratorio y/o de electrocardiograma, así como tampoco exhibe modificaciones de los signos vitales del usuario

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 50mg de Avanafil

Cada tableta recubierta contiene 100mg de Avanafil

Cada tableta recubierta contiene 200mg de Avanafil

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: Tratamiento de la disfunción eréctil

Contraindicaciones: Hipersensibilidad conocida a cualquiera de los componentes del producto. Pacientes en tratamiento con nitratos orgánicos, Nitroglicerina o compuestos donantes de óxido nítrico. Pacientes con predisposición de retinopatía pigmentosa. Pacientes con Neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica. Pacientes con enfermedades cardio-vasculares en quienes la actividad sexual no está aconsejada por representar un riesgo potencial, dentro de las que se incluyen, antecedente reciente de Infarto agudo del Miocardio, Angina inestable o Angina estable secundaria a actividad sexual, Insuficiencia cardíaca igual o mayor al grado 2, de acuerdo a la clasificación de la *New York Heart Association* (NYHA por sus siglas en Inglés), Arritmias no controladas, Hipotensión o Hipertensión arteriales no controladas. Avanafil no se debe usar en pacientes con accidentes cerebro-vasculares de reciente aparición. El uso de Avanafil no está indicado en los pacientes con insuficiencia hepática o con trastornos de la coagulación

Precauciones: Antes de iniciar cualquier tratamiento farmacológico para la disfunción eréctil con Avanafil, es necesario realizar una historia clínica y examen físico completos, con el fin de confirmar el diagnóstico y determinar la causa subyacente.

Se recomienda iniciar el tratamiento con Avanafil con la dosis más baja posible de acuerdo a la evaluación médica. El ajuste de la dosis dependerá de la respuesta clínica referida por el usuario y el seguimiento médico posterior.

Avanafil no tiene efectos significativos sobre la presión arterial y/o la frecuencia cardíaca de adultos sanos. Sin embargo, antes de iniciar cualquier tratamiento farmacológico para la disfunción eréctil, se debe evaluar el estado cardiovascular del paciente, debido a que existe un grado de riesgo cardíaco asociado con la actividad sexual. Avanafil tiene propiedades vasodilatadoras, lo cual puede producir una disminución ligera y transitoria de la presión sanguínea y puede potenciar el efecto hipotensor de los nitratos o de los medicamentos alfa-1-bloqueadores.

Los consumos de alcohol en cantidades mayores a 0.5 gramos/Kilogramo de peso, concomitantes a la ingesta de Avanafil, pueden producir una disminución de las cifras de tensión arterial. Se recomienda el consumo mínimo de Alcohol, cuando el paciente esté en tratamiento con Avanafil.

Los pacientes con antecedentes de enfermedad ácido-péptica o úlcera gastroduodenal, requieren de seguimiento durante el tratamiento con Avanafil. Ante la exacerbación de síntomas asociados a esta condición, se debe suspender el medicamento.

Avanafil no tiene efectos significativos sobre el sistema de coagulación. Los pacientes que tienen trastornos controlados de la coagulación, pueden recibir tratamiento con Avanafil, siempre y cuando los beneficios superen los riesgos y bajo el estricto criterio médico. Este tipo de personas requieren de un monitoreo clínico estrecho. En caso de que se presenten manifestaciones asociadas a sangrado o disfunción hematológica, se debe suspender inmediatamente el tratamiento.

Los pacientes con insuficiencia hepática o renal, clasificadas como leves, pueden recibir tratamiento con Avanafil, siempre y cuando los beneficios superen los riesgos y bajo el estricto criterio médico. No se recomienda el uso de Avanafil en pacientes con valores de depuración de creatinina menores a 30 ml/min o en aquellos por cuya función hepática, se hallen clasificados como Child-Pugh grado C.

Avanafil se debe administrar con precaución en personas mayores de 60 años; se recomienda la evaluación cardiovascular previa y no exceder de una tableta en el día.

El uso de inhibidores de la PDE-5 se ha asociado a alteraciones transitorias de la visión del paciente, como resultado de una inhibición cruzada con la PDE-6. Avanafil es un inhibidor altamente selectivo por la PDE-5, por lo cual no tiene efectos significativos sobre la visión del paciente. Se debe informar al usuario de que en caso de presentar una alteración visual súbita en medio del tratamiento con Avanafil, debe suspender el medicamento y consultar con un médico inmediatamente.

Los pacientes con deformidades anatómicas del pene o enfermedad de Peyronie, deben tener una valoración médica previa al inicio del tratamiento con Avanafil. Estos pacientes tienen un riesgo mayor de priapismo secundario al uso de inhibidores de PDE-5. Estos pacientes pueden recibir tratamiento con Avanafil, si el criterio médico apoya el beneficio del medicamento.

Los pacientes con anemia, mieloma múltiple o leucemia, tienen un mayor riesgo de presentar un priapismo secundario al uso de inhibidores de PDE-5. En estos

pacientes se recomienda el tratamiento con la menor dosis posible de Avanafil y posterior al concepto médico que soporte el beneficio del medicamento

Dosificación y Grupo Etario: Grupo Etario: Hombres mayores de 18 años.

Dosificación: Según prescripción médica

Tomar una (1) tableta por vía oral, treinta minutos antes de la relación sexual prevista. No se recomienda una nueva ingesta del medicamento, antes de que hayan transcurrido 24 horas desde la última toma.

Se recomienda usar la dosis más baja de Avanafil, cuando se inicia el tratamiento. El ajuste o mantenimiento de la dosis dependerá de la respuesta clínica del paciente y de la valoración médica. La dosis máxima de Avanafil es de 200 mg

Vía de Administración: Oral

Interacciones: Avanafil no debe administrarse en forma concomitante con nitratos orgánicos, Nitroglicerina o compuestos donantes de óxido nítrico.

Avanafil puede incrementar los niveles y/o los efectos sobre las cifras de tensión arterial de los medicamentos alfa-1-bloqueadores como Prazosina, Terazosina, Silodosina, Doxazosina o Tamsulosina.

Los inhibidores del complejo CYP3A4, pueden aumentar los niveles y/o los efectos de Avanafil. Dentro de esta categoría se hallan Ketoconazol, Fluconazol, Itraconazol, Eritromicina, Claritromicina, Cimetidina, Ritonavir, Idinavir, Saquinavir y Atazanavir.

La administración de Avanafil, no altera los niveles y/o los efectos de Warfarina

Efectos Adversos: Avanafil es un medicamento muy bien tolerado. La incidencia general de eventos adversos oscila entre 2 y 10% en las investigaciones disponibles y en todas ellas, estos han sido reportados como leves y moderados, pero no serios. Los eventos adversos más frecuentes son: Cefalea (2.7%-12.1%), enrojecimiento facial (1.4%-13%), nasofaringitis (0.6%-5.1%), congestión nasal (0.6%-4.3%) y dolor de espalda (0.6%-3%). Infrecuentemente se ha reportado dispepsia, cansancio y fatiga. El priapismo y la alteración de la visión, son eventos muy poco frecuentes, que se han reportado en algunas series de investigación como casos excepcionales y aislados.

Avanafil no produce alteraciones de los parámetros de laboratorio y/o de electrocardiograma, así como tampoco exhibe modificaciones de los signos vitales del usuario

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 7.9.0.0.N40

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

3.1.1.7. DUREZOL®

Expediente : 20070747
Radicado : 2013144905 / 2014068130
Fecha : 06/06/2014
Interesado : Laboratorios Alcon de Colombia S.A.
Fabricante : Alcon Laboratories Inc

Composición: Cada 100 mL de solución oftálmica contiene 0.05 g de Difluprednato

Forma farmacéutica: Emulsión Oftálmica

Indicaciones: Corticosteroide tópico, indicado para el tratamiento de la inflamación y el dolor asociados con la cirugía ocular, también está indicado para el tratamiento de la uveítis anterior endógena.

Contraindicaciones: El uso de Durezol, como sucede con otros corticosteroides oftálmicos, está contraindicado en la mayoría de las enfermedades virales activas de la córnea y la conjuntiva, incluidas la queratitis epitelial por herpes simple (queratitis dendrítica), la vaccinia y la varicela; también está contraindicado en la infección micobacteriana del ojo y las enfermedades micóticas de las estructuras oculares.

Precauciones y Advertencias:

Aumento de la PIO:

Acta No. 16 de 2014

Página 35 de 377

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

El uso prolongado de corticosteroides puede provocar glaucoma con daño en el nervio óptico y defectos en la agudeza visual y en los campos de visión. Los esteroides deben utilizarse con precaución ante la presencia de glaucoma. Si este producto se utiliza durante 10 días o más, se debe controlar la presión intraocular.

Cataratas:

El uso de corticosteroides puede provocar la formación de catarata subcapsular posterior.

Cicatrización retrasada:

El uso de esteroides después de la cirugía de cataratas puede retrasar la cicatrización y aumentar la incidencia de formación de ampollas. En aquellas enfermedades que causan adelgazamiento de la córnea o la esclerótica, se sabe que se han producido perforaciones con el uso de esteroides tópicos. La receta inicial y la renovación del pedido de medicamentos superior a los 28 días deben ser realizadas por un médico únicamente después de examinar al paciente con la ayuda de un aumento, por ejemplo, un biomicroscopio con lámpara de hendidura y, cuando corresponda, tinción con fluoresceína.

Infecciones bacterianas:

El uso prolongado de corticosteroides puede suprimir la respuesta del huésped y, por lo tanto, aumentar el peligro de infecciones oculares secundarias. En condiciones purulentas aguda, los esteroides pueden enmascarar la infección o aumentar la infección existente. Si los signos y síntomas no mejoran después de 2 días, se debe evaluar nuevamente al paciente.

Infecciones virales:

El uso de un corticosteroide para el tratamiento de los pacientes con antecedentes de herpes simple exige sumo cuidado. El uso de esteroides oculares puede prolongar el curso y puede exacerbar la gravedad de muchas infecciones virales del ojo (incluido el herpes simple).

Infecciones micóticas:

Las infecciones micóticas de la córnea son particularmente propensas a desarrollarse de manera coincidente con la aplicación de esteroides locales a largo plazo. La invasión

de los hongos debe considerarse en cualquier ulceración persistente de la córnea en la que se haya usado o se esté usando un esteroide. Cuando corresponda, se deben tomar cultivos de hongos.

Uso oftálmico tópico únicamente: Durezol no está indicado para administración intraocular.

Desgaste de la lente de contacto:

Durezol no debe instilarse mientras se utilizan lentes de contacto. Retirar las lentes de contacto antes de instilar Durezol. El conservante de Durezol puede ser absorbido por las lentes de contacto blandas. Las lentes pueden volver a colocarse después de 10 minutos luego de la administración de Durezol

Reacciones adversas: Las reacciones adversas asociadas con los esteroides oftálmicos incluyen aumento de la presión intraocular, que puede estar asociado con daño al nervio óptico; defectos en la agudeza y campo visuales; formación de catarata subcapsular posterior; infección ocular secundaria por patógenos, incluido herpes simple y perforación del globo donde se observa adelgazamiento de la córnea o la esclerótica.

Cirugía ocular:

Las reacciones adversas oculares que ocurrieron entre el 5 y el 15 % de los sujetos en estudios clínicos con Durezol incluyeron edema de córnea, hiperemia ciliar y conjuntival, dolor ocular, fotofobia, opacidad de la cápsula posterior, células de la cámara anterior, turbidez de la cámara anterior, edema conjuntival y blefaritis. Otras reacciones adversas oculares que se produjeron en entre el 1 y el 5 % de los sujetos incluyeron reducción de la agudeza visual, queratitis puntiforme, inflamación ocular e iritis. Las reacciones adversas oculares que ocurrieron en < 1 % de los sujetos incluyeron molestias e irritación en el lugar de la aplicación, pigmentación de la córnea y estrías, episcleritis, prurito ocular, irritación y costras en los párpados, sensación de cuerpo extraño, aumento del lagrimeo, edema macular, hiperemia escleral y uveítis. La mayoría de estas reacciones pueden haber sido consecuencia del procedimiento quirúrgico.

Uveítis anterior endógena:

Un total de 200 sujetos participaron en los ensayos clínicos para la uveítis anterior endógena, de los cuales 106 se expusieron a Durezol. Las reacciones adversas más comunes de quienes se expusieron a Durezol y que ocurrieron entre el 5 y el 10 % de los sujetos incluyeron visión borrosa, irritación ocular, dolor ocular, dolor de cabeza,

aumento de la PIO, iritis, hiperemia limbal y conjuntival, queratitis puntiforme y uveítis. Las reacciones adversas que se produjeron entre el 2 y el 5 % de los sujetos incluyeron turbidez de la cámara anterior, edema de córnea, ojos secos, iridociclitis, fotofobia y reducción de la agudeza visual

Dosificación y Grupo Etario: Cirugía ocular

Instilar una gota en el saco conjuntival del ojo afectado 4 veces al día a partir de las 24 horas después de la cirugía; la administración continúa durante las primeras 2 semanas del período posoperatorio, y luego 2 veces al día durante una semana; posteriormente, la dosis se disminuye de forma gradual en función de la respuesta.

Uveítis anterior endógena: Instilar una gota en el saco conjuntival del ojo afectado 4 veces al día durante 14 días y, luego, disminuir gradualmente la dosis según lo indicado clínicamente

Vía de Administración: Oftálmica

Interacciones: Durezol no debe instilarse mientras se utilizan lentes de contacto. Aconsejar a los pacientes que retiren las lentes de contacto antes de instilar Durezol. El conservante de Durezol puede ser absorbido por las lentes de contacto blandas. Las lentes pueden volver a colocarse después de 10 minutos luego de la administración de Durezol

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al auto 2014002665, emitido por el Acta No. 03 de 2014, numeral 3.1.1.11, en el sentido de allegar el inserto en el cual se ajustaron las contraindicaciones del producto, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Aprobación de inserto con fecha de revisión mayo 2013 y la información para prescribir allegados mediante el presente radicado para el producto de la referencia

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presento respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 03 de 2014, numeral 3.1.1.11., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el inserto con fecha de

revisión mayo 2013 y la información para prescribir con fecha de revisión mayo 2013, para el producto de la referencia.

3.1.2. PRODUCTO NUEVO.

3.1.2.1. TRINEDEX

Expediente : 20078850
Radicado : 2014075711
Fecha : 2014/06/24
Interesado : Procaps S.A.
Fabricante : Procaps S.A.

Composición:

Cada cápsula blanda de gelatina con cubierta enterica contiene fenofibrato de colina 62.5 mg equivalente a ácido fenofíbrico 45 mg

Cada cápsula blanda de gelatina con cubierta entérica contiene fenofibrato de colina 187.5 mg equivalente a ácido fenofíbrico 135 mg

Forma farmacéutica: Cápsula blanda de gelatina con cubierta entérica

Indicaciones:

- Tratamiento de la Hipertrigliceridemia Severa:

El ácido fenofíbrico está indicado como tratamiento complementario de la dieta para reducir los triglicéridos en pacientes con hipertrigliceridemia severa.

- Tratamiento de la Hiperlipidemia Primaria o de la Dislipidemia Mixta:

El ácido fenofíbrico está indicado como tratamiento complementario de la dieta para reducir las concentraciones elevadas de LDL, C-Total, Triglicéridos y Apo B, y aumentar el C-HDL en pacientes con hiperlipidemia primaria o dislipidemia mixta.

Tratamiento Concomitante con Estatinas para el Tratamiento de la Dislipidemia Mixta.
El ácido fenofíbrico está indicado como complemento de la dieta en combinación con una estatina para reducir los triglicéridos y aumentar el HDL en pacientes con

Acta No. 16 de 2014

Página 39 de 377

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

dislipidemia mixta y cardiopatía coronaria o un equivalente de riesgo de cardiopatía coronaria bajo tratamiento óptimo con estatinas para alcanzar su objetivo de LDL. Los equivalentes de riesgo de cardiopatía coronaria incluyen:

- Otras formas clínicas de enfermedad aterosclerótica (arteriopatía periférica, aneurisma aórtico abdominal y enfermedad sintomática de las arterias carótidas)
- Diabetes
- Múltiples factores de riesgo que confieren un riesgo de cardiopatía coronaria a 10 años > al 20%

Contraindicaciones: Enfermedad hepática activa, incluyendo cirrosis biliar primaria o anomalías persistentes inexplicables de la función hepática.

Enfermedad pre-existente de la vesícula biliar.

Hipersensibilidad conocida al ácido fenofíbrico, al fenofibrato o a cualquier otro componente de la forma farmacéutica.

Insuficiencia renal severa, incluidos aquellos que reciben diálisis.

Madres durante el período de lactancia.

Precauciones:

Músculo esquelético:

Los fibratos aumentan el riesgo de miopatía y han sido asociados con rabdomiolisis. El riesgo de toxicidad muscular grave parece estar aumentado en pacientes ancianos, diabéticos, nefrópatas o hipotiroideos. Los datos de estudios observacionales sugieren que el riesgo de rabdomiolisis aumenta cuando los fibratos, gemfibrozil en particular, se coadministran con un inhibidor de la HMG-CoA reductasa (estatinas). La combinación debe evaluarse basados en el riesgo/beneficio de esta combinación de fármacos.

La miopatía debe considerarse en cualquier paciente con mialgias difusas, sensibilidad o debilidad muscular y/o elevaciones marcadas de los niveles de creatin fosfoquinasa (CPK). Los pacientes deben ser advertidos de informar puntualmente sobre dolor muscular inexplicable, sensibilidad o debilidad, especialmente si están acompañados por malestar o fiebre. Los niveles de CPK deben ser evaluados en pacientes que informaron estos síntomas, e interrumpirse la terapia.

Función hepática:

El fenofibrato administrado en un rango de dosis equivalente a 135 mg de ácido fenofibrico, se ha asociado con aumentos en las transaminasas séricas [AST (SGOT) o ALT (SGPT)]. En un análisis combinado de 10 estudios controlados con placebo, el aumento > a 3 veces el límite superior normal de ALT se produjo en el 5,3% de los pacientes tratados con fenofibrato, frente al 1,1% de los pacientes tratados con placebo. Las determinaciones de las transaminasas posteriores a la interrupción del tratamiento o durante el tratamiento continuo, generalmente retornaron a los límites normales. El aumento de las transaminasas con el tratamiento de fenofibrato, parece estar relacionadas con la dosis. La terapia deberá suspenderse si persisten niveles de enzimas superiores a tres veces el límite normal. Daño hepatocelular, hepatitis crónica activa y colestática han sido asociadas al tratamiento con fenofibrato y se han reportado después de la exposición de varios años. En raros casos, la cirrosis se ha reportado en asociación con hepatitis crónica activa.

Creatinina sérica:

Se ha informado elevaciones en la creatinina sérica en pacientes que recibieron fenofibrato. Estas elevaciones tienden a volver a la normalidad una vez se interrumpe el tratamiento de fenofibrato. La importancia clínica de estas observaciones se desconoce. El monitoreo renal debe ser considerado en pacientes con insuficiencia renal y en pacientes con riesgo de insuficiencia renal, tales como los ancianos y pacientes con diabetes.

Colelitiasis:

Tanto el ácido fenofibrico, como el fenofibrato, el clofibrato y el gemfibrozil, puede aumentar la excreción de colesterol en la bilis y producir colestiasis. De ser así, se deben solicitar estudios de la vesícula biliar. Si se comprueba el ácido fenofibrico debe interrumpirse.

Anticoagulantes cumarínicos:

Se debe tener precaución cuando se administran anticoagulantes cumarínicos concomitantemente con el ácido fenofibrico ya que se pueden potenciar los efectos anticoagulantes de estos agentes, resultando en una prolongación del INR. Para evitar las complicaciones hemorrágicas, se deberá monitorar frecuente el INR y ajustar la dosis del anticoagulante.

Pancreatitis:

Se ha reportado pancreatitis en pacientes tratados con fenofibrato. Este hecho puede representar un fallo terapéutico en pacientes con hipertrigliceridemia grave, un efecto directo del fármaco, o un fenómeno secundario mediado a través de cálculos biliares o formación de sedimentos con obstrucción del conducto biliar común.³⁸⁻⁴⁰

Cambios hematológicos:

Se han observado disminución leve a moderada de la hemoglobina, hematocrito y glóbulos blancos en pacientes en tratamiento con fenofibrato. Sin embargo, estos niveles se estabilizan durante la administración prolongada. Igualmente se ha reportado trombocitopenia y agranulocitosis en individuos tratados con fenofibrato. Se recomienda entonces el monitoreo periódico del recuento de glóbulos rojos y leucocitos durante los primeros 12 meses de tratamiento.

Reacciones de hipersensibilidad:

Las reacciones agudas como erupciones cutáneas graves tipo síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica requieren hospitalización y tratamiento con esteroides.

Reacciones adversas: Experiencia en ensayos clínicos

Dado que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy diversas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas en los ensayos clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica. Las reacciones adversas notificadas en un 2 % o más de los pacientes tratados con fenofibrato (y mayor que con placebo) durante el ensayo doble ciego, controlados con placebo, se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3. Reacciones adversas reportadas por el 2% o más de los pacientes tratados con fenofibrato* durante ensayos doble ciego controlado contra placebo.

SISTEMA ORGÁNICO Reacciones adversas	Fenofibrato* (n = 439)	Placebo (n = 365)
ORGANISMO EN GENERAL		
Dolor abdominal	4,6 %	4,4 %
Lumbalgia	3,4 %	2,5 %
Cefalea	3,2 %	2,7 %

APARATO DIGESTIVO		
Náuseas	2,3 %	1,9 %
Estreñimiento	2,1 %	1,4 %
EXAMENES COMPLEMENTARIOS		
Pruebas hepáticas anormales	7,5 %	1,4 %
ALT elevada	3,0 %	1,6 %
Creatinfosfoquinasa elevada	3,0 %	1,4 %
AST elevada	3,4 %	0,5 %
APARATO RESPIRATORIO		
Trastorno respiratorio	6,2 %	5,5 %
Rinitis	2,3 %	1,1 %
* El Ácido Fenofíbrico es la parte activa del fenofibrato.		

Las reacciones adversas llevaron a la interrupción del tratamiento en el 5 % de los pacientes tratados con fenofibrato y en el 3 % de los tratados con placebo. El aumento de las enzimas hepáticas fue el evento más frecuente, causando la interrupción del tratamiento con fenofibrato en el 1,6 % de los pacientes. Experiencia poscomercialización

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas durante el uso posterior a la aprobación de fenofibrato. Debido a que estas reacciones son reportadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera fiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco. Se han reportado: mialgia, rabdomiólisis, aumento de creatinfosfoquinasa, pancreatitis, aumento de transaminasas hepáticas, espasmo muscular, insuficiencia renal aguda, hepatitis, cirrosis, náuseas, dolor abdominal, anemia, cefalea, artralgias y astenia.

Interacciones: El ácido fenofíbrico coadministrado con anticoagulantes cumarínicos, puede potenciar el efecto anticoagulante de estos agentes resultando en una prolongación del INR. Se recomienda el monitoreo frecuente del INR y el ajuste de la dosis del anticoagulante oral hasta que el INR sea estabilizado. Resinas secuestrantes de ácidos biliares pueden unirse con otros fármacos administrados simultáneamente, los pacientes deben tomar las cápsulas de ácido fenofíbrico por lo menos 1 hora antes o 4 a 6 horas después de tomar este medicamento. Los inmunosupresores tales como ciclosporina y el tacrolimus pueden producir nefrotoxicidad con descenso de la depuración de creatinina y aumento de la creatinina sérica, por lo anterior y entendiendo que la excreción renal es la vía principal de eliminación de los fibratos, incluyendo el ácido fenofíbrico, existe el riesgo de una interacción.

Dosificación y Grupo Etario: Como en todo tratamiento para las dislipidemias, los pacientes deben ser tratados con medidas no farmacológicas que incluyen una dieta

Acta No. 16 de 2014

Página 43 de 377

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

apropiada reductora de lípidos, complementada con ejercicio, pérdida de peso en pacientes obesos, y control de problemas médicos concomitantes tales como diabetes mellitus e hipotiroidismo que contribuyen a las alteraciones lipídicas. Estas medidas se deben seguir durante el tratamiento con este fármaco.

A criterio médico se deben retirar los medicamentos conocidos inductores de hipertrigliceridemia (betabloqueantes, tiazidas, estrógenos). Se recomienda la determinación periódica del perfil lipídico durante el tratamiento inicial con el fin de establecer la dosis eficaz más baja de ácido fenofíbrico. La terapia debe ser suspendida en los pacientes que no tienen una respuesta adecuada después de dos meses de tratamiento con la dosis máxima recomendada de 135 mg por día. Se debería considerar la posibilidad de reducir la dosis del ácido fenofíbrico si los niveles de lípidos están muy por debajo del rango objetivo. Se puede administrar independientemente de las comidas.

Hipertrigliceridemia

La dosis inicial es de 45 a 135 mg por día. La dosis debe individualizarse según el perfil lipídico y respuesta del paciente. Debe ajustarse, si es necesario, haciendo determinaciones del perfil lipídico con 4 u 8 semanas de intervalo. La dosis máxima es de 135 mg una vez al día.

Hipercolesterolemia primaria o dislipidemia mixta

La dosis es de 135 mg/día. En pacientes con insuficiencia renal leve a moderada se debe iniciar con una dosis de 45 mg una vez al día, y sólo aumentar después de la evaluación de los efectos sobre la función renal y los niveles de lípidos en esa dosis. No prescribir en pacientes con insuficiencia renal grave. En pacientes ancianos debería ajustarse la dosis basados en la función renal.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de la evaluación farmacológica para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, únicamente con la siguiente información:

Acta No. 16 de 2014

Página 44 de 377

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Composición:

Cada cápsula blanda de gelatina con cubierta entérica contiene fenofibrato de colina 62.5 mg equivalente a ácido fenofibrico 45 mg

Cada cápsula blanda de gelatina con cubierta entérica contiene fenofibrato de colina 187.5 mg equivalente a ácido fenofibrico 135 mg

Forma farmacéutica: Cápsula blanda de gelatina con cubierta entérica

Indicaciones: El ácido fenofibrico está indicado como tratamiento complementario de la dieta para reducir los triglicéridos en pacientes con hipertrigliceridemia severa, aislada o mixta

Contraindicaciones: Enfermedad hepática activa, incluyendo cirrosis biliar primaria o anomalías persistentes inexplicables de la función hepática.

Enfermedad pre-existente de la vesícula biliar.

Hipersensibilidad conocida al ácido fenofibrico, al fenofibrato o a cualquier otro componente de la forma farmacéutica.

Insuficiencia renal severa, incluidos aquellos que reciben diálisis.

Madres durante el período de lactancia.

Precauciones:

Músculo esquelético:

Los fibratos aumentan el riesgo de miopatía y han sido asociados con rabdomiolisis. El riesgo de toxicidad muscular grave parece estar aumentado en pacientes ancianos, diabéticos, nefrópatas o hipotiroideos. Los datos de estudios observacionales sugieren que el riesgo de rabdomiolisis aumenta cuando los fibratos, gemfibrozil en particular, se coadministran con un inhibidor de la HMG-CoA reductasa (estatinas). La combinación debe evaluarse basados en el riesgo/beneficio de esta combinación de fármacos.

La miopatía debe considerarse en cualquier paciente con mialgias difusas, sensibilidad o debilidad muscular y/o elevaciones marcadas de los niveles de

creatin fosfoquinasa (CPK). Los pacientes deben ser advertidos de informar puntualmente sobre dolor muscular inexplicable, sensibilidad o debilidad, especialmente si están acompañados por malestar o fiebre. Los niveles de CPK deben ser evaluados en pacientes que informaron estos síntomas, e interrumpirse la terapia.

Función hepática:

El fenofibrato administrado en un rango de dosis equivalente a 135 mg de ácido fenofíbrico, se ha asociado con aumentos en las transaminasas séricas [AST (SGOT) o ALT (SGPT)]. En un análisis combinado de 10 estudios controlados con placebo, el aumento > a 3 veces el límite superior normal de ALT se produjo en el 5,3% de los pacientes tratados con fenofibrato, frente al 1,1% de los pacientes tratados con placebo. Las determinaciones de las transaminasas posteriores a la interrupción del tratamiento o durante el tratamiento continuo, generalmente retornaron a los límites normales. El aumento de las transaminasas con el tratamiento de fenofibrato, parece estar relacionadas con la dosis. La terapia deberá suspenderse si persisten niveles de enzimas superiores a tres veces el límite normal. Daño hepatocelular, hepatitis crónica activa y colestática han sido asociadas al tratamiento con fenofibrato y se han reportado después de la exposición de varios años. En raros casos, la cirrosis se ha reportado en asociación con hepatitis crónica activa.

Creatinina sérica:

Se ha informado elevaciones en la creatinina sérica en pacientes que recibieron fenofibrato. Estas elevaciones tienden a volver a la normalidad una vez se interrumpe el tratamiento de fenofibrato. La importancia clínica de estas observaciones se desconoce. El monitoreo renal debe ser considerado en pacientes con insuficiencia renal y en pacientes con riesgo de insuficiencia renal, tales como los ancianos y pacientes con diabetes.

Colelitiasis:

Tanto el ácido fenofíbrico, como el fenofibrato, el clofibrato y el gemfibrozil, puede aumentar la excreción de colesterol en la bilis y producir colestiasis. De ser así, se deben solicitar estudios de la vesícula biliar. Si se comprueba el ácido fenofíbrico debe interrumpirse.

Anticoagulantes cumarínicos:

Acta No. 16 de 2014

Página 46 de 377

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Se debe tener precaución cuando se administran anticoagulantes cumarínicos concomitantemente con el ácido fenofíbrico ya que se pueden potenciar los efectos anticoagulantes de estos agentes, resultando en una prolongación del INR. Para evitar las complicaciones hemorrágicas, se deberá monitorar frecuente el INR y ajustar la dosis del anticoagulante.³⁸⁻⁴⁰

Pancreatitis:

Se ha reportado pancreatitis en pacientes tratados con fenofibrato. Este hecho puede representar un fallo terapéutico en pacientes con hipertrigliceridemia grave, un efecto directo del fármaco, o un fenómeno secundario mediado a través de cálculos biliares o formación de sedimentos con obstrucción del conducto biliar común.³⁸⁻⁴⁰

Cambios hematológicos:

Se han observado disminución leve a moderada de la hemoglobina, hematocrito y glóbulos blancos en pacientes en tratamiento con fenofibrato. Sin embargo, estos niveles se estabilizan durante la administración prolongada. Igualmente se ha reportado trombocitopenia y agranulocitosis en individuos tratados con fenofibrato. Se recomienda entonces el monitoreo periódico del recuento de glóbulos rojos y leucocitos durante los primeros 12 meses de tratamiento.

Reacciones de hipersensibilidad:

Las reacciones agudas como erupciones cutáneas graves tipo síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica requieren hospitalización y tratamiento con esteroides.

Reacciones adversas: Experiencia en ensayos clínicos

Dado que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy diversas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas en los ensayos clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica. Las reacciones adversas notificadas en un 2 % o más de los pacientes tratados con fenofibrato (y mayor que con placebo) durante el ensayo doble ciego, controlados con placebo, se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3. Reacciones adversas reportadas por el 2% o más de los pacientes tratados con fenofibrato* durante ensayos doble ciego controlado contra placebo.

SISTEMA ORGÁNICO Reacciones adversas	Fenofibrato* (n = 439)	Placebo (n = 365)
ORGANISMO EN GENERAL		
Dolor abdominal	4,6 %	4,4 %
Lumbalgia	3,4 %	2,5 %
Cefalea	3,2 %	2,7 %
APARATO DIGESTIVO		
Náuseas	2,3 %	1,9 %
Estreñimiento	2,1 %	1,4 %
EXAMENES COMPLEMENTARIOS		
Pruebas hepáticas anormales	7,5 %	1,4 %
ALT elevada	3,0 %	1,6 %
Creatinfosfoquinasa elevada	3,0 %	1,4 %
AST elevada	3,4 %	0,5 %
APARATO RESPIRATORIO		
Trastorno respiratorio	6,2 %	5,5 %
Rinitis	2,3 %	1,1 %
* El Ácido Fenofíbrico es la parte activa del fenofibrato.		

Las reacciones adversas llevaron a la interrupción del tratamiento en el 5 % de los pacientes tratados con fenofibrato y en el 3 % de los tratados con placebo. El aumento de las enzimas hepáticas fue el evento más frecuente, causando la interrupción del tratamiento con fenofibrato en el 1,6 % de los pacientes. Experiencia poscomercialización

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas durante el uso posterior a la aprobación de fenofibrato. Debido a que estas reacciones son reportadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera fiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco. Se han reportado: mialgia, rabdomiólisis, aumento de creatinfosfoquinasa, pancreatitis, aumento de transaminasas hepáticas, espasmo muscular, insuficiencia renal aguda, hepatitis, cirrosis, náuseas, dolor abdominal, anemia, cefalea, artralgias y astenia.

Interacciones: El ácido fenofíbrico coadministrado con anticoagulantes cumarínicos, puede potenciar el efecto anticoagulante de estos agentes resultando en una prolongación del INR. Se recomienda el monitoreo frecuente del INR y el ajuste de la dosis del anticoagulante oral hasta que el INR sea estabilizado. Resinas secuestrantes de ácidos biliares pueden unirse con otros fármacos administrados simultáneamente, los pacientes deben tomar las

cápsulas de ácido fenofíbrico por lo menos 1 hora antes o 4 a 6 horas después de tomar este medicamento. Los inmunosupresores tales como ciclosporina y el tacrolimus pueden producir nefrotoxicidad con descenso de la depuración de creatinina y aumento de la creatinina sérica, por lo anterior y entendiendo que la excreción renal es la vía principal de eliminación de los fibratos, incluyendo el ácido fenofíbrico, existe el riesgo de una interacción.

Dosificación y Grupo Etario:

Como en todo tratamiento para las dislipidemias, los pacientes deben ser tratados con medidas no farmacológicas que incluyen una dieta apropiada reductora de lípidos, complementada con ejercicio, pérdida de peso en pacientes obesos, y control de problemas médicos concomitantes tales como diabetes mellitus e hipotiroidismo que contribuyen a las alteraciones lipídicas. Estas medidas se deben seguir durante el tratamiento con este fármaco.

A criterio médico se deben retirar los medicamentos conocidos inductores de hipertrigliceridemia (betabloqueantes, tiazidas, estrógenos). Se recomienda la determinación periódica del perfil lipídico durante el tratamiento inicial con el fin de establecer la dosis eficaz más baja de ácido fenofíbrico. La terapia debe ser suspendida en los pacientes que no tienen una respuesta adecuada después de dos meses de tratamiento con la dosis máxima recomendada de 135 mg por día. Se debería considerar la posibilidad de reducir la dosis del ácido fenofíbrico si los niveles de lípidos están muy por debajo del rango objetivo. Se puede administrar independientemente de las comidas.

Hipertrigliceridemia

La dosis inicial es de 45 a 135 mg por día. La dosis debe individualizarse según el perfil lipídico y respuesta del paciente. Debe ajustarse, si es necesario, haciendo determinaciones del perfil lipídico con 4 u 8 semanas de intervalo. La dosis máxima es de 135 mg una vez al día.

Incluir: La seguridad en niños no ha sido establecida

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica 8.2.4.0.N10

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

3.1.3. PRODUCTO BIOLÓGICO

3.1.3.1. HEPATECT® CP 500 UI (INMUNOGLOBULINA HUMANA CONTRA EL VIRUS DE LA HEPATITIS B

Expediente : 19966282
Radicado : 2014067931
Fecha : 2014/06/06
Interesado : Amarey Nova Medical S.A.
Fabricante : Biotest Pharma GMBH

Composición: Cada mL contiene proteína 50 mg de la cual inmunoglobulina humana es al menos 95% contenido de anticuerpos anti hbs (distribución aprox. de las subclases de IGG 1: 59; 2: 36.0%; 3:3.0%; 4: 2.0% a menor de 2.5). Presentacion por 10 mL

Forma farmacéutica: Solución estéril para irrigación

Indicaciones: Profilaxis contra la hepatitis b en adultos y niños mayores a dos años. Profiláctico de la transmisión vertical del virus de la hepatitis b en el recién nacido de madre infectada.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a alguno de los componenets. Hipersensibilidad a las inmunoglobulinas homólogas especialmente en los casos excepcionales de deficiencia de IGA, cuando el paciente tiene anticuerpos contra la inmunoglobulina a (IGA). El tratamiento con este medicamento en la profilaxis contra la hepatitis B no esta indicado si la persona en riesgo ha sido vacunada con el esquema completo contra la hepatitis B y su respuesta inmune ha sido adecuada.

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

- Cambio en el proceso de fabricación del principio activo de Hepatect CP:

Precipitación y separación de las fracciones I/II/III y I/III usando el método “filter aid” y la subsecuente precipitación y separación de la fracción II por filtración, en lugar de centrifugación.

- Cambio en la concentración de IgG en el producto terminado, como consecuencia de la modificación descrita en el punto anterior, quedando así la declaración del principio activo:

Cada mL contiene proteína 50 mg, de la cual inmunoglobulina humana es al menos 96%. Contenido de anticuerpos anti HBs 50 UI. Distribución aproximada de las subclases de IgG, 1: 59%; 2: 35%; 3: 3%; 4: 3%. IgA, menor de 2 mg/ml.

- Cambio en el material de envase del producto terminado: vial de vidrio tipo II de 10 mL, en lugar de vidrio tipo I.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar las siguientes modificaciones en el proceso, para el producto de la referencia, así:

- Cambio en el proceso de fabricación del principio activo de Hepatect CP: Precipitación y separación de las fracciones I/II/III y I/III usando el método “filter aid” y la subsecuente precipitación y separación de la fracción II por filtración, en lugar de centrifugación.
- Cambio en la especificaciones en la concentración de IgG en el producto terminado, como consecuencia de la modificación descrita en el punto anterior, quedando así la declaración del principio activo:

Cada mL contiene proteína 50 mg, de la cual inmunoglobulina humana es al menos 96%. Contenido de anticuerpos anti HBs 50 UI. Distribución aproximada de las subclases de IgG, 1: 59%; 2: 35%; 3: 3%; 4: 3%. IgA, menor de 2 mg/ml.

Lo anterior, teniendo en cuenta que las mismas permitieron obtener un producto con mayor pureza y estabilidad, y junto con las validaciones presentadas, permiten determinar que no se altera la seguridad y eficacia del producto.

Por, último la Sala da curso al Grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos para lo de su competencia.

**3.1.3.2. IMMUNATE® 500 U.I. Factor VIII de Coagulación
IMMUNATE® 1000 U.I. Factor VIII de Coagulación**

Expediente : 19935850 / 19935853
Radicado : 2014065382
Fecha : 30/05/2014
Interesado : Baxter A.G.

Composición:

Factor Humano VIII de Coagulación / Factor Von Willebrand 375 UI
Factor Humano VIII de Coagulación / Factor Von Willebrand 750 UI

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Profilaxis y tratamiento de sangrado en pacientes con hemofilia a (deficiencia congénita del factor VIII), deficiencia adquirida del factor VIII, profilaxis y tratamiento de sangrado en enfermedad de von willebrand.

Tratamiento de inmunotolerancia inducida (sigla en inglés ITI)

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto. Úsese bajo estricta vigilancia médica. Si se producen reacciones alérgicas debe ser suspendido el producto y seguir los procedimientos específicos para la terapia de shock, en caso de que el paciente conozca su tendencia hacia las alergias debe administrarse profilácticamente antihistamínicos y corticosteroides. En los pacientes hemofílicos después de la administración inicial de productos concentrados de factor VIII se debe efectuar la prueba de antígenos contra el factor VIII. En embarazo y lactancia se debe evaluar el balance riesgo / beneficio para su empleo.

El interesado solicita a la sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobar la renovación del registro sanitario de los productos de la referencia, adicionalmente solicita incluir en normas farmacológica las siguientes concentraciones:

- Factor Humano VIII de Coagulación 500 UI / Factor Von Willebrand 375 UI
- Factor Humano VIII de Coagulación 1000 UI/ Factor Von Willebrand 750 UI

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda

Acta No. 16 de 2014

Página 52 de 377

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que la información presentada permite concluir que no se han presentado cambios que modifiquen el balance riesgo/beneficio del producto.

3.1.3.3. LEMTRADA®

Expediente : 20067976
Radicado : 2013115953
Fecha : 13/06/2014
Interesado : Genzyme de Colombia S.A. / Sanofi Aventis de Colombia S.A.

Composición: Cada vial contiene 12 mg de Alemtuzumab en 1.2 mL (10 mg/mL)

Forma farmacéutica: Solución concentrada para infusión

Indicaciones: Lemtrada (Alemtuzumab) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con esclerosis múltiple recidivante con enfermedad activa definida por características clínicas o por imágenes de diagnóstico

Contraindicaciones: Lemtrada está contraindicado:

- En pacientes con hipersensibilidad conocida de tipo 1 o reacciones anafilácticas al principio activo o a cualquiera de los excipientes.
- En pacientes infectados con el virus de inmunodeficiencia humano (VIH)

Precauciones y advertencias:

- Autoinmunidad:

El tratamiento con Lemtrada puede provocar la formación de autoanticuerpos y aumentar el riesgo de afecciones autoinmunes, entre ellas púrpura trombocitopénica inmunitaria (PTI), trastornos de la tiroides o, con poca frecuencia, nefropatías (p. ej., la enfermedad de la membrana basal antiglomerular).

Púrpura trombocitopénica inmunitaria

Se han observado eventos graves de PTI en aproximadamente el 1 % de los pacientes tratados con Lemtrada, en ensayos clínicos controlados sobre esclerosis múltiple (MS). En un estudio clínico controlado en pacientes con MS, 1 paciente desarrolló PTI, la cual no fue detectada antes de la implementación de los requerimientos mensuales de

monitoreo de sangre y falleció debido a una hemorragia intracerebral. El inicio de la PTI se produjo, en general, entre 14 y 36 meses después de la primera exposición a Lemtrada. Se deben obtener recuentos sanguíneos completos (complete blood counts, CBC) con diferencial, antes del inicio del tratamiento, y a intervalos mensuales a partir de entonces, hasta 48 meses después de la última infusión. Si se sospecha PTI, se debe obtener un CBC en forma inmediata. Si se confirma el inicio de PTI, debe iniciarse la intervención médica que corresponda, incluida la derivación a un especialista. Los datos de ensayos clínicos sobre MS han mostrado que el cumplimiento de los requisitos de monitoreo de sangre y la educación relacionada con los signos y síntomas de PTI, han llevado a la detección y al tratamiento precoz de PTI, y la mayoría de los casos responden a la terapia médica de primera línea.

Se desconoce el riesgo potencial asociado con reiniciar el tratamiento con Lemtrada después de la aparición de PTI.

Nefropatías

Se han observado nefropatías, incluida la enfermedad de la membrana basal antiglomerular (anti GBM) en el 0,3 % de los pacientes en ensayos clínicos sobre MS y, por lo general, ocurrieron dentro de los 39 meses después de la última administración de Lemtrada. En los ensayos clínicos, se han observado 2 casos de enfermedad anti GBM. Ambos casos fueron graves y se identificaron en forma precoz mediante el monitoreo clínico y de laboratorio, y tuvieron un resultado positivo después del tratamiento.

Las manifestaciones clínicas de nefropatía pueden incluir elevación de creatinina sérica, hematuria y/o proteinuria. Aunque no se observó en ensayos clínicos, la hemorragia alveolar que se manifiesta como hemoptisis puede presentarse como un componente de la enfermedad anti GBM.

Los niveles de creatinina sérica deben obtenerse antes del inicio del tratamiento y, a partir de entonces, en intervalos mensuales hasta 48 meses después de la última infusión. El análisis de orina con recuentos de células debe obtenerse cada 3 meses, hasta 48 meses después de la última infusión. La observación de los cambios clínicamente significativos desde el inicio en la creatinina sérica, la hematuria inexplicable y/o la proteinuria, debe indicar la necesidad de una mayor evaluación de las nefropatías, incluida la derivación a un especialista. La detección y el tratamiento precoz de las nefropatías pueden disminuir el riesgo de resultados deficientes.

Se desconoce el riesgo potencial asociado con el reinicio del tratamiento con Lemtrada después de la aparición de las nefropatías.

Trastornos tiroideos

Se han observado trastornos autoinmunes de la tiroides en aproximadamente un 36 % de los pacientes tratados con 12 mg de Lemtrada en ensayos clínicos de MS, hasta 4 años después de la primera exposición a Lemtrada. Los trastornos autoinmunes de la tiroides observados incluyeron hipertiroidismo o hipotiroidismo. La mayoría de los eventos fueron de gravedad leve a moderada. Ocurrieron eventos graves en <1 % de los pacientes, mientras que únicamente se observó enfermedad de Basedow (también conocida como enfermedad de Graves), hipertiroidismo e hipotiroidismo en más de 1 paciente. La mayoría de los eventos tiroideos se trataron con terapia médica convencional. Sin embargo, algunos pacientes requirieron intervención quirúrgica.

Deben obtenerse pruebas de función tiroidea (TFT), tales como niveles de la hormona estimulante de la tiroides (TSH), antes del inicio del tratamiento y cada 3 meses en adelante, hasta 48 meses después de la última infusión.

La enfermedad de la tiroides conlleva riesgos especiales en las mujeres que están embarazadas.

Citopenias

Con poca frecuencia se han informado sospechas de citopenias autoinmunes, tales como neutropenia, anemia hemolítica y pancitopenia en pacientes que participan en ensayos clínicos sobre MS. Los resultados del CBC deben usarse para monitorear las citopenias. Si se confirma una citopenia, debe iniciarse de inmediato la intervención médica que corresponda, incluida la derivación a un especialista.

Reacciones asociadas a la infusión

En los ensayos clínicos, se definieron las reacciones asociadas a la infusión (RAI) como cualquier evento adverso que ocurre durante o dentro de las 24 horas de realizada la infusión de Lemtrada. La mayoría de los pacientes tratados con Lemtrada en ensayos clínicos controlados sobre MS experimentaron RAI de leves a moderadas durante y/o hasta 24 horas después de la administración de 12 mg de Lemtrada. Estas RAI incluyeron a menudo: dolor de cabeza, sarpullido, pirexia, náuseas, urticaria, prurito, insomnio, escalofríos, rubefacción, fatiga, disnea, disgeusia, malestar en el pecho, sarpullido generalizado, taquicardia, dispepsia, mareos, y dolor. En el 3 % de los pacientes se presentaron reacciones graves, incluidos casos de pirexia, urticaria, fibrilación auricular, náuseas, malestar en el pecho e hipotensión. Además, se ha informado anafilaxia en forma poco frecuente.

Se recomienda que los pacientes sean medicados previamente con corticosteroides, inmediatamente antes del inicio de la infusión de Lemtrada durante los 3 primeros días

de cualquier ciclo de tratamiento para mitigar los efectos de las reacciones a la infusión. En ensayos clínicos, los pacientes fueron tratados previamente con 1.000 mg de metilprednisolona, durante los primeros 3 días de cada ciclo de tratamiento con Lemtrada. También podría considerarse el tratamiento previo con antihistamínicos y/o antipiréticos, antes de la administración de Lemtrada. La mayoría de los pacientes en estudios clínicos controlados recibieron antihistamínicos y/o antipiréticos, antes de al menos 1 infusión de Lemtrada. Los pacientes pueden presentar RAI a pesar del tratamiento previo. Se recomienda observar si aparecen reacciones a la infusión durante 2 horas después de cada infusión de Lemtrada. Si se presenta una RAI, se debe proporcionar el tratamiento sintomático correspondiente, según sea necesario. Si la infusión no es bien tolerada, se puede extender la duración de la infusión. Si se producen reacciones graves a la infusión, se debe considerar la interrupción inmediata de la infusión IV.

Infecciones

Se produjeron infecciones en el 71 % de los pacientes tratados con 12 mg de Lemtrada, en comparación con el 53 % de los pacientes tratados con Rebif® (interferón beta-1a [IFNB-1a]) en ensayos clínicos controlados sobre MS, con duraciones de hasta 2 años y fueron de gravedad predominantemente leve a moderada. Las infecciones que se produjeron más a menudo en pacientes tratados con Lemtrada que en pacientes tratados con IFNB-1a incluyeron: nasofaringitis, infección de las vías urinarias, infección de las vías respiratorias superiores, sinusitis, herpes bucal, influenza y bronquitis. En ensayos clínicos controlados sobre MS, se observaron infecciones graves en el 2,7 % de los pacientes tratados con Lemtrada, en comparación con el 1,0 % de los pacientes tratados con IFNB-1a. Las infecciones graves en el grupo con Lemtrada incluyeron: apendicitis, gastroenteritis, neumonía, herpes zóster e infección de los dientes. Las infecciones generalmente fueron de duración normal y se resolvieron después del tratamiento médico convencional.

Infecciones graves del virus de la varicela zóster, incluida la reactivación de la varicela primaria y la varicela zóster, se han producido más a menudo en pacientes tratados con 12 mg de Lemtrada (0,3 %) en ensayos clínicos, en comparación con IFNB-1a (0 %). También se ha informado infección del virus del papiloma humano (human papilloma virus, HPV) cervical, incluida la displasia cervical, en pacientes tratados con 12 mg de Lemtrada (2 %). Se recomienda que las pacientes se realicen el examen de detección de HPV en forma anual.

Se ha informado tuberculosis en los pacientes tratados con Lemtrada e IFNB-1a en ensayos clínicos controlados. Se ha informado tuberculosis activa y latente en el 0,3 % de los pacientes tratados con Lemtrada, con más frecuencia en regiones endémicas.

Antes del inicio de Lemtrada, se debe realizar el examen de detección de tuberculosis de acuerdo con las pautas locales.

Se observaron infecciones fúngicas superficiales, especialmente candidiasis oral y vaginal, más comúnmente en pacientes tratados con Lemtrada (12 %) que en pacientes tratados con IFNB-1a (3 %) en ensayos clínicos de MS.

Los médicos deben considerar retrasar el inicio de la administración de Lemtrada en pacientes con infección activa hasta que la infección esté completamente controlada. Debe iniciarse profilaxis con un agente oral antiherpes a partir del primer día del tratamiento de Lemtrada y continuar por un mínimo de 1 mes, después de cada ciclo de tratamiento.

Lemtrada no se ha administrado para el tratamiento de MS de forma concomitante con terapias antineoplásicas o inmunosupresoras. El uso concomitante de Lemtrada con cualquiera de estas terapias puede aumentar el riesgo de inmunosupresión.

No hay datos disponibles acerca de la asociación de Lemtrada con la reactivación del virus de la hepatitis B (VHB) o el virus de hepatitis C (VHC), ya que los pacientes con signos de infecciones activas o crónicas fueron excluidos de los ensayos clínicos. Debe considerarse la realización de exámenes de detección en pacientes con alto riesgo de infección de VHB y/o VHC antes del inicio de Lemtrada, y se debe ejercer precaución al recetar Lemtrada a pacientes identificados como portadores de VHB y/o VHC, ya que estos pacientes pueden tener riesgo de daño hepático irreversible relacionado con la reactivación potencial del virus como consecuencia de sus estados preexistentes.

Anticoncepción

Se observó transferencia a la placenta y actividad farmacológica de Lemtrada en ratones durante la gestación y después del parto. Las mujeres fértiles deben usar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento, y durante 4 meses después del ciclo de tratamiento con Lemtrada.

Vacunas

Se recomienda que los pacientes hayan completado los requisitos de vacunación locales, al menos 6 semanas antes del tratamiento con Lemtrada. No se ha estudiado la capacidad de generar una respuesta inmune a cualquier vacuna después del tratamiento con Lemtrada.

No se ha estudiado formalmente la seguridad de la inmunización con virus vivos después de un ciclo de tratamiento con Lemtrada en ensayos clínicos controlados sobre

MS y no se deben administrar estas vacunas a pacientes con MS que han recibido un ciclo de Lemtrada recientemente.

Vacunación/prueba del anticuerpo del virus de la varicela zóster

Al igual que con cualquier fármaco inmunomodulador, antes de iniciar un ciclo de tratamiento con Lemtrada, se deben realizar análisis a los pacientes sin historial de varicela o sin vacunación contra el virus de la varicela zóster (VVZ) para detectar anticuerpos contra el VVZ. Debe considerarse la vacunación contra el VVZ en pacientes que obtuvieron resultados negativos en el análisis de anticuerpos antes del inicio del tratamiento con Lemtrada. Para permitir que se produzca el efecto completo de la vacunación de VVZ, posponga el tratamiento con Lemtrada por 6 semanas después de la vacunación.

Pruebas de laboratorio útiles para el control de los pacientes

Deben realizarse pruebas de laboratorio a intervalos periódicos durante 48 meses después del último ciclo de tratamiento con Lemtrada para controlar la aparición de signos precoces de enfermedad autoinmune:

- CBC con diferencial (previo al inicio del tratamiento y a intervalos mensuales a partir de entonces)
- Niveles de creatinina sérica (antes del inicio de tratamiento y a intervalos mensuales a partir de entonces)
- Análisis de orina con recuentos de células en orina (cada 3 meses después del tratamiento)
- Prueba de función de la tiroides, como el nivel de TSH (antes del inicio del tratamiento y cada 3 meses a partir de entonces)

Efectos en la capacidad para conducir y manejar maquinaria pesada

No se han realizado estudios sobre los efectos de alemtuzumab en la capacidad para conducir y manejar máquinas.

Reacciones adversas:

Un total de 972 pacientes con MS remitente recidivante (relapsing remitting MS, RRMS) tratados con Lemtrada (12 mg o 24 mg) constituyeron la población de seguridad que participó en un análisis combinado de estudios clínicos controlados que dio como resultado 1943 años-paciente de seguimiento de seguridad y una mediana de seguimiento de 24 meses. El Estudio 1 y el Estudio 2 fueron ensayos de 2 años de duración con control activo de pacientes con RRMS tratados con Lemtrada quienes recibieron 12 mg/día durante 5 días consecutivos cuando ingresaron al estudio y durante 3 días consecutivos en el mes 12 del estudio, o IFNB-1a 44 µg por vía

subcutánea (SC) 3 veces por semana . La Tabla 1 enumera las reacciones adversas que ocurrieron en ≥ 5 % de los pacientes tratados con Lemtrada (12 mg/día) en un análisis de 2 años según el Diccionario médico para actividades regulatorias (Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA), Clasificación por sistema y órgano (System Organ Class, SOC) y Término Preferido (Preferred Term, PT).

Tabla 1: Reacciones adversas en los Estudios 1 y 2 observadas en ≥ 5 % de los pacientes tratados con 12 mg de Lemtrada⁴⁹

Clasificación por sistema y órgano	Muy comunes ($\geq 1/10$)	Comunes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático		Linfopenia
Trastornos cardíacos		Taquicardia
Trastornos gastrointestinales	Náuseas, diarrea, vómitos	Dispepsia, dolor abdominal
Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración	Pirexia, fatiga	Escalofríos, malestar en el pecho, dolor, enfermedad tipo influenza, edema periférico
Infecciones e infestaciones	Nasofaringitis, infección de las vías urinarias, infección de las vías respiratorias superiores, sinusitis	Herpes bucal, influenza, bronquitis
Lesión, envenenamiento y complicaciones del procedimiento	Contusión	
Investigaciones		Disminución de linfocitos CD4, disminución de linfocitos CD8
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor de espalda, dolor en las extremidades, artralgia	Debilidad muscular, mialgia, espasmos musculares
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza, recaída de MS, parestesia, mareos	Disgeusia, hipoestesia
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	Depresión, ansiedad
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Dolor bucofaringeo	Tos, disnea
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Sarpullido, urticaria, prurito	Sarpullido generalizado, eritema
Trastornos vasculares		Rubefacción

Inmunogenicidad

Como con todas las proteínas terapéuticas, existe el potencial de inmunogenia. Los datos reflejan el porcentaje de pacientes cuyos resultados de pruebas se consideraron positivos en la detección de anticuerpos contra alemtuzumab, utilizando un ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA) y confirmado mediante un ensayo de unión competitiva. Las muestras positivas se evaluaron con mayor profundidad en busca de signos de inhibición in vitro a través de un ensayo de citometría de flujo. Se recogieron muestras séricas de los pacientes que participaron en ensayos clínicos controlados sobre MS 1, 3 y 12 meses después de cada ciclo de tratamiento para determinar la existencia de anticuerpos anti alemtuzumab. Aproximadamente el 85 %

de los pacientes que recibieron Lemtrada obtuvo un resultado positivo en los análisis de detección de anticuerpos anti alemtuzumab durante el estudio, y el 92 % de estos pacientes obtuvo un resultado positivo en el análisis de detección de anticuerpos que inhibían la unión de Lemtrada in vitro. Los pacientes que desarrollaron anticuerpos anti alemtuzumab lo hicieron después de 15 meses de la exposición inicial. Aparentemente, no hubo relación entre la presencia de anticuerpos anti alemtuzumab o inhibitorios anti alemtuzumab y una reducción en la eficacia, un cambio en la farmacodinámica o la aparición de reacciones adversas, incluidas las reacciones asociadas a la infusión.

La incidencia de anticuerpos depende en gran medida de la sensibilidad y la especificidad del ensayo. Además, la incidencia observada en los anticuerpos (incluido el anticuerpo inhibitorio) positivos en un ensayo puede estar influenciada por varios factores, entre ellos, la metodología del ensayo, el manejo de la muestra, el tiempo de recolección de la muestra, los medicamentos concomitantes y la enfermedad subyacente. Por estos motivos, la comparación de la incidencia de los anticuerpos contra Lemtrada y la incidencia de los anticuerpos contra otros productos puede ser engañosa.

Dosificación y grupo etario:

Dosificación y método de administración

La dosis recomendada de Lemtrada es 12 mg/día administrado a través de infusión IV para 2 ciclos de tratamiento.

- Ciclo inicial de tratamiento: 12 mg/día durante 5 días consecutivos (60 mg de dosis total)
- Segundo ciclo de tratamiento: 12 mg/día durante 3 días consecutivos (36 mg de dosis total) administrados por 12 meses después del ciclo inicial de tratamiento.

Lemtrada debe ser administrado mediante infusión IV, durante un período de aproximadamente 4 horas. Para la administración IV, retire 1,2 ml del frasco ampolla de Lemtrada e inyéctelo en 100 ml de cloruro de sodio estéril USP/Ph. Eur. al 0,9 % o glucosa/dextrosa al 5 % en agua USP/Ph. Eur. Invierta suavemente la bolsa para mezclar la solución. Lemtrada no contiene conservantes antimicrobianos y, por lo tanto, se debe tener precaución de asegurar la esterilidad de la solución preparada. Cada frasco ampolla está previsto solo para un único uso.

Medicamentos concomitantes recomendados

Los pacientes deberán ser medicados previamente con corticosteroides inmediatamente antes de la administración de Lemtrada, durante los 3 primeros días de

cualquier ciclo de tratamiento. En estudios clínicos, los pacientes fueron tratados previamente con 1.000 mg de metilprednisolona, durante los 3 primeros días de cada ciclo de tratamiento con Lemtrada. También podría considerarse el tratamiento previo con antihistamínicos y/o antipiréticos, antes de la administración de Lemtrada.

Debe administrarse tratamiento preventivo oral para la infección por herpes a todos los pacientes que inician el primer día de cada ciclo de tratamiento, y debe continuarse durante un mínimo de 1 mes, después del tratamiento con Lemtrada. En estudios clínicos, se administró a los pacientes 200 mg de aciclovir dos veces por día o su equivalente.

Vía de administración: Infusión intravenosa (IV).

Interacciones: No se han realizado estudios formales de interacción farmacológica con Lemtrada usando la dosis recomendada en pacientes con MS. En un estudio clínico controlado de MS, se requirió que los pacientes tratados recientemente con interferón beta y acetato de glatiramer interrumpieran el tratamiento 28 días antes de iniciar el tratamiento con Lemtrada.

Interacción entre el fármaco y los alimentos

Lemtrada se administra de manera parenteral y, por lo tanto, las interacciones con alimentos y bebidas se consideran poco probables.

Incompatibilidades farmacéuticas

Ante la ausencia de estudios de compatibilidad, alemtuzumab no debe mezclarse con otros productos farmacológicos. No agregue ni infunda en forma simultánea otros productos farmacológicos a través de la misma vía intravenosa.

Este producto farmacéutico no debe diluirse con disolventes distintos de los mencionados en la Sección de Posología y método de administración y la Sección Condiciones especiales de manipulación.

No hay incompatibilidades conocidas entre alemtuzumab y las bolsas de infusión de PVC, o los kits de administración de PVC o PVC revestido de polietileno o filtros con baja unión de proteínas.

Pruebas de laboratorio/fármacos

Se desconoce si alemtuzumab interfiere en alguna prueba de laboratorio clínico de rutina.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Acta No. 16 de 2014

Página 61 de 377

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

El interesado presenta a la sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al auto N° 2014001388, emitido por en el Acta No. 51 de 2013, numeral 3.1.3.3, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica.
- Aprobación de Nuevo Registro Sanitario de Medicamento Biológico.
- Inclusión en Normas Farmacológicas: El principio activo Alemtuzumab está en Normas Farmacológicas pero en una concentración e indicación distinta a la solicitada en el presente trámite.
- Aprobación del inserto Versión basada en el CCDS (9-Abr-2012)

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, únicamente con la siguiente información:

Composición: Cada vial contiene 12 mg de Alemtuzumab en 1.2 mL (10 mg/mL)

Forma farmacéutica: Solución concentrada para infusión

Indicaciones: Lemtrada (Alemtuzumab) está indicado para el tratamiento alternativo de pacientes adultos con esclerosis múltiple recidivante remitente (RR) con enfermedad activa definida por características clínicas o por imágenes de diagnóstico

Contraindicaciones: Lemtrada está contraindicado:

- En pacientes con hipersensibilidad conocida de tipo 1 o reacciones anafilácticas al principio activo o a cualquiera de los excipientes.
- En pacientes infectados con el virus de inmunodeficiencia humano (VIH)

Precauciones y advertencias:

- **Autoinmunidad:**

El tratamiento con Lemtrada puede provocar la formación de autoanticuerpos y aumentar el riesgo de afecciones autoinmunes, entre ellas púrpura trombocitopénica inmunitaria (PTI), trastornos de la tiroides o, con poca

frecuencia, nefropatías (p. ej., la enfermedad de la membrana basal antiglomerular).

Púrpura trombocitopénica inmunitaria

Se han observado eventos graves de PTI en aproximadamente el 1 % de los pacientes tratados con Lemtrada, en ensayos clínicos controlados sobre esclerosis múltiple (MS). En un estudio clínico controlado en pacientes con MS, 1 paciente desarrolló PTI, la cual no fue detectada antes de la implementación de los requerimientos mensuales de monitoreo de sangre y falleció debido a una hemorragia intracerebral. El inicio de la PTI se produjo, en general, entre 14 y 36 meses después de la primera exposición a Lemtrada. Se deben obtener recuentos sanguíneos completos (complete blood counts, CBC) con diferencial, antes del inicio del tratamiento, y a intervalos mensuales a partir de entonces, hasta 48 meses después de la última infusión. Si se sospecha PTI, se debe obtener un CBC en forma inmediata. Si se confirma el inicio de PTI, debe iniciarse la intervención médica que corresponda, incluida la derivación a un especialista. Los datos de ensayos clínicos sobre MS han mostrado que el cumplimiento de los requisitos de monitoreo de sangre y la educación relacionada con los signos y síntomas de PTI, han llevado a la detección y al tratamiento precoz de PTI, y la mayoría de los casos responden a la terapia médica de primera línea.

Se desconoce el riesgo potencial asociado con reiniciar el tratamiento con Lemtrada después de la aparición de PTI.

Nefropatías

Se han observado nefropatías, incluida la enfermedad de la membrana basal antiglomerular (anti GBM) en el 0,3 % de los pacientes en ensayos clínicos sobre MS y, por lo general, ocurrieron dentro de los 39 meses después de la última administración de Lemtrada. En los ensayos clínicos, se han observado 2 casos de enfermedad anti GBM. Ambos casos fueron graves y se identificaron en forma precoz mediante el monitoreo clínico y de laboratorio, y tuvieron un resultado positivo después del tratamiento.

Las manifestaciones clínicas de nefropatía pueden incluir elevación de creatinina sérica, hematuria y/o proteinuria. Aunque no se observó en ensayos clínicos, la hemorragia alveolar que se manifiesta como hemoptisis puede presentarse como un componente de la enfermedad anti GBM.

Los niveles de creatinina sérica deben obtenerse antes del inicio del tratamiento y, a partir de entonces, en intervalos mensuales hasta 48 meses después de la última infusión. El análisis de orina con recuentos de células debe obtenerse cada

3 meses, hasta 48 meses después de la última infusión. La observación de los cambios clínicamente significativos desde el inicio en la creatinina sérica, la hematuria inexplicable y/o la proteinuria, debe indicar la necesidad de una mayor evaluación de las nefropatías, incluida la derivación a un especialista. La detección y el tratamiento precoz de las nefropatías pueden disminuir el riesgo de resultados deficientes.

Se desconoce el riesgo potencial asociado con el reinicio del tratamiento con Lemtrada después de la aparición de las nefropatías.

Trastornos tiroideos

Se han observado trastornos autoinmunes de la tiroides en aproximadamente un 36 % de los pacientes tratados con 12 mg de Lemtrada en ensayos clínicos de MS, hasta 4 años después de la primera exposición a Lemtrada. Los trastornos autoinmunes de la tiroides observados incluyeron hipertiroidismo o hipotiroidismo. La mayoría de los eventos fueron de gravedad leve a moderada. Ocurrieron eventos graves en <1 % de los pacientes, mientras que únicamente se observó enfermedad de Basedow (también conocida como enfermedad de Graves), hipertiroidismo e hipotiroidismo en más de 1 paciente. La mayoría de los eventos tiroideos se trataron con terapia médica convencional. Sin embargo, algunos pacientes requirieron intervención quirúrgica.

Deben obtenerse pruebas de función tiroidea (TFT), tales como niveles de la hormona estimulante de la tiroides (TSH), antes del inicio del tratamiento y cada 3 meses en adelante, hasta 48 meses después de la última infusión.

La enfermedad de la tiroides conlleva riesgos especiales en las mujeres que están embarazadas.

Citopenias

Con poca frecuencia se han informado sospechas de citopenias autoinmunes, tales como neutropenia, anemia hemolítica y pancitopenia en pacientes que participan en ensayos clínicos sobre MS. Los resultados del CBC deben usarse para monitorear las citopenias. Si se confirma una citopenia, debe iniciarse de inmediato la intervención médica que corresponda, incluida la derivación a un especialista.

Reacciones asociadas a la infusión

En los ensayos clínicos, se definieron las reacciones asociadas a la infusión (RAI) como cualquier evento adverso que ocurre durante o dentro de las 24 horas de realizada la infusión de Lemtrada. La mayoría de los pacientes tratados con

Lemtrada en ensayos clínicos controlados sobre MS experimentaron RAI de leves a moderadas durante y/o hasta 24 horas después de la administración de 12 mg de Lemtrada. Estas RAI incluyeron a menudo: dolor de cabeza, sarpullido, pirexia, náuseas, urticaria, prurito, insomnio, escalofríos, rubefacción, fatiga, disnea, disgeusia, malestar en el pecho, sarpullido generalizado, taquicardia, dispepsia, mareos, y dolor . En el 3 % de los pacientes se presentaron reacciones graves, incluidos casos de pirexia, urticaria, fibrilación auricular, náuseas, malestar en el pecho e hipotensión. Además, se ha informado anafilaxia en forma poco frecuente.

Se recomienda que los pacientes sean medicados previamente con corticosteroides, inmediatamente antes del inicio de la infusión de Lemtrada durante los 3 primeros días de cualquier ciclo de tratamiento para mitigar los efectos de las reacciones a la infusión. En ensayos clínicos, los pacientes fueron tratados previamente con 1.000 mg de metilprednisolona, durante los primeros 3 días de cada ciclo de tratamiento con Lemtrada. También podría considerarse el tratamiento previo con antihistamínicos y/o antipiréticos, antes de la administración de Lemtrada. La mayoría de los pacientes en estudios clínicos controlados recibieron antihistamínicos y/o antipiréticos, antes de al menos 1 infusión de Lemtrada. Los pacientes pueden presentar RAI a pesar del tratamiento previo. Se recomienda observar si aparecen reacciones a la infusión durante 2 horas después de cada infusión de Lemtrada. Si se presenta una RAI, se debe proporcionar el tratamiento sintomático correspondiente, según sea necesario. Si la infusión no es bien tolerada, se puede extender la duración de la infusión. Si se producen reacciones graves a la infusión, se debe considerar la interrupción inmediata de la infusión IV.

Infecciones

Se produjeron infecciones en el 71 % de los pacientes tratados con 12 mg de Lemtrada, en comparación con el 53 % de los pacientes tratados con Rebif® (interferón beta-1a [IFNB-1a]) en ensayos clínicos controlados sobre MS, con duraciones de hasta 2 años y fueron de gravedad predominantemente leve a moderada. Las infecciones que se produjeron más a menudo en pacientes tratados con Lemtrada que en pacientes tratados con IFNB-1a incluyeron: nasofaringitis, infección de las vías urinarias, infección de las vías respiratorias superiores, sinusitis, herpes bucal, influenza y bronquitis. En ensayos clínicos controlados sobre MS, se observaron infecciones graves en el 2,7 % de los pacientes tratados con Lemtrada, en comparación con el 1,0 % de los pacientes tratados con IFNB-1a. Las infecciones graves en el grupo con Lemtrada incluyeron: apendicitis, gastroenteritis, neumonía, herpes zóster e infección de

los dientes. Las infecciones generalmente fueron de duración normal y se resolvieron después del tratamiento médico convencional.

Infecciones graves del virus de la varicela zóster, incluida la reactivación de la varicela primaria y la varicela zóster, se han producido más a menudo en pacientes tratados con 12 mg de Lemtrada (0,3 %) en ensayos clínicos, en comparación con IFNB-1a (0 %). También se ha informado infección del virus del papiloma humano (human papilloma virus, HPV) cervical, incluida la displasia cervical, en pacientes tratados con 12 mg de Lemtrada (2 %). Se recomienda que las pacientes se realicen el examen de detección de HPV en forma anual.

Se ha informado tuberculosis en los pacientes tratados con Lemtrada e IFNB-1a en ensayos clínicos controlados. Se ha informado tuberculosis activa y latente en el 0,3 % de los pacientes tratados con Lemtrada, con más frecuencia en regiones endémicas. Antes del inicio de Lemtrada, se debe realizar el examen de detección de tuberculosis de acuerdo con las pautas locales.

Se observaron infecciones fúngicas superficiales, especialmente candidiasis oral y vaginal, más comúnmente en pacientes tratados con Lemtrada (12 %) que en pacientes tratados con IFNB-1a (3 %) en ensayos clínicos de MS.

Los médicos deben considerar retrasar el inicio de la administración de Lemtrada en pacientes con infección activa hasta que la infección esté completamente controlada.

Debe iniciarse profilaxis con un agente oral antiherpes a partir del primer día del tratamiento de Lemtrada y continuar por un mínimo de 1 mes, después de cada ciclo de tratamiento.

Lemtrada no se ha administrado para el tratamiento de MS de forma concomitante con terapias antineoplásicas o inmunosupresoras. El uso concomitante de Lemtrada con cualquiera de estas terapias puede aumentar el riesgo de inmunosupresión.

No hay datos disponibles acerca de la asociación de Lemtrada con la reactivación del virus de la hepatitis B (VHB) o el virus de hepatitis C (VHC), ya que los pacientes con signos de infecciones activas o crónicas fueron excluidos de los ensayos clínicos. Debe considerarse la realización de exámenes de detección en pacientes con alto riesgo de infección de VHB y/o VHC antes del inicio de Lemtrada, y se debe ejercer precaución al recetar Lemtrada a pacientes identificados como portadores de VHB y/o VHC, ya que estos pacientes pueden

tener riesgo de daño hepático irreversible relacionado con la reactivación potencial del virus como consecuencia de sus estados preexistentes.

Anticoncepción

Se observó transferencia a la placenta y actividad farmacológica de Lemtrada en ratones durante la gestación y después del parto. Las mujeres fértiles deben usar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento, y durante 4 meses después del ciclo de tratamiento con Lemtrada.

Vacunas

Se recomienda que los pacientes hayan completado los requisitos de vacunación locales, al menos 6 semanas antes del tratamiento con Lemtrada. No se ha estudiado la capacidad de generar una respuesta inmune a cualquier vacuna después del tratamiento con Lemtrada.

No se ha estudiado formalmente la seguridad de la inmunización con virus vivos después de un ciclo de tratamiento con Lemtrada en ensayos clínicos controlados sobre MS y no se deben administrar estas vacunas a pacientes con MS que han recibido un ciclo de Lemtrada recientemente.

Vacunación/prueba del anticuerpo del virus de la varicela zóster

Al igual que con cualquier fármaco inmunomodulador, antes de iniciar un ciclo de tratamiento con Lemtrada, se deben realizar análisis a los pacientes sin historial de varicela o sin vacunación contra el virus de la varicela zóster (VVZ) para detectar anticuerpos contra el VVZ. Debe considerarse la vacunación contra el VVZ en pacientes que obtuvieron resultados negativos en el análisis de anticuerpos antes del inicio del tratamiento con Lemtrada. Para permitir que se produzca el efecto completo de la vacunación de VVZ, posponga el tratamiento con Lemtrada por 6 semanas después de la vacunación.

Pruebas de laboratorio útiles para el control de los pacientes

Deben realizarse pruebas de laboratorio a intervalos periódicos durante 48 meses después del último ciclo de tratamiento con Lemtrada para controlar la aparición de signos precoces de enfermedad autoinmune:

- CBC con diferencial (previo al inicio del tratamiento y a intervalos mensuales a partir de entonces)
- Niveles de creatinina sérica (antes del inicio de tratamiento y a intervalos mensuales a partir de entonces)
- Análisis de orina con recuentos de células en orina (cada 3 meses después del tratamiento)

- Prueba de función de la tiroides, como el nivel de TSH (antes del inicio del tratamiento y cada 3 meses a partir de entonces)

Efectos en la capacidad para conducir y manejar maquinaria pesada

No se han realizado estudios sobre los efectos de alemtuzumab en la capacidad para conducir y manejar máquinas.

Reacciones adversas:

Un total de 972 pacientes con MS remitente recidivante (relapsing remitting MS, RRMS) tratados con Lemtrada (12 mg o 24 mg) constituyeron la población de seguridad que participó en un análisis combinado de estudios clínicos controlados que dio como resultado 1943 años-paciente de seguimiento de seguridad y una mediana de seguimiento de 24 meses. El Estudio 1 y el Estudio 2 fueron ensayos de 2 años de duración con control activo de pacientes con RRMS tratados con Lemtrada quienes recibieron 12 mg/día durante 5 días consecutivos cuando ingresaron al estudio y durante 3 días consecutivos en el mes 12 del estudio, o IFNB-1a 44 µg por vía subcutánea (SC) 3 veces por semana. La Tabla 1 enumera las reacciones adversas que ocurrieron en ≥5 % de los pacientes tratados con Lemtrada (12 mg/día) en un análisis de 2 años según el Diccionario médico para actividades regulatorias (Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA), Clasificación por sistema y órgano (System Organ Class, SOC) y Término Preferido (Preferred Term, PT).

Tabla 1: Reacciones adversas en los Estudios 1 y 2 observadas en ≥ 5 % de los pacientes tratados con 12 mg de Lemtrada⁴⁹

Clasificación por sistema y órgano	Muy comunes ($\geq 1/10$)	Comunes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático		Linfopenia
Trastornos cardíacos		Taquicardia
Trastornos gastrointestinales	Náuseas, diarrea, vómitos	Dispepsia, dolor abdominal
Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración	Pirexia, fatiga	Escalofríos, malestar en el pecho, dolor, enfermedad tipo influenza, edema periférico
Infecciones e infestaciones	Nasofaringitis, infección de las vías urinarias, infección de las vías respiratorias superiores, sinusitis	Herpes bucal, influenza, bronquitis
Lesión, envenenamiento y complicaciones del procedimiento	Contusión	
Investigaciones		Disminución de linfocitos CD4, disminución de linfocitos CD8
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor de espalda, dolor en las extremidades, artralgia	Debilidad muscular, mialgia, espasmos musculares
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza, recaída de MS, parestesia, mareos	Disgeusia, hipoestesia
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	Depresión, ansiedad
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Dolor bucofaringeo	Tos, disnea
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Sarpullido, urticaria, prurito	Sarpullido generalizado, eritema
Trastornos vasculares		Rubefacción

Inmunogenicidad

Como con todas las proteínas terapéuticas, existe el potencial de inmunogenia. Los datos reflejan el porcentaje de pacientes cuyos resultados de pruebas se consideraron positivos en la detección de anticuerpos contra alemtuzumab, utilizando un ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA) y confirmado mediante un ensayo de unión competitiva. Las muestras positivas se evaluaron con mayor profundidad en busca de signos de inhibición in vitro a través de un ensayo de citometría de flujo. Se recogieron muestras séricas de los pacientes que participaron en ensayos clínicos controlados sobre MS 1, 3 y 12 meses después de cada ciclo de tratamiento para determinar la existencia de anticuerpos anti alemtuzumab. Aproximadamente el 85 % de los pacientes que recibieron Lemtrada obtuvo un resultado positivo en los análisis de detección de anticuerpos anti alemtuzumab durante el estudio, y el 92 % de estos pacientes obtuvo un resultado positivo en el análisis de detección de anticuerpos que inhibían la unión de Lemtrada in vitro. Los pacientes que desarrollaron anticuerpos anti alemtuzumab lo hicieron después de 15 meses de la exposición

inicial. Aparentemente, no hubo relación entre la presencia de anticuerpos anti alemtuzumab o inhibidores anti alemtuzumab y una reducción en la eficacia , un cambio en la farmacodinámica o la aparición de reacciones adversas, incluidas las reacciones asociadas a la infusión .

La incidencia de anticuerpos depende en gran medida de la sensibilidad y la especificidad del ensayo. Además, la incidencia observada en los anticuerpos (incluido el anticuerpo inhibitorio) positivos en un ensayo puede estar influenciada por varios factores, entre ellos, la metodología del ensayo, el manejo de la muestra, el tiempo de recolección de la muestra, los medicamentos concomitantes y la enfermedad subyacente. Por estos motivos, la comparación de la incidencia de los anticuerpos contra Lemtrada y la incidencia de los anticuerpos contra otros productos puede ser engañosa.

Dosificación y grupo etario:

Dosificación y método de administración

La dosis recomendada de Lemtrada es 12 mg/día administrado a través de infusión IV para 2 ciclos de tratamiento.

- Ciclo inicial de tratamiento: 12 mg/día durante 5 días consecutivos (60 mg de dosis total)
- Segundo ciclo de tratamiento: 12 mg/día durante 3 días consecutivos (36 mg de dosis total) administrados por 12 meses después del ciclo inicial de tratamiento.

Lemtrada debe ser administrado mediante infusión IV, durante un período de aproximadamente 4 horas . Para la administración IV, retire 1,2 ml del frasco ampolla de Lemtrada e inyéctelo en 100 ml de cloruro de sodio estéril USP/Ph. Eur. al 0,9 % o glucosa/dextrosa al 5 % en agua USP/Ph. Eur. Invierta suavemente la bolsa para mezclar la solución. Lemtrada no contiene conservantes antimicrobianos y, por lo tanto, se debe tener precaución de asegurar la esterilidad de la solución preparada. Cada frasco ampolla está previsto solo para un único uso.

Medicamentos concomitantes recomendados

Los pacientes deberán ser medicados previamente con corticosteroides inmediatamente antes de la administración de Lemtrada, durante los 3 primeros días de cualquier ciclo de tratamiento. En estudios clínicos, los pacientes fueron tratados previamente con 1.000 mg de metilprednisolona, durante los 3 primeros

días de cada ciclo de tratamiento con Lemtrada . También podría considerarse el tratamiento previo con antihistamínicos y/o antipiréticos, antes de la administración de Lemtrada.

Debe administrarse tratamiento preventivo oral para la infección por herpes a todos los pacientes que inician el primer día de cada ciclo de tratamiento, y debe continuarse durante un mínimo de 1 mes, después del tratamiento con Lemtrada. En estudios clínicos, se administró a los pacientes 200 mg de aciclovir dos veces por día o su equivalente.

Vía de administración: Infusión intravenosa (IV).

Interacciones: No se han realizado estudios formales de interacción farmacológica con Lemtrada usando la dosis recomendada en pacientes con MS. En un estudio clínico controlado de MS, se requirió que los pacientes tratados recientemente con interferón beta y acetato de glatiramer interrumpieran el tratamiento 28 días antes de iniciar el tratamiento con Lemtrada.

Interacción entre el fármaco y los alimentos

Lemtrada se administra de manera parenteral y, por lo tanto, las interacciones con alimentos y bebidas se consideran poco probables.

Incompatibilidades farmacéuticas

Ante la ausencia de estudios de compatibilidad, alemtuzumab no debe mezclarse con otros productos farmacológicos. No agregue ni infunda en forma simultánea otros productos farmacológicos a través de la misma vía intravenosa.

Este producto farmacéutico no debe diluirse con disolventes distintos de los mencionados en la Sección de Posología y método de administración y la Sección Condiciones especiales de manipulación.

No hay incompatibilidades conocidas entre alemtuzumab y las bolsas de infusión de PVC, o los kits de administración de PVC o PVC revestido de polietileno o filtros con baja unión de proteínas.

Pruebas de laboratorio/fármacos

Se desconoce si alemtuzumab interfiere en alguna prueba de laboratorio clínico de rutina.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 19.18.0.0.N100

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe ajustar el inserto a la indicación conceptuada.

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

3.1.3.4. VACUNA CONTRA LA INFLUENZA GCC

Expediente : 20070572
Radicado : 2013143611 / 2014073828
Fecha : 18/06/2014
Interesado : Biotoscana S.A.

Composición:

Cada 0,5 mL contiene:

Antígenos virales inactivados de:

A/California/7/2009 (H1N1) 0,015 mg

A/Texas/50/2012 (H3N2) 0,015 mg

B/Massachusetts/2/2012 0,015 mg

Cloruro de sodio 4 mg

Cloruro de potasio 0,1 mg

Fosfato hidrógeno de disodio dihidrato 0,6 mg

Fosfato dihidrógeno de potasio 0,1 mg

Agua para inyección csp 0,5 mL

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable

Indicaciones: Prevención de la influenza A y B

Contraindicaciones: Examine al vacunado abriendo una historia clínica y con inspección visual y de ser necesario, auscultándolo y percutiéndolo. Entonces, la vacunación está contraindicada cuando se juzgue que el vacunado pertenece a uno de los siguientes casos. Sin embargo, la vacunación se puede realizar en caso de que

exista un peligro de infección con el virus de la influenza y no exista la posibilidad de causar trastornos importantes por la vacunación.

- 1) Pacientes febriles o con desnutrición.
- 2) Personas con enfermedades renales y hepáticas agudas, graves o con enfermedad cardiovascular.
- 3) Los pacientes con enfermedad respiratoria aguda u otra enfermedad infecciosa activa.
- 4) Los pacientes en período de latencia y convalecencia.
- 5) Persona que mostró anafilaxia por los componentes de la vacuna GC FLU.
- 6) Personas con hipersensibilidad al huevo, pollo, o a cualquier otro componente de pollo, y a los componentes de la vacuna GC FLU.
- 7) Personas que hayan presentado fiebre en el plazo de 2 días o un síntoma de alergia como erupción generalizada después de la inyección en una vacunación anterior.
- 8) Personas que haya presentado síntomas de convulsiones dentro de un año antes de la vacunación.
- 9) Personas que hayan tenido el síndrome de Guillain-Barré dentro de 6 semanas de una vacunación previa contra la influenza o persona con trastornos neurológicos.
- 10) Personas que hayan sido diagnosticada con enfermedad de inmunodeficiencia.
- 11) Personas cuyo estado de salud no es suficiente para ser vacunada, además de los casos anteriores.

El interesado presenta a la sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al concepto emitido en el Acta No. 03 de 2014, numeral 3.1.3.8 con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Aprobación de inserto allegado bajo el radicado de la referencia, fecha de revisión noviembre de 2013.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 03 de 2014, numeral 3.1.3.8., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el inserto fecha de revisión noviembre de 2013, para el producto de la referencia

3.1.3.5. GAMMAGLOBULINA HUMANA ANTITETÁNICA PASTEURIZADA GRIFOLS 250 U.I.

Expediente : 19940369
Radicado : 2014002184 / 2014068009
Fecha : 06/06/2014
Interesado : Diagnostic Grifols S.A.
Fabricante : Diagnostic Grifols S.A.

Composición: Cada jeringa precargada contiene 250,00000 IU inmunoglobulina humana antitetánica (proteínas humanas, proporción inmunoglobulina humana > O = 95% IG)

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Profilaxis en personas con heridas recientes que puedan estar contaminadas con esporas tetánicas y que no hayan sido vacunadas durante los 10 últimos años o cuya vacunación haya sido incompleta o se desconozca. Tratamiento de tétanos manifestados clínicamente.

Contraindicaciones: El riesgo de la enfermedad del tétanos una vez aparece es tal, que la administración del fármaco prima sobre cualquier contraindicación que éste pudiera tener. No debe mezclarse con otros medicamentos. Debe administrarse con precaución en mujeres embarazadas y en periodo de lactancia.

El interesado presenta a la sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al concepto emitido en el acta 05 de 2014, numeral 3.1.3.2, con el fin de continuar con el proceso de renovación del registro sanitario.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que la información presentada permite concluir que no se han presentado cambios que modifiquen el balance riesgo/beneficio del producto.

3.1.3.6. MABTHERA ® CONCENTRADO DE SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN 500 MG / 50 ML

Drs. ARISTIZABAL, LUCIA

Expediente : 20010363

Acta No. 16 de 2014

Página 74 de 377

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Radicado : 2014069650
Fecha : 2014/06/10
Interesado : Productos Roche S.A.

Composición: Cada 50 mL de solución concentrada para infusión contiene Rituximab 500mg

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Coadyuvante en el tratamiento de pacientes con Lin de células b indoloro, en recaída o resistencia a la quimioterapia. Mabthera en combinación con CHOP para tratamiento de pacientes con linfomas con células b grandes. Tratamiento de primera línea en pacientes con linfoma no hodgkin indolente de células b, en combinación con quimioterapia a base de CVP. Mabthera en asociación con MTX (metrotexate) en el tratamiento de la artritis reumatoidea activa. Terapia de mantenimiento con LNH folicular que hayan respondido al tratamiento de inducción. Tratamiento en primera línea de la leucemia linfocítica crónica (LLC) en asociación con quimioterapia. Mabthera® rituximab en asociación con quimioterapia para tratamiento de leucemia linfocítica crónica (LLC) recidivante o refractaria. Tratamiento de la vasculitis activa grave asociada a anca (anticuerpos anticitoplasma de los neutrófilos) en combinación con glucocorticoides

Contraindicaciones: Pacientes con antecedentes de alergia a cualquier componente del producto o a las proteínas murinas.

Se solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos evaluación y concepto de la presente solicitud, la cual consiste en la adición como nuevo fabricante alternativo a: Genentech Inc, Hillsboro, OR, USA (HTO).

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el nuevo fabricante alternativo a: Genentech Inc, Hillsboro, OR, USA (HTO) para el producto de la referencia por cuanto no afecta la seguridad y eficacia del mismo.

3.1.4. NUEVA ASOCIACIÓN

3.1.4.1. ACETAMINOFÉN 500 mg; LEVOCETIRIZINA 2,5 mg; FENILEFRINA 20 mg

Acta No. 16 de 2014

Página 75 de 377

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Expediente : 20078743
Radicado : 2014074902
Fecha : 2014/06/20
Interesado : Tecnoquímicas S.A.
Fabricante : Tecnoquímicas S.A.

Composición: Cada sobre de 15 g con polvo granulado para reconstituir a solución oral, contiene acetaminofén 500 mg, diclorhidrato de levocetirizina 2,5 mg, clorhidrato de fenilefrina 20 mg

Forma farmacéutica: Polvo para reconstituir a solución

Indicaciones: Alivio sintomático del resfriado común.

Contraindicaciones: No se puede administrar en niños menores de 12 años. No usar con otros productos que contengan Acetaminofén (u otro analgésico), Fenilefrina (u otro descongestionante), Difenhidramina (u otro antihistamínico). No administrar si presenta alergia a cualquiera de los componentes de la fórmula. Precaución por interacción con medicamentos: No administre este producto si está tomando un inhibidor de la monoamino oxidasa (IMAO) ó después de dos semanas de suspender la medicina IMAO. Si está inseguro de que la medicina que está tomando contiene una IMAO, consulte a su médico antes de tomar este producto.

Precauciones: Pregunte al médico antes de usar si usted tiene glaucoma, problemas para orinar debidos a un crecimiento de la próstata (hipertrofia prostática); una enfermedad pulmonar crónica (tal como bronquitis crónica, asma o enfisema); hipertensión; una enfermedad en el corazón; diabetes; alteraciones en la tiroides, insuficiencia renal o hepática. Si la fiebre se mantiene o empeora luego de 3 días consulte a su médico. Sí el dolor u otros síntomas se mantienen o empeoran luego de 7 días, consulte al médico. Puede producir somnolencia. Sea cuidadoso si maneja vehículos a motor u opera maquinaria. Consulte a un médico si está tomando sedantes o tranquilizantes ya que estos pueden aumentar la somnolencia. Si usted está en embarazo o lactando busque la ayuda de un profesional de la salud antes de usar este producto. Mantenga fuera del alcance de los niños. No exceda la dosis recomendada.

Reacciones adversas: Durante el tratamiento con Acetaminofén a dosis terapéutica, se han reportado los siguientes eventos adversos: Reacciones de hipersensibilidad como anafilaxia, angioedema, erupciones cutáneas y urticaria, aumento de los niveles de ALT, hepatotoxicidad, trastornos renales, edema laríngeo, hemorragia gastrointestinal,

Acta No. 16 de 2014

Página 76 de 377

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica y depresión de la médula ósea.

Entre los eventos adversos más frecuentemente observados (2% o más) en pacientes mayores de 12 años, se encuentran: Somnolencia, fatiga, boca seca, faringitis y mareos. En pacientes de 6 a 12 años, se encuentra cefalea, faringitis, dolor abdominal, tos, somnolencia, diarrea, epistaxis, broncoespasmo, náuseas y vómitos. En menos del 2% de los pacientes se ha reportado taquicardia, hipertensión, dolor torácico, edema en piernas y periférico, rubicundez y falla cardíaca pero la relación de causalidad no ha podido establecerse. Se han reportado reacciones manifiestas de hipersensibilidad como urticaria y erupciones en raras ocasiones. Se ha reportado la elevación transitoria de las transaminasas. La incidencia de eventos adversos de la cetirizina es menor a los presentados con los antihistamínicos de primera generación.

Con la Fenilefrina se han reportado inquietud, ansiedad, nerviosismo, alucinaciones, depresión del sistema nervioso central. Hipertensión arterial, dolor precordial, palpitaciones, arritmias y colapso cardiovascular con hipotensión. Disuria, debilidad, palidez periférica, náuseas, vómito, epigastralgia.

Interacciones:

- Acetaminofén:

No se recomienda la ingesta de Alcohol si se encuentra tomando Acetaminofén, debido a que se aumenta el riesgo de presentar hepatotoxicidad.

La administración de anticonvulsivantes que sean inductores enzimáticos, como la Teofilina, la atropina y la tintura de belladona (*Atropa belladonna*), los barbitúricos, la Carbamazepina y la Fenitoína aumentan la tasa de conversión de Acetaminofén hacia sus metabolitos hepatotóxicos; aumento del riesgo de lesiones hepáticas.

La administración de Vemurafenib, puede aumentar los niveles plasmáticos de Acetaminofén y otros fármacos que son metabolizados mediante las isoformas del Citocromo P450 CYP1A2 y CYP2D6.

La Sulfinpirazona puede aumentar la hepatotoxicidad potencial del Acetaminofén y disminuir sus efectos clínicos. El mecanismo puede estar relacionado con un aumento del metabolismo, con el consiguiente aumento de los metabolitos hepatotóxicos. Esta interacción es más preocupante en los casos de sobredosis de Acetaminofén.

La administración conjunta de Acetaminofén e Hidroxiprogesterona, disminuyen las concentraciones plasmáticas del primero, pero no se ha evidenciado ninguna implicación clínica de esto.

Al ser administrado de manera simultánea con anticonvulsivantes, en teoría se podría aumentar el riesgo de sangrado, pero no se ha encontrado evidencia clínica de esto. Así mismo, al ser administrada con aspirina, se puede disminuir el efecto antiagregante de ésta.

Se recomienda tener especial precaución al utilizar Acetaminofén en combinación con otros agentes potencialmente hepatotóxicos, como Leflunomida, Teriflunomida, Mipomersen, Efavirenz, Emtricitabina, Epirubicina, Tenofovir, Isoniazida, Imatinib, Hiosciamina, Pirazinamida, Rifampicina, Morfina, Naltrexona, Tiopental, Interferon β -1b.

La administración conjunta con fenotiazinas, se ha relacionado con la aparición de hipotermia severa.

El Nitrito de Sodio puede precipitar la formación de metahemoglobina, teóricamente, la administración conjunta con otros agentes que están asociados con la metahemoglobinemia, como el Acetaminofén, puede aumentar el riesgo de ésta.

La Prilocaína en sus formas tópicas e inyectables ha sido relacionada con la aparición de metahemoglobinemia, al parecer el riesgo es mayor en los lactantes y los pacientes que reciben Acetaminofén y se presentan con deficiencias de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, metahemoglobinemia congénita o idiopática, anemia, enfermedad cardíaca y/o pulmonar, enfermedad vascular periférica, shock, sepsis, y acidosis.

Teóricamente, la administración concomitante de Acetaminofén y Busulfán puede aumentar las concentraciones plasmáticas de éste último. El mecanismo propuesto es la disminución del aclaramiento de Busulfán a través de los mecanismos de conjugación, debido a la reducción de los niveles de glutatión en sangre y los tejidos causados por Acetaminofén.

Existen reportes de que la administración conjunta de Acetaminofén en dosis superiores a 1 g, pueden aumentar los niveles plasmáticos de Fenilefrina.

- Levocetirizina:

Debido a que la Levocetirizina es mínimamente metabolizada en el hígado y excretada principalmente sin cambios, presenta un potencial bajo de interacciones con drogas asociadas a sistemas enzimáticos metabólicos.

Se debe suspender su uso antes o después de una cirugía ya que puede incrementar el riesgo de arritmias ventriculares, especialmente en pacientes con una cardiopatía preexistente.

La administración de teofilina disminuye en un 16% la depuración de la Levocetirizina, pero la disposición de la primera no se altera cuando se administran concomitantemente ambas drogas. Se recomienda evitar el consumo simultáneo de cualquier fármaco que tenga efectos depresores del sistema nervioso central.

Al administrar de manera simultánea Ritonavir y Levocetirizina, se presentó un aumento del área bajo la curva (AUC) en plasma (42%), un aumento de la vida media (53%) y una disminución del aclaramiento (29%) de la Levocetirizina; por otra parte, la disposición de ritonavir no fue alterada de ninguna manera.

- Fenilefrina:

Al ser administrada con los inhibidores de la MAO, se prolongan e intensifican los efectos cardiacos de la Fenilefrina; teóricamente este efecto podría presentarse también con los fármacos inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina. Las combinaciones de productos que contienen Fenilefrina y un broncodilatador simpaticomimético no deben ser usados de manera simultánea con Epinefrina o cualquier otro fármaco de actividad simpaticomimética, debido a que se pueden presentar taquicardia u otras arritmias. Los antidepresivos tricíclicos, la Atropina, la Guanetidina y los fármacos oxióticos pueden potenciar los efectos vasopresores de la Fenilefrina. Las fenotiazinas poseen algún efecto bloqueador α -adrenérgico, por lo tanto, la administración previa de una fenotiazina puede reducir el efecto presor y la duración de la acción de la Fenilefrina.

Dosificación y Grupo Etario:

Adultos y Niños mayores de 12 años: Administrar un sobre de cada 24 horas, preferiblemente en horas de la mañana.

Vía de administración: Oral Exclusivamente. Se debe disolver el contenido de un sobre en una taza con agua (250 mL); ésta puede estar caliente o a temperatura ambiente.

Condición de venta: Venta Libre

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de la evaluación farmacológica de la nueva asociación para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición: Cada sobre de 15 g con polvo granulado para reconstituir a solución oral, contiene acetaminofén 500 mg, diclorhidrato de levocetirizina 2,5 mg, clorhidrato de fenilefrina 20 mg

Forma farmacéutica: Polvo para reconstituir a solución

Indicaciones: Alivio sintomático del resfriado común.

Contraindicaciones: No se puede administrar en niños menores de 12 años. No usar con otros productos que contengan Acetaminofén (u otro analgésico), Fenilefrina (u otro descongestionante), Difenhidramina (u otro antihistamínico). No administrar si presenta alergia a cualquiera de los componentes de la fórmula. **Precaución por interacción con medicamentos:** No administre este producto si está tomando un inhibidor de la monoamino oxidasa (IMAO) ó después de dos semanas de suspender la medicina IMAO. Si está inseguro de que la medicina que está tomando contiene una IMAO, consulte a su médico antes de tomar este producto.

Precauciones: Pregunte al médico antes de usar si usted tiene glaucoma, problemas para orinar debidos a un crecimiento de la próstata (hipertrofia prostática); una enfermedad pulmonar crónica (tal como bronquitis crónica, asma o enfisema); hipertensión; una enfermedad en el corazón; diabetes; alteraciones en la tiroides, insuficiencia renal o hepática. Si la fiebre se mantiene o empeora luego de 3 días consulte a su médico. Si el dolor u otros síntomas se mantienen o empeoran luego de 7 días, consulte al médico. Puede producir somnolencia. Sea cuidadoso si maneja vehículos a motor u opera maquinaria. Consulte a un médico si está tomando sedantes o tranquilizantes ya que estos pueden aumentar la somnolencia. Si usted está en embarazo o lactando busque la ayuda de un profesional de la salud antes de usar este producto. Mantenga fuera del alcance de los niños. No exceda la dosis recomendada.

Reacciones adversas: Durante el tratamiento con Acetaminofén a dosis terapéutica, se han reportado los siguientes eventos adversos: Reacciones de hipersensibilidad como anafilaxia, angioedema, erupciones cutáneas y urticaria, aumento de los niveles de ALT, hepatotoxicidad, trastornos renales, edema

laríngeo, hemorragia gastrointestinal, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica y depresión de la médula ósea.

Entre los eventos adversos más frecuentemente observados (2% o más) en pacientes mayores de 12 años, se encuentran: Somnolencia, fatiga, boca seca, faringitis y mareos. En pacientes de 6 a 12 años, se encuentra cefalea, faringitis, dolor abdominal, tos, somnolencia, diarrea, epistaxis, broncoespasmo, náuseas y vómitos. En menos del 2% de los pacientes se ha reportado taquicardia, hipertensión, dolor torácico, edema en piernas y periférico, rubicundez y falla cardíaca pero la relación de causalidad no ha podido establecerse. Se han reportado reacciones manifiestas de hipersensibilidad como urticaria y erupciones en raras ocasiones. Se ha reportado la elevación transitoria de las transaminasas. La incidencia de eventos adversos de la cetirizina es menor a los presentados con los antihistamínicos de primera generación.

Con la Fenilefrina se han reportado inquietud, ansiedad, nerviosismo, alucinaciones, depresión del sistema nervioso central. Hipertensión arterial, dolor precordial, palpitaciones, arritmias y colapso cardiovascular con hipotensión. Disuria, debilidad, palidez periférica, náuseas, vómito, epigastralgia.

Interacciones:

- Acetaminofén:

No se recomienda la ingesta de Alcohol si se encuentra tomando Acetaminofén, debido a que se aumenta el riesgo de presentar hepatotoxicidad.

La administración de anticonvulsivantes que sean inductores enzimáticos, como la Teofilina, la atropina y la tintura de belladona (*Atropa belladonna*), los barbitúricos, la Carbamazepina y la Fenitoína aumentan la tasa de conversión de Acetaminofén hacia sus metabolitos hepatotóxicos; aumento del riesgo de lesiones hepáticas.

La administración de Vemurafenib, puede aumentar los niveles plasmáticos de Acetaminofén y otros fármacos que son metabolizados mediante las isoformas del Citocromo P450 CYP1A2 y CYP2D6.

La Sulfinpirazona puede aumentar la hepatotoxicidad potencial del Acetaminofén y disminuir sus efectos clínicos. El mecanismo puede estar relacionado con un aumento del metabolismo, con el consiguiente aumento de los metabolitos hepatotóxicos. Esta interacción es más preocupante en los casos de sobredosis de Acetaminofén.

La administración conjunta de Acetaminofén e Hidroxiprogesterona, disminuyen las concentraciones plasmáticas del primero, pero no se ha evidenciado ninguna implicación clínica de esto.

Al ser administrado de manera simultánea con anticonvulsivantes, en teoría se podría aumentar el riesgo de sangrado, pero no se ha encontrado evidencia clínica de esto. Así mismo, al ser administrada con aspirina, se puede disminuir el efecto antiagregante de ésta.

Se recomienda tener especial precaución al utilizar Acetaminofén en combinación con otros agentes potencialmente hepatotóxicos, como Leflunomida, Teriflunomida, Mipomersen, Efavirenz, Emtricitabina, Epirubicina, Tenofovir, Isoniazida, Imatinib, Hiosciamina, Pirazinamida, Rifampicina, Morfina, Naltrexona, Tiopental, Interferon β -1b.

La administración conjunta con fenotiazinas, se ha relacionado con la aparición de hipotermia severa.

El Nitrito de Sodio puede precipitar la formación de metahemoglobina, teóricamente, la administración conjunta con otros agentes que están asociados con la metahemoglobinemia, como el Acetaminofén, puede aumentar el riesgo de ésta.

La Prilocaina en sus formas tópicas e inyectables ha sido relacionada con la aparición de metahemoglobinemia, al parecer el riesgo es mayor en los lactantes y los pacientes que reciben Acetaminofén y se presentan con deficiencias de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, metahemoglobinemia congénita o idiopática, anemia, enfermedad cardíaca y/o pulmonar, enfermedad vascular periférica, shock, sepsis, y acidosis.

Teóricamente, la administración concomitante de Acetaminofén y Busulfán puede aumentar las concentraciones plasmáticas de éste último. El mecanismo propuesto es la disminución del aclaramiento de Busulfán a través de los mecanismos de conjugación, debido a la reducción de los niveles de glutatión en sangre y los tejidos causados por Acetaminofén.

Existen reportes de que la administración conjunta de Acetaminofén en dosis superiores a 1 g, pueden aumentar los niveles plasmáticos de Fenilefrina.

- Levocetirizina:

Debido a que la Levocetirizina es mínimamente metabolizada en el hígado y excretada principalmente sin cambios, presenta un potencial bajo de interacciones con drogas asociadas a sistemas enzimáticos metabólicos.

Se debe suspender su uso antes o después de una cirugía ya que puede incrementar el riesgo de arritmias ventriculares, especialmente en pacientes con una cardiopatía preexistente.

La administración de teofilina disminuye en un 16% la depuración de la Levocetirizina, pero la disposición de la primera no se altera cuando se administran concomitantemente ambas drogas. Se recomienda evitar el consumo simultáneo de cualquier fármaco que tenga efectos depresores del sistema nervioso central.

Al administrar de manera simultánea Ritonavir y Levocetirizina, se presentó un aumento del área bajo la curva (AUC) en plasma (42%), un aumento de la vida media (53%) y una disminución del aclaramiento (29%) de la Levocetirizina; por otra parte, la disposición de ritonavir no fue alterada de ninguna manera.

- Fenilefrina:

Al ser administrada con los inhibidores de la MAO, se prolongan e intensifican los efectos cardiacos de la Fenilefrina; teóricamente este efecto podría presentarse también con los fármacos inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina. Las combinaciones de productos que contienen Fenilefrina y un broncodilatador simpaticomimético no deben ser usados de manera simultánea con Epinefrina o cualquier otro fármaco de actividad simpaticomimética, debido a que se pueden presentar taquicardia u otras arritmias. Los antidepresivos tricíclicos, la Atropina, la Guanetidina y los fármacos oxitócicos pueden potenciar los efectos vasopresores de la Fenilefrina. Las fenotiazinas poseen algún efecto bloqueador α -adrenérgico, por lo tanto, la administración previa de una fenotiazina puede reducir el efecto presor y la duración de la acción de la Fenilefrina.

Dosificación y Grupo Etario:

Adultos y Niños mayores de 12 años: Administrar un sobre de cada 24 horas, preferiblemente en horas de la mañana.

Vía de administración: Oral Exclusivamente. Se debe disolver el contenido de un sobre en una taza con agua (250 mL); ésta puede estar caliente o a temperatura ambiente.

Acta No. 16 de 2014

Página 83 de 377

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Condición de venta: Venta Libre

Norma Farmacológica: 16.6.0.0.N10

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

3.1.4.2. ACETAMINOFÉN 500 mg; DIFENHIDRAMINA 25 mg; FENILEFRINA 10 mg

Expediente : 20078742
Radicado : 2014074897
Fecha : 2014/06/22
Interesado : Tecnoquímicas S.A.
Fabricante : Tecnoquímicas S.A.

Composición: Acetaminofén 500 mg, clorhidrato de difenhidramina 25 mg; clorhidrato de fenilefrina 10 mg

Forma farmacéutica: Polvo para reconstituir a solución

Indicaciones: Alivio sintomático del resfriado común.

Contraindicaciones: No se puede administrar en niños menores de 12 años. No usar con otros productos que contengan Acetaminofén (u otro analgésico), Fenilefrina (u otro descongestionante), Difenhidramina (u otro antihistamínico). No administrar si presenta alergia a cualquiera de los componentes de la fórmula. Precaución por interacción con medicamentos: No administre este producto si está tomando un inhibidor de la monoamino oxidasa (IMAO) ó después de dos semanas de suspender la medicina IMAO. Si está inseguro de que la medicina que está tomando contiene una IMAO, consulte a su médico antes de tomar este producto.

Precauciones: No se puede administrar en niños menores de 12 años. No usar con otros productos que contengan Acetaminofén (u otro analgésico), Fenilefrina (u otro descongestionante), Difenhidramina (u otro antihistamínico). No administrar si presenta alergia a cualquiera de los componentes de la fórmula. Precaución por interacción con

Acta No. 16 de 2014

Página 84 de 377

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

medicamentos: No administre este producto si está tomando un inhibidor de la monoamino oxidasa (IMAO) ó después de dos semanas de suspender la medicina IMAO. Si está inseguro de que la medicina que está tomando contiene una IMAO, consulte a su médico antes de tomar este producto.

Reacciones adversas: Durante el tratamiento con Acetaminofén a dosis terapéutica, se han reportado los siguientes eventos adversos: Reacciones de hipersensibilidad como anafilaxia, angioedema, erupciones cutáneas y urticaria, aumento de los niveles de ALT, hepatotoxicidad, trastornos renales, edema laríngeo, hemorragia gastrointestinal, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica y depresión de la médula ósea.

Con la Fenilefrina se han reportado inquietud, ansiedad, nerviosismo, alucinaciones, depresión del sistema nervioso central. Hipertensión arterial, dolor precordial, palpitaciones, arritmias y colapso cardiovascular con hipotensión. Disuria, debilidad, palidez periférica, náuseas, vómito, epigastralgia.

Con la Difenhidramina se ha reportado la aparición de los siguientes eventos adversos: Urticaria, erupción cutánea, shock anafiláctico, fotosensibilidad, diaforesis, escalofríos, sequedad de la boca, la nariz y la garganta, hipotensión, dolor de cabeza, palpitaciones, alteraciones del ritmo cardiaco como taquicardia, extrasístoles y alargamiento del intervalo QT. Anemia hemolítica, trombocitopenia, agranulocitosis. Sedación, somnolencia, mareo, alteraciones de la coordinación, fatiga, confusión, inquietud, excitación, nerviosismo, temblores, irritabilidad, insomnio, euforia, parestesias, visión borrosa, diplopía, vértigo, tinnitus, laberintitis aguda, neuritis, convulsiones. Malestar epigástrico, anorexia, náuseas, vómitos, diarrea. Frecuencia urinaria, dificultad para orinar, retención urinaria, menstruación temprana. Sistema respiratorio: Alteraciones de las secreciones bronquiales, sensación de opresión en el tórax o en la garganta, sibilancias, disnea, congestión de la nariz.

Interacciones:

- Acetaminofén:

No se recomienda la ingesta de Alcohol si se encuentra tomando Acetaminofén, debido a que se aumenta el riesgo de presentar hepatotoxicidad.

La administración de anticonvulsivantes que sean inductores enzimáticos, como la Teofilina, la atropina y la tintura de belladona (Atropa belladonna), los barbitúricos, la Carbamazepina y la Fenitoína aumentan la tasa de conversión de Acetaminofén hacia sus metabolitos hepatotóxicos; aumento del riesgo de lesiones hepáticas.

Acta No. 16 de 2014

Página 85 de 377

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

La administración de Vemurafenib, puede aumentar los niveles plasmáticos de Acetaminofén y otros fármacos que son metabolizados mediante las isoformas del Citocromo P450 CYP1A2 y CYP2D6.

La Sulfinpirazona puede aumentar la hepatotoxicidad potencial del Acetaminofén y disminuir sus efectos clínicos. El mecanismo puede estar relacionado con un aumento del metabolismo, con el consiguiente aumento de los metabolitos hepatotóxicos. Esta interacción es más preocupante en los casos de sobredosis de Acetaminofén.

La administración conjunta de Acetaminofén e Hidroxiprogesterona, disminuyen las concentraciones plasmáticas del primero, pero no se ha evidenciado ninguna implicación clínica de esto.

Al ser administrado de manera simultánea con anticonvulsivantes, en teoría se podría aumentar el riesgo de sangrado, pero no se ha encontrado evidencia clínica de esto. Así mismo, al ser administrada con aspirina, se puede disminuir el efecto antiagregante de ésta.

Se recomienda tener especial precaución al utilizar Acetaminofén en combinación con otros agentes potencialmente hepatotóxicos, como Leflunomida, Teriflunomida, Mipomersen, Efavirenz, Emtricitabina, Epirubicina, Tenofovir, Isoniazida, Imatinib, Hiosciamina, Pirazinamida, Rifampicina, Morfina, Naltrexona, Tiopental, Interferon β -1b.

La administración conjunta con fenotiazinas, se ha relacionado con la aparición de hipotermia severa.

El Nitrito de Sodio puede precipitar la formación de metahemoglobina, teóricamente, la administración conjunta con otros agentes que están asociados con la metahemoglobinemia, como el Acetaminofén, puede aumentar el riesgo de ésta.

La Prilocaína en sus formas tópicas e inyectables ha sido relacionada con la aparición de metahemoglobinemia, al parecer el riesgo es mayor en los lactantes y los pacientes que reciben Acetaminofén y se presentan con deficiencias de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, metahemoglobinemia congénita o idiopática, anemia, enfermedad cardíaca y/o pulmonar, enfermedad vascular periférica, shock, sepsis, y acidosis.

Teóricamente, la administración concomitante de Acetaminofén y Busulfán puede aumentar las concentraciones plasmáticas de éste último. El mecanismo propuesto es la disminución del aclaramiento de Busulfán a través de los mecanismos de

conjugación, debido a la reducción de los niveles de glutatión en sangre y los tejidos causados por Acetaminofén.

Existen reportes de que la administración conjunta de Acetaminofén en dosis superiores a 1 g, pueden aumentar los niveles plasmáticos de Fenilefrina.

- Difenhidramina:

Puede presentarse interacción con los fármacos que producen depresión del sistema nervioso central como el alcohol, los hipnóticos, los sedantes y los derivados opioides. Al ser administrado junto con los inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAOs), la Atropina y los antidepresivos tricíclicos se prolonga e intensifica los efectos anticolinérgicos de los antihistamínicos y los efectos presores cardiacos de la Fenilefrina. La Fenilefrina inhibe la enzima CYP2D6 del complejo enzimático Citocromo P450 lo que sugiere una posible interacción teórica con el metabolismo del Metoprolol. No debe usarse Fenilefrina de manera simultanea con Quinidina porque presentan un sinergismo farmacodinámico y aumentan los riesgos de causar prolongación del intervalo QT. Se debe evitar el uso de Difenhidramina con otros antihistamínicos de primera generación por una disminución de la transmisión colinérgica. En general los inhibidores de la actividad CYP2D6 como los antibióticos imidazólicos tipo Ketoconazol, macrólidos tipo Claritromicina y la Quinina pueden tener interacciones con la Difenhidramina.

- Fenilefrina:

Al ser administrada con los inhibidores de la MAO, se prolongan e intensifican los efectos cardiacos de la Fenilefrina; teóricamente este efecto podría presentarse también con los fármacos inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina. Las combinaciones de productos que contienen Fenilefrina y un broncodilatador simpaticomimético no deben ser usados de manera simultánea con Epinefrina o cualquier otro fármaco de actividad simpaticomimética, debido a que se pueden presentar taquicardia u otras arritmias. Los antidepresivos tricíclicos, la Atropina, la Guanetidina y los fármacos oxitócicos pueden potenciar los efectos vasopresores de la Fenilefrina. Las fenotiazinas poseen algún efecto bloqueador α -adrenérgico, por lo tanto, la administración previa de una fenotiazina puede reducir el efecto presor y la duración de la acción de la Fenilefrina.

Dosificación y Grupo Etario: Adultos y Niños mayores de 12 años: Administrar un sobre cada 24 horas, preferiblemente antes del momento de dormir.

Vía de administración: Oral Exclusivamente.

Se debe disolver el contenido de un sobre en una taza con agua (250 mL); ésta puede estar caliente o a temperatura ambiente.

Condición de venta: Venta Libre

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de la evaluación farmacológica de la nueva asociación para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición: Acetaminofén 500 mg, clorhidrato de difenhidramina 25 mg; clorhidrato de fenilefrina 10 mg

Forma farmacéutica: Polvo para reconstituir a solución

Indicaciones: Alivio sintomático del resfriado común.

Contraindicaciones: No se puede administrar en niños menores de 12 años. No usar con otros productos que contengan Acetaminofén (u otro analgésico), Fenilefrina (u otro descongestionante), Difenhidramina (u otro antihistamínico). No administrar si presenta alergia a cualquiera de los componentes de la fórmula. **Precaución por interacción con medicamentos:** No administre este producto si está tomando un inhibidor de la monoamino oxidasa (IMAO) ó después de dos semanas de suspender la medicina IMAO. Si está inseguro de que la medicina que está tomando contiene una IMAO, consulte a su médico antes de tomar este producto.

Precauciones: No se puede administrar en niños menores de 12 años. No usar con otros productos que contengan Acetaminofén (u otro analgésico), Fenilefrina (u otro descongestionante), Difenhidramina (u otro antihistamínico). No administrar si presenta alergia a cualquiera de los componentes de la fórmula. **Precaución por interacción con medicamentos:** No administre este producto si está tomando un inhibidor de la monoamino oxidasa (IMAO) ó después de dos semanas de suspender la medicina IMAO. Si está inseguro de que la medicina que está tomando contiene una IMAO, consulte a su médico antes de tomar este producto.

Acta No. 16 de 2014

Página 88 de 377

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Reacciones adversas: Durante el tratamiento con Acetaminofén a dosis terapéutica, se han reportado los siguientes eventos adversos: Reacciones de hipersensibilidad como anafilaxia, angioedema, erupciones cutáneas y urticaria, aumento de los niveles de ALT, hepatotoxicidad, trastornos renales, edema laríngeo, hemorragia gastrointestinal, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica y depresión de la médula ósea.

Con la Fenilefrina se han reportado inquietud, ansiedad, nerviosismo, alucinaciones, depresión del sistema nervioso central. Hipertensión arterial, dolor precordial, palpitaciones, arritmias y colapso cardiovascular con hipotensión. Disuria, debilidad, palidez periférica, náuseas, vómito, epigastralgia.

Con la Difenhidramina se ha reportado la aparición de los siguientes eventos adversos: Urticaria, erupción cutánea, shock anafiláctico, fotosensibilidad, diaforesis, escalofríos, sequedad de la boca, la nariz y la garganta, hipotensión, dolor de cabeza, palpitaciones, alteraciones del ritmo cardiaco como taquicardia, extrasístoles y alargamiento del intervalo QT. Anemia hemolítica, trombocitopenia, agranulocitosis. Sedación, somnolencia, mareo, alteraciones de la coordinación, fatiga, confusión, inquietud, excitación, nerviosismo, temblores, irritabilidad, insomnio, euforia, parestesias, visión borrosa, diplopía, vértigo, tinnitus, laberintitis aguda, neuritis, convulsiones. Malestar epigástrico, anorexia, náuseas, vómitos, diarrea. Frecuencia urinaria, dificultad para orinar, retención urinaria, menstruación temprana. Sistema respiratorio: Alteraciones de las secreciones bronquiales, sensación de opresión en el tórax o en la garganta, sibilancias, disnea, congestión de la nariz.

Interacciones:

- Acetaminofén:

No se recomienda la ingesta de Alcohol si se encuentra tomando Acetaminofén, debido a que se aumenta el riesgo de presentar hepatotoxicidad.

La administración de anticonvulsivantes que sean inductores enzimáticos, como la Teofilina, la atropina y la tintura de belladona (*Atropa belladonna*), los barbitúricos, la Carbamazepina y la Fenitoína aumentan la tasa de conversión de Acetaminofén hacia sus metabolitos hepatotóxicos; aumento del riesgo de lesiones hepáticas.

La administración de Vemurafenib, puede aumentar los niveles plasmáticos de Acetaminofén y otros fármacos que son metabolizados mediante las isoformas del Citocromo P450 CYP1A2 y CYP2D6.

La Sulfinpirazona puede aumentar la hepatotoxicidad potencial del Acetaminofén y disminuir sus efectos clínicos. El mecanismo puede estar relacionado con un aumento del metabolismo, con el consiguiente aumento de los metabolitos hepatotóxicos. Esta interacción es más preocupante en los casos de sobredosis de Acetaminofén.

La administración conjunta de Acetaminofén e Hidroxiprogesterona, disminuyen las concentraciones plasmáticas del primero, pero no se ha evidenciado ninguna implicación clínica de esto.

Al ser administrado de manera simultánea con anticonvulsivantes, en teoría se podría aumentar el riesgo de sangrado, pero no se ha encontrado evidencia clínica de esto. Así mismo, al ser administrada con aspirina, se puede disminuir el efecto antiagregante de ésta.

Se recomienda tener especial precaución al utilizar Acetaminofén en combinación con otros agentes potencialmente hepatotóxicos, como Leflunomida, Teriflunomida, Mipomersen, Efavirenz, Emtricitabina, Epirubicina, Tenofovir, Isoniazida, Imatinib, Hiosciamina, Pirazinamida, Rifampicina, Morfina, Naltrexona, Tiopental, Interferon β -1b.

La administración conjunta con fenotiazinas, se ha relacionado con la aparición de hipotermia severa.

El Nitrito de Sodio puede precipitar la formación de metahemoglobina, teóricamente, la administración conjunta con otros agentes que están asociados con la metahemoglobinemia, como el Acetaminofén, puede aumentar el riesgo de ésta.

La Prilocaina en sus formas tópicas e inyectables ha sido relacionada con la aparición de metahemoglobinemia, al parecer el riesgo es mayor en los lactantes y los pacientes que reciben Acetaminofén y se presentan con deficiencias de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, metahemoglobinemia congénita o idiopática, anemia, enfermedad cardíaca y/o pulmonar, enfermedad vascular periférica, shock, sepsis, y acidosis.

Teóricamente, la administración concomitante de Acetaminofén y Busulfán puede aumentar las concentraciones plasmáticas de éste último. El mecanismo propuesto es la disminución del aclaramiento de Busulfán a través de los mecanismos de conjugación, debido a la reducción de los niveles de glutatión en sangre y los tejidos causados por Acetaminofén.

Existen reportes de que la administración conjunta de Acetaminofén en dosis superiores a 1 g, pueden aumentar los niveles plasmáticos de Fenilefrina.

- **Difenhidramina:**

Puede presentarse interacción con los fármacos que producen depresión del sistema nervioso central como el alcohol, los hipnóticos, los sedantes y los derivados opioides. Al ser administrado junto con los inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAOs), la Atropina y los antidepresivos tricíclicos se prolonga e intensifica los efectos anticolinérgicos de los antihistamínicos y los efectos presores cardiacos de la Fenilefrina. La Fenilefrina inhibe la enzima CYP2D6 del complejo enzimático Citocromo P450 lo que sugiere una posible interacción teórica con el metabolismo del Metoprolol. No debe usarse Fenilefrina de manera simultanea con Quinidina porque presentan un sinergismo farmacodinámico y aumentan los riesgos de causar prolongación del intervalo QT. Se debe evitar el uso de Difenhidramina con otros antihistamínicos de primera generación por una disminución de la transmisión colinérgica. En general los inhibidores de la actividad CYP2D6 como los antibióticos imidazólicos tipo Ketoconazol, macrólidos tipo Claritromicina y la Quinina pueden tener interacciones con la Difenhidramina.

- **Fenilefrina:**

Al ser administrada con los inhibidores de la MAO, se prolongan e intensifican los efectos cardiacos de la Fenilefrina; teóricamente este efecto podría presentarse también con los fármaco inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina. Las combinaciones de productos que contienen Fenilefrina y un broncodilatador simpaticomimético no deben ser usados de manera simultánea con Epinefrina o cualquier otro fármaco de actividad simpaticomimética, debido a que se pueden presentar taquicardia u otras arritmias. Los antidepresivos tricíclicos, la Atropina, la Guanetidina y los fármacos oxitócicos pueden potenciar los efectos vasopresores de la Fenilefrina. Las fenotiazinas poseen algún efecto bloqueador α -adrenérgico, por lo tanto, la administración previa de una

fenotiazina puede reducir el efecto presor y la duración de la acción de la Fenilefrina.

Dosificación y Grupo Etario: Adultos y Niños mayores de 12 años: Administrar un sobre cada 24 horas, preferiblemente antes del momento de dormir.

Vía de administración: Oral Exclusivamente.

Se debe disolver el contenido de un sobre en una taza con agua (250 mL); ésta puede estar caliente o a temperatura ambiente.

Condición de venta: Venta Libre

Norma Farmacológica: 16.6.0.0.N10

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

3.1.4.3. METEOSPASMIL®

Expediente : 20070928
Radicado : 2013146496/2014066004
Fecha : 2014/06/03
Interesado : Laboratorios Biopas S.A
Fabricante : Laboratoires Mayoly Spindler

Composición: Cada cápsula blanda contiene 300 mg de simeticona + 60 mg citrato de alverina.

Forma farmacéutica: Cápsulas blandas

Indicaciones: Este medicamento está indicado para el tratamiento sintomático del síndrome de intestino irritable y en trastornos dispepticos con manifestaciones de dolor y distensión abdominal, meteorismo, náuseas, eructos y flatulencia

Contraindicaciones:

- Insuficiencia hepática.

- Insuficiencia renal.
- Pacientes geriátricos (edad avanzada).
- Antecedentes de reacción alérgica o de intolerancia a la alverina o a sus excipientes.
- Debe emplearse con precaución en pacientes:
- Glaucomatosos
- Portadores de adenoma prostático.

Precauciones : Los estudios de potencial mutagénico con Meteospasmyl®, tanto por observaciones de la mutación genética en células de linfoma murino como por medio de la prueba de Ames revelaron que no existe ninguna actividad mutagénica con la administración del producto farmacéutico.

Ningún efecto teratogénico ni embriotóxico se observó a la dosis de 0.20 y 0.55 ml/kg/día, tampoco a las dosis de 1.5 ml/kg/día.

En la rata, la administración oral de simeticona en tres generaciones consecutivas no afectó la fertilidad o la capacidad reproductora general.

Toxicidad: La determinación de la DL50 para el producto Meteospasmyl® por vía oral en ratas a dosis única, fue de 425 mg/kg por vía intraperitoneal = 170 mg/kg.
La toxicidad de simeticona = DL50 > 15 ml/kg de peso.

Advertencias : Puede ocurrir hipotensión, somnolencia, cansancio, cefalea y sequedad de mucosa oral.

Debido a la presencia de la alverina, pueden presentarse raros casos de urticaria a veces con edema laríngeo, shock, raros casos de padecimiento hepático regresivo a la interrupción del tratamiento

Reacciones adversas : A causa de la presencia de alverina:

- Casos esporádicos de urticaria, con a veces edemas en la laringe, choque.
- Casos esporádicos de efectos hepáticos regresivos al interrumpir el tratamiento.

Interacciones: Meteospasmyl® exhibe efectos farmacológicos, debido a la modulación del gradiente de iones de calcio a través de la membrana celular, mecanismo de acción diferente a los antagonistas de los receptores muscarínicos y medicamentos musculotropos, por lo que efectos aditivos pudieran observarse con la administración simultánea de alcaloides de la belladona, agentes antiparkinsonianos (trihexifenidilo) y antihistamínicos.

Dosificación y grupo etario : Reservado a adultos
Una cápsula blanda de 2 a 3 veces por día antes de las comidas.

Vía de administración: Oral

Condición de venta: Venta con fórmula médica

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al auto numeral No. 2014002703 generado por el concepto emitido mediante Acta No. 03 de 2014, 3.1.4.1., para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Aprobación de nueva asociación.
- Inclusión en normas farmacológicas.
- Aprobación del prospecto: información para el usuario

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presento respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 03 de 2014, numeral 3.1.4.1., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, únicamente con la siguiente información:

Composición: Cada cápsula blanda contiene 300 mg de simeticona + 60 mg citrato de alverina.

Forma farmacéutica: Cápsulas blandas

Indicación: Antiespasmódico

Contraindicaciones:

- Insuficiencia hepática.
- Insuficiencia renal.
- Pacientes geriátricos (edad avanzada).
- Antecedentes de reacción alérgica o de intolerancia a la alverina o a sus excipientes.
- Debe emplearse con precaución en pacientes:
- Glaucomatosos

- Portadores de adenoma prostático.

Precauciones : Los estudios de potencial mutagénico con Meteospasmyl®, tanto por observaciones de la mutación genética en células de linfoma murino como por medio de la prueba de Ames revelaron que no existe ninguna actividad mutagénica con la administración del producto farmacéutico.

Ningún efecto teratogénico ni embriotóxico se observó a la dosis de 0.20 y 0.55 ml/kg/día, tampoco a las dosis de 1.5 ml/kg/día.

En la rata, la administración oral de simeticona en tres generaciones consecutivas no afectó la fertilidad o la capacidad reproductora general.

Toxicidad: La determinación de la DL50 para el producto Meteospasmyl® por vía oral en ratas a dosis única, fue de 425 mg/kg por vía intraperitoneal = 170 mg/kg. La toxicidad de simeticona = DL50 > 15 ml/kg de peso.

Advertencias : Puede ocurrir hipotensión, somnolencia, cansancio, cefalea y sequedad de mucosa oral.

Debido a la presencia de la alverina, pueden presentarse raros casos de urticaria a veces con edema laríngeo, shock, raros casos de padecimiento hepático regresivo a la interrupción del tratamiento

Reacciones adversas : A causa de la presencia de alverina:

- Casos esporádicos de urticaria, con a veces edemas en la laringe, choque.
- Casos esporádicos de efectos hepáticos regresivos al interrumpir el tratamiento.

Interacciones: Meteospasmyl® exhibe efectos farmacológicos, debido a la modulación del gradiente de iones de calcio a través de la membrana celular, mecanismo de acción diferente a los antagonistas de los receptores muscarínicos y medicamentos musculotropos, por lo que efectos aditivos pudieran observarse con la administración simultánea de alcaloides de la belladona, agentes antiparkinsonianos (trihexifenidilo) y antihistamínicos.

Dosificación y grupo etario : Reservado a adultos

Una cápsula blanda de 2 a 3 veces por día antes de las comidas.

Vía de administración: Oral

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 8.1.5.0.N30

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe ajustar el prospecto: información para el usuario a la indicación conceptuada y reenviar el documento para su evaluación.

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

3.1.4.4. DICIGEL

Expediente : 20078552
Radicado : 2014073151
Fecha : 18/06/2014
Interesado : Galeno Química S.A
Fabricante : Pharmetique S.A

Composición:

Cada 100 mL de suspensión oral contienen: alginato de sodio 5 g + bicarbonato de sodio 2,67 g + hidróxido de aluminio 4 g + hidróxido de magnesio 4 g + simeticona 1,2 g

Forma farmacéutica: Suspensión Oral

Indicaciones: Tratamiento coadyuvante del reflujo gastroesofágico, hiperacidez gástrica, flatulencia, dolor epigástrico o retroesternal siempre y cuando la causa subyacente sea el reflujo gastroesofágico. Acidez gástrica durante el embarazo

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a sus componentes.
- Adminístrese con precaución en pacientes con insuficiencia renal.
- Adminístrese con precaución en pacientes con restricción de sodio.
- El uso prolongado de antiácidos puede causar estreñimiento o diarrea.
- Adminístrese con una diferencia de 1 a 2 horas con respecto a otros medicamentos.

Acta No. 16 de 2014

Página 96 de 377

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Dosificación y Grupo Etario: Tomar 1 a 2 cucharadas (10 a 20 mL) después de los alimentos y al acostarse.

Vía de administración: Oral

Interacciones:

- Efectos Adversos: Los principales efectos secundarios, referidos especialmente al sistema digestivo son: sabor calcáreo, constipación, disminución de la motilidad intestinal, náusea, decoloración de las heces
- Otros efectos adversos, con una frecuencia <1%, en pacientes sensibles a los ingredientes, se pueden desarrollar manifestaciones alérgicas como urticaria o broncoespasmo, reacciones anafilácticas

Condición de venta: Venta Libre

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

- Aprobación de nueva asociación
- Inclusión en normas farmacológicas

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar estudios clínicos que justifiquen la necesidad y ventajas de la asociación propuesta con los 5 principios activos.

3.1.4.5. MELOXICAM - ACETAMINOFÉN

Expediente : 20078195
Radicado : 2014069527
Fecha : 10/06/2014
Interesado : Laboratorios Synthesis S.A.S.
Fabricante : Laboratorios Synthesis S.A.S.

Composición: Cada tableta orodispersable contiene: Meloxicam 7.5 mg + Acetaminofén 325 mg

Acta No. 16 de 2014

Página 97 de 377

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Forma farmacéutica: Tableta orodispersable

Indicaciones: Control de dolores intensos después de intervenciones quirúrgicas, dolores de origen tumoral, especialmente en el caso de afecciones esqueléticas o de edema peritumoral inflamatorio

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a las sustancias activas Meloxicam y/o Acetaminofén o a otros antiinflamatorios no esteroides. Alcoholismo activo. Trastornos hemáticos sin diagnóstico. Insuficiencia respiratoria, crisis asmática, coma, embarazo y parto, administración a niños. Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurotico. Reacciones alérgicas al ácido acetil salicílico o AINE's. Úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedente de enfermedad ácido péptica. Disfunción hepática severa.

Precauciones:

- El mecanismo de acción de la combinación de Acetaminofén 325 mg – Meloxicam 7.5 mg, obedece a un efecto sinérgico entre sus componentes, ofreciendo un resultado terapéutico óptimo e integral.
- Los pacientes con antecedentes de enfermedad ácido-péptica o úlcera gastroduodenal, requieren de seguimiento y monitoreo continuo durante el tiempo de tratamiento con la combinación de Acetaminofén 325 mg – Meloxicam 7.5 mg. Ante la exacerbación de síntomas asociados a esta condición, se debe suspender el medicamento.
- Los pacientes que tienen trastornos controlados de la coagulación, pueden recibir tratamiento con la combinación de Acetaminofén 325 mg – Meloxicam 7.5 mg, siempre y cuando los beneficios superen los riesgos y bajo el estricto criterio médico. Este tipo de personas requieren de un monitoreo clínico estrecho. En caso de que se presenten manifestaciones asociadas a sangrado o disfunción hematológica, se debe suspender inmediatamente el tratamiento.
- Los pacientes con insuficiencia hepática o renal, clasificadas como leves, pueden recibir tratamiento con la combinación de Acetaminofén 325 mg – Meloxicam 7.5 mg, siempre y cuando los beneficios superen los riesgos y bajo el estricto criterio médico. No se recomienda el uso de la combinación en pacientes con valores de depuración de creatinina menores a 30 ml/min.
- La combinación de Acetaminofén 325 mg – Meloxicam 7.5 mg, se debe administrar con precaución en personas mayores de 60 años.

Acta No. 16 de 2014

Página 98 de 377

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

- Acetaminofén, es un principio activo cuyo uso es considerado como seguro durante el embarazo. El uso de AINE's durante el tercer trimestre, se puede asociar a cierre temprano del ductus arterio-venoso fetal. No se recomienda el uso de la combinación Acetaminofén 325 mg – Meloxicam 7.5 mg durante el embarazo, excepto que el criterio médico determine un balance riesgo-beneficio favorable para la paciente.
- Acetaminofén es un principio activo cuyo uso es considerado como seguro durante la lactancia. No se ha demostrado la eliminación de Meloxicam en la leche materna. El uso de la combinación Acetaminofén 325 mg – Meloxicam 7.5 mg durante la lactancia, depende del criterio médico

Dosificación y Grupo Etario: Según prescripción médica

Adultos: 1 a 2 tabletas 2 veces al día

Vía de administración: Oral

Interacciones:

Para el acetaminofén:

- Evítese el uso concomitante de acetaminofén con los siguientes medicamentos: pimozida.
- Acetaminofén puede incrementar los niveles/efectos de: aripiprazol, busulfan, dasatinib, imatinib, lomitapida, pimozida, prilocaina, sorafenib, antagonistas de la vitamina K.
- Los niveles/efectos de acetaminofén pueden incrementarse por: dasatinib, imatinib, isoniazida, probenecid, sorafenib.
- Los niveles/efectos de acetaminofén pueden disminuirse por: anticonvulsivantes (hidantoína), barbitúricos, carbamazepina, colestiramina, peg-interferon alfa 2b.

Para el meloxicam:

- Evítese el uso concomitante de meloxicam con los siguientes medicamentos: poliestirensulfonato de calcio, ketarolaco, poliestirensulfonato de sodio.
- Meloxicam puede incrementar los niveles/efectos de: aliskeren, aminoglicosidos, anticoagulantes, antiplaquetarios, derivados de los bisfonatos, ciclosporina, dabigatran etexilato, desmopresina, digoxina, drotrecogin alfa, haloperidol, litio, metotrexato, AINES, pemetrexed, diuréticos ahorradores de potasio, antibióticos quinolónicos, rivaroxaban, salicilatos, agentes trombolíticos, vancomicina, antagonistas de la vitamina K.

Acta No. 16 de 2014

Página 99 de 377

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

- Los niveles/efectos de meloxicam pueden incrementarse por: IECA's, bloqueadores de receptores de angiotensina II, antidepresivos (triciclicos, aminos terciarios) corticosteroides (sistémico), ciclosporina, dasatinib, glucosamina, Plantas (con propiedades anticoagulantes/antiplaquetarias), ketorolaco, multivitaminas/minerales (ADEK, folato, hierro), AINES, ácido grasos omega 3, pentoxifilina, probenecid, análogos de prostaciclina, inhibidores de la receptación de serotonina, inhibidores de la recaptación de serotonina/noradrenalina, fosfato de sodio, vitamina E, voriconazol.
- Meloxicam puede disminuir los niveles/efectos de: IECA's aliskeren, bloqueadores de los receptores de angiotensina II, antiplaquetarios, betabloqueadores, eplerenona, hidralazina, diuréticos (de Asa, ahorradores de potasio, tiazidicos), salicilatos, inhibidores de la recaptación de serotonina.
- Los niveles/efectos de meloxicam pueden disminuirse por: secuestrantes de ácidos biliares, AINES, salicilatos

Efectos Adversos:

Para el acetaminofén

Dermatológicas: Rash.

Hematológicos: Anemia, discrasias sanguíneas.

Hepático: Incremento de bilirrubina, fosfatasa alcalina.

Renal: Aumento de amonio, nefrotoxicidad por sobredosis, nefropatía analgésica.

Metabólico y endocrino: Puede incrementar el cloruro, ácido úrico: puede disminuir bicarbonato, sodio y calcio.

Para el meloxicam

Cardiovasculares: Edema

Sistema nervioso central: Cefalea, dolor, mareo, insomnio.

Dermatológicas: Prurito, rash.

Gastrointestinales: Dispepsia, diarrea, náusea, dolor abdominal, constipación, flatulencia, vómito.

Genitourinario: Infección del tracto urinario, micción.

Hematológicos: Anemia.

Neuromuscular y esquelético: Artralgia, dolor de espalda.

Respiratorio: Infecciones del tracto respiratorio alto, tos, faringitis

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Inclusión en normas farmacológicas
- Aprobación de nueva asociación.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar el producto de la referencia dado que no considera practica ni útil la asociación propuesta, dada la eficacia de los dos principios activos independientemente y la diferencia en la vida media de cada uno.

3.1.4.6. ACETAMINOFÉN, FENILEFRINA, DEXTROMETORFANO Y CLORFENIRAMINA

Expediente : 20078269
Radicado : 2014070247
Fecha : 11/06/2014
Interesado : Glaxosmithkline Colombia S.A.
Fabricante : Glaxosmithkline Argentina

Composición: Cada Cápsula Blanda de Gelatina contiene 325mg de Acetaminofén + 5mg de Fenilefrina Clorhidrato + 10mg de Hidrobromuro de Dextrometorfano + 2mg de Maleato de Clorfeniramina

Forma farmacéutica: Cápsula Blanda de Gelatina

Indicaciones: Tratamiento sintomático del resfriado

Usos: Indicado para: el alivio temporal de los síntomas del resfriado y la gripa como el dolor de cabeza, dolor de garganta, flujo nasal o congestión nasal, tos seca, dolor de cuerpo y fiebre.

Contraindicaciones: Este producto está contraindicado en pacientes:

- Con antecedentes de hipersensibilidad al acetaminofén, fenilefrina, dextrometorfano, clorfeniramina o los componentes del producto.
- Con hipertensión severa o enfermedad cardíaca.

Acta No. 16 de 2014

Página 101 de 377

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

- Que estén tomando medicamentos inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) o tras dos semanas de completar un tratamiento con un medicamento IMAO, usualmente empleados para el tratamiento de la depresión.
- Que estén tomando otros medicamentos simpaticomiméticos (como descongestionantes, supresores del apetito (anorexígenos) y psicoestimulantes del tipo anfetamina.
- Con o en riesgo de desarrollar falla respiratoria (por ejemplo, aquellas personas con enfermedad pulmonar obstructiva crónica o neumonía, o durante un ataque de asma o una exacerbación de asma).

Precauciones y advertencias:

- Debido al contenido de acetaminofén, dextrometorfano y clorfeniramina del producto, se debe tener precaución en pacientes con insuficiencia renal, y en aquellos que tengan insuficiencia hepática.
- Se debe tener precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular, hipertensión, hipertiroidismo, hipertrofia prostática, diabetes, aumento de la presión intraocular incluido el glaucoma, feocromocitoma, epilepsia, enfermedad vascular oclusiva (por ejemplo, el fenómeno de Raynaud), bronquitis, bronquiectasia, asma bronquial y en pacientes con tos crónica, como sucede con el asma y el enfisema, o cuando la tos se acompaña de secreciones excesivas.
- En algunos pacientes, las propiedades anticolinérgicas de la clorfeniramina pueden causar somnolencia, mareos, visión borrosa e incapacidad psicomotora que pueden afectar seriamente la capacidad para conducir y operar maquinaria.
- Debido al contenido de clorfeniramina y dextrometorfano de este producto, se debe evitar el consumo de alcohol.
- El uso simultáneo con medicamentos sedantes, como ansiolíticos e hipnóticos, puede causar un aumento de los efectos sedantes, por consiguiente, se debe buscar la opinión de un médico antes de tomar este producto simultáneamente con estas medicinas.
- Los niños y adultos mayores tienen mayor probabilidad de experimentar efectos neurológicos anticolinérgicos y excitación paradójica (por ejemplo, aumento de la energía, inquietud, nerviosismo) debido al contenido de clorfeniramina de este producto.
- Use este producto con precaución en pacientes que toman beta bloqueadores u otros antihipertensivos, antidepresivos tricíclicos e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS).

Acta No. 16 de 2014

Página 102 de 377

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

- Se debe evitar el uso concomitante de otras medicinas para la tos y el resfriado.
- Se debe buscar la opinión de un médico si la tos persiste, o si está acompañada de fiebre alta, erupciones en la piel o dolor de cabeza persistente.
- Si los síntomas persisten, se debe consultar a un médico.
- Manténgalo fuera de la vista y del alcance de los niños.

Dosificación y Grupo Etario: Para administración oral

Duración máxima de uso sin opinión médica: 7 días.

Si los síntomas persisten, consulte al médico.

No exceda la dosis declarada.

Intervalo mínimo de dosificación: 4 horas.

No debe usarse con otros productos que contengan acetaminofén, descongestionantes o medicinas para la tos y el resfriado.

Adultos (incluidos los adultos mayores) y niños de 12 años o más:

- Dos cápsulas (650 mg, acetaminofén/ 20 mg dextrometorfano / 10 mg fenilefrina / 4mg maleato de clorfeniramina) cada 4 a 6 horas según sea necesario, tomadas con agua.
- Intervalo mínimo de dosificación : 4 horas
- Dosis diaria máxima: 8 cápsulas (2600 mg acetaminofén / 80 mg dextrometorfano / 40 mg fenilefrina / 16 mg de maleato de clorfeniramina) en 24 horas.

Niños menores de 12 años: No debe administrarse a niños menores de 12 años de edad

Vía de administración: Oral

- Interacciones: El efecto anticoagulante de la warfarina y de otras cumarinas puede aumentar con el uso diario regular y prolongado de productos que contengan acetaminofén presentándose un riesgo mayor de hemorragia; las dosis ocasionales no tienen un efecto significativo.
- El uso concomitante de dextrometorfano con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), antidepresivos tricíclicos o IMAO puede resultar en el síndrome de la serotonina con cambios en el estado mental, hipertensión, inquietud, mioclonías, hiperreflexia, diaforesis, escalofríos y temblor.
- Los efectos anticolinérgicos de la clorfeniramina se intensifican por los inhibidores de la monoamina oxidasa.

- Una interacción hipertensiva ocurre entre las aminas simpaticomiméticas, como la fenilefrina, y los inhibidores de la monoamina oxidasa
- Los antidepresivos tricíclicos (por ejemplo, la amitriptilina) o las aminas simpaticomiméticas pueden aumentar el riesgo de que haya efectos secundarios cardiovasculares con la fenilefrina.
- La fenilefrina puede reducir la eficacia de los medicamentos beta bloqueadores y antihipertensivos. El riesgo de hipertensión y de otros efectos secundarios cardiovasculares puede aumentar.
- El uso concomitante de fenilefrina con digoxina o glucósidos cardiacos puede aumentar el riesgo de tener palpitaciones irregulares o un ataque cardiaco.
- Se pueden aumentar los niveles de dextrometorfano con el uso concomitante de inhibidores del citocromo P450 2D6 como los antiarrítmicos quinidina y amiodarona, los antidepresivos como la fluoxetina y la paroxetina, u otros medicamentos que inhiban el citocromo P450 2D6 como el haloperidol y la tioridazina.
- El uso simultáneo de clorfeniramina con hipnóticos o ansiolíticos puede potenciar la somnolencia. El consumo simultáneo de alcohol puede tener un efecto similar.
- La clorfeniramina inhibe el metabolismo de la fenitoína y puede llevar a la toxicidad por fenitoína.
- El uso concomitante de dextrometorfano y de alcohol puede aumentar los efectos antidepresivos en el sistema nervioso central de ambas sustancias.

Efectos Adversos: La siguiente convención se ha utilizado para la clasificación de los efectos no deseados; muy común ($\geq 1/10$), común ($\geq 1/100$, $<1/10$), poco común ($\geq 1/1000$, $<1/100$), raro ($\geq 1/10000$, $<1/1000$), muy raro ($<1/10000$), desconocido (no se puede estimar a partir de la información disponible).

Acetaminofén:

Los eventos adversos tomados de los datos de ensayos clínicos históricos son poco frecuentes y de una exposición menor del paciente. Por lo tanto, los eventos reportados en la amplia experiencia de comercialización de una dosis terapéutica/rotulada y que son considerados atribuibles están tabulados a continuación por grupo de órganos y sistemas, y por frecuencia.

Sistema del cuerpo	Efecto no deseado	Frecuencia
Trastornos de los sistemas sanguíneo y linfático	Trombocitopenia	Muy rara
Trastornos del sistema inmune	Anafilaxia Reacciones de hipersensibilidad cutánea como erupciones cutáneas, angioedema y el síndrome	Muy rara

Acta No. 16 de 2014

Página 104 de 377

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

	de Stevens Johnson	
Trastornos respiratorios torácicos y mediastínicos	Broncoespasmos en pacientes sensibles a la aspirina y otros AINE	Muy rara
Trastornos hepatobiliares	Disfunción hepática	Muy rara

Fenilefrina

Los siguientes eventos adversos se han observado en ensayos clínicos y, por consiguiente, pueden representar los eventos adversos más comunes. Se mencionan a continuación los eventos adversos por grupo de órganos y sistemas según el MedDRA:

Sistema del cuerpo	Efecto no deseado
Trastornos psiquiátricos	Nerviosismo
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza, mareo, insomnio
Trastornos cardíacos	Aumento de la presión arterial
Trastornos gastrointestinales	Náuseas, vómito

A continuación se mencionan las reacciones adversas identificadas durante el uso de fenilefrina luego de su comercialización (Sweetman, 2008). La frecuencia de estas reacciones no se conoce, pero probablemente sea rara ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$) o muy rara ($< 1/10,000$).

Sistema del cuerpo	Efecto no deseado
Trastornos del sistema inmune	Reacciones alérgicas (por ejemplo, sarpullido, urticaria, dermatitis alérgica).
Trastornos oculares	Midriasis, glaucoma agudo de ángulo cerrado, más probable en pacientes con glaucoma de ángulo cerrado (vea las Advertencias y precauciones)
Trastornos cardíacos	Taquicardia, palpitaciones
Trastornos renales y urinarios	Disuria, retención urinaria. Es más probable que ocurra en pacientes con obstrucción en el tracto de salida de la vejiga como la hipertrofia prostática.

Dextrometorfano

En ensayos clínicos se han observado los siguientes eventos adversos que probablemente representen reacciones adversas poco comunes al dextrometorfano

Acta No. 16 de 2014

Página 105 de 377

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

(por ejemplo, ocurrencia en $\geq 1/1000$ a $< 1/100$ pacientes) Se mencionan a continuación las reacciones adversas por la grupo de órganos y sistemas según el MedDRA

Sistema del cuerpo	Efecto no deseado
Trastornos del sistema nervioso	Somnolencia, mareo
Trastornos gastrointestinales	Trastorno gastrointestinal, náuseas, vómito, incomodidad abdominal

A continuación se mencionan las reacciones adversas identificadas durante el uso de dextrometorfano luego de su comercialización. La frecuencia de estas reacciones no se conoce, pero probablemente sea muy rara (ocurrencia en $< 1/10000$ pacientes).

Sistema del cuerpo	Efecto no deseado
Trastornos del sistema inmune	Reacciones alérgicas (por ejemplo, sarpullido, urticaria, angioedema)
Trastornos del sistema nervioso	Se ha reportado el síndrome de la serotonina (con cambios en el estado mental, inquietud, mioclonías, hiperreflexia, diaforesis, escalofríos, temblor e hipertensión) cuando se ha tomado dextrometorfano simultáneamente con IMAO o medicamentos serotoninérgicos como los ISRS (vea las Contraindicaciones, advertencia e interacciones).

Clorfeniramina

Las reacciones adversas que se han observado en los estudios clínicos históricos y que son considerados comunes o muy comunes se mencionan a continuación por grupo de órganos y sistemas según el MedDRA La frecuencia de otras reacciones adversas identificadas durante el uso posterior a la comercialización no se conoce.

Sistema del cuerpo	Efecto no deseado	Frecuencia
Trastornos del sistema inmune	Reacciones alérgicas, angioedema, reacciones anafilácticas	Desconocido
Trastornos metabólicos y de nutrición:	Anorexia	Desconocido
Trastornos psiquiátricos	Confusión*, excitación*, irritabilidad*, pesadillas*	Desconocido
Trastornos del sistema nervioso	Sedación, somnolencia	Muy comunes

	Alteración en la atención, coordinación anormal, mareo, dolor de cabeza	Común
Trastornos oculares	Visión borrosa	Común
Trastornos vasculares	Hipotensión	Desconocido
Trastornos respiratorios torácicos y mediastínicos	Engrosamiento de las secreciones bronquiales.	Desconocido
Trastornos gastrointestinales	Náuseas, boca seca	Común
	Vómito, dolor abdominal, diarrea, dispepsia	Desconocido
Desórdenes de la piel y tejidos subcutáneos	Dermatitis exfoliativa, sarpullido, urticaria, fotosensibilidad	Desconocido
Trastornos músculo-esqueléticos y del tejido conectivo	Espasmos musculares, debilidad muscular	Desconocido
Trastornos renales y urinarios	Retención urinaria	Desconocido
Trastornos generales y reacciones en el sitio de administración	Fatiga	Común
	Opresión en el pecho	Desconocido

* Los niños y adultos mayores son más susceptibles a los efectos neurológicos anticolinérgicos y excitación paradójica (por ejemplo, aumento de la energía, inquietud, nerviosismo)

Condición de venta: Venta Libre

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

- Aprobación de evaluación farmacológica.
- Aprobación de la información para prescribir versión 01 (Abril de 2014)
- Aprobación de la información para incluir en textos y/o etiquetas – información adicional para el consumidor versión 01 (Abril de 2014)

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado que el interesado debe ajustar el esquema posológico a lo conceptualizado mediante Acta No. 03 de 2014, numeral 3.6.1., en lo relacionado con

Acta No. 16 de 2014

Página 107 de 377

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

la dosis máxima de acetaminofén por cuanto no se deben administrar más de 3 gramos por día ni sobrepasar los 500 mg por toma.

Así mismo, la Sala considera que el interesado debe retirar los usos de las indicaciones por cuanto las únicas aprobadas deben ser: Tratamiento sintomático del resfriado común

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe incluir en las Contraindicaciones: Insuficiencia hepática

Por último, la Sala considera que el interesado debe ajustar la Información para prescribir y la información para incluir en los textos a lo conceptualizado.

3.1.4.7. ZERODOL - P

Expediente : 20069437
Radicado : 14058132
Fecha : 18/06/2014
Interesado : IPCA Laboratories Limited Sucursal Colombia
Fabricante : IPCA Laboratories Limited

Composición: Cada tableta recubierta contiene 100 mg de aceclofenaco + 500 mg de paracetamol.

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: Artritis reumatoidea, osteoartritis, espondiolitis anquilosante, espondiolitis cervical, síndrome del disco cervical, ciática, condiciones reumáticas no articulares, inflamaciones y traumas post-operatorios, dolor e inflamación de origen ginecológico, dolor e inflamación de origen odontológico y dolor y fiebre asociada a inflamación.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al aceclofenaco, paracetamol u otros AINE's, antecedentes de alergia o reacciones anafilácticas a aspirina o AINE's, úlcera péptica, hemorragia gastrointestinal, insuficiencia renal, enfermedad anémica, cardíaca, pulmonar, renal o hepática.

Precauciones:

- El aceclofenaco debe administrarse con precaución en pacientes ancianos con insuficiencia renal, hepática o cardiovascular y en aquellos que reciben otros

Acta No. 16 de 2014

Página 108 de 377

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

medicamentos. Se debe utilizar la dosis efectiva más baja y la función renal debe ser monitoreada regularmente.

- Se debe tener precaución en pacientes con antecedentes de trastornos de la coagulación y con antecedentes de disfunción hepática. La función renal y hepática y los recuentos de sangre deben vigilarse durante el tratamiento a largo plazo. Debe retirarse el aceclofenaco cuando persistan niveles elevados de enzimas hepáticas.
- El aceclofenaco puede desencadenar ataques en pacientes con porfiria hepática y puede ocurrir inhibición reversible de la agregación plaquetaria con el fármaco.
- Abstenerse de conducir o manejar maquinaria si existe sensación de mareo o somnolencia mientras toma aceclofenaco. No lleve a cabo alguna de estas acciones hasta que los efectos desaparezcan.
- Los riesgos de sobredosis son mayores en aquellos con enfermedad hepática (no cirróticos) alcohólica.
- Se recomienda cuidado en la administración de paracetamol en pacientes con insuficiencia hepática o renal severa grave.
- El Paracetamol se debe utilizar con precaución en pacientes con anemia preexistente, ya que la cianosis puede no ser evidente a pesar de las concentraciones en sangre peligrosamente altos de metahemoglobina.
- Aunque se puede producir dependencia psicológica de paracetamol, no parecen desarrollar tolerancia ni dependencia física, incluso con el uso prolongado.
- Dolor severo o recurrente, fiebre alta o continua puede indicar una enfermedad grave. Si el dolor persiste por más de 5 días o si el enrojecimiento o hinchazón, el médico debe ser consultado.

Advertencias: Pacientes con síntomas indicativos de trastornos gastrointestinales como sangrado gastrointestinal o perforación ulcerosa, hematemesis y melena deben tener estrecha vigilancia médica. En general, los ancianos tienen consecuencias más graves. Estos trastornos pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento, con o sin síntomas de aviso o antecedentes. En casos raros, donde se presente sangrado gastrointestinal o ulceración en pacientes que reciben aceclofenaco, este debe ser retirado.

- También debe hacerse estrecha vigilancia médica en pacientes que sufren de deterioro severo de la función hepática.
- Al igual que con otros AINE's también puede ocurrir reacciones alérgicas, incluyendo reacciones anafilácticas / anafilactoides, sin exposición anterior a la droga.
- Puesto que el consumo crónico y excesivo de alcohol puede aumentar el riesgo de hepatotoxicidad inducida por paracetamol, alcohólicos crónicos deben tener cuidado para evitar el uso regular o excesivo de paracetamol o alternativamente evitar la ingestión crónica de alcohol. Los médicos deben ser consultados por los pacientes que generalmente consumen 3 o más bebidas alcohólicas por día

Efectos Adversos:

Aceclofenaco

El Aceclofenaco es bien tolerado, la mayoría de los eventos adversos son menores y reversible y afectan principalmente el sistema gastrointestinal.

La incidencia de eventos adversos gastrointestinales en ensayos clínicos individuales con aceclofenaco, fue similar a la de otros AINE's con los que se comparó, las tasas de retiro del medicamento debido a estos eventos fue significativamente menor con aceclofenaco que con ketoprofeno y tenoxicam. Los costos incurridos como resultado de la gestión de eventos adversos son menores con aceclofenaco que con una gama de AINE's comparados. Aunque los análisis estadísticos no fueron siempre disponibles, hemorragia fecal y estudios endoscópicos en humanos han indicado en general menos sangrado gastrointestinal y menos daños en la mucosa gastrointestinal con aceclofenaco que con el naproxeno o diclofenaco.

Se informó de los siguientes eventos adversos (descritos como más frecuente ≥ 5 %, ocasionales < 5 % o casos raros $< 0,1$ %) durante todos los ensayos clínicos:

Trastornos gastrointestinales: Frecuentes: Dispepsia, dolor abdominal; ocasional: náuseas, diarrea, flatulencia, gastritis, estreñimiento, vómitos, estomatitis ulcerativa.

Casos raros: pancreatitis, melena, estomatitis

Sistema nervioso central y periférico: Ocasionalmente: Mareos, vértigo. Casos raros: parestesia, temblor

Psiquiátrico: Casos raros: Depresión, sueños anormales, somnolencia, insomnio.

Piel: Ocasionales: prurito, rash, dermatitis. Casos raros: eczema

Hígado y sistema biliar: Ocasionales: Elevación de enzimas hepáticas

Metabólico: Ocasionales: aumento del BUN, aumento de creatinina en sangre.

Casos raros:

Aumento de fosfatasa alcalina, Hiperpotasemia

Cardiovascular: Casos raros: Edema (dependiente), palpitaciones, calambres en las piernas, enrojecimiento, púrpura

Respiratorias: Casos raros: Disnea, estridor

Sangre: Casos raros: Anemia, granulocitopenia, trombocitopenia

Cuerpo en general: Casos raros: Dolor de cabeza, fatiga, cara, edema, sofocos, reacciones alérgicas, aumento de peso

Otros: Casos raros: trastornos visuales, alteración del gusto

Paracetamol:

El paracetamol es relativamente no tóxico en dosis terapéuticas. Las reacciones adversas notificadas con paracetamol incluyen:

Dermatológicos: Rash maculopapular pruriginosa, erupciones cutáneas, reacciones cutáneas eritematosas y urticaria.

Hipersensibilidad: Edema laríngeo, angioedema y reacciones anafilácticas

Hematológicas: Se ha informado en pacientes tratados con paracetamol casos de trombocitopenia, anemia, leucopenia, pancitopenia, neutropenia púrpura trombocitopénica y agranulocitosis. Normalmente no produce.

Metahemoglobinemia o hemólisis, incluso después de una sobredosis o en pacientes con deficiencia de deshidrogenasa dextrosa - 6 -fosfato. Sin embargo ha habido informes aislados de estas complicaciones.

Renal: Cólico renal, insuficiencia renal (disminución repentina del volumen de orina), piuria estéril (orina turbia). La nefrotoxicidad después de dosis terapéuticas de paracetamol es poco común, después de la administración prolongada ha sido reportado necrosis papilar.

Respiratorio: Muy raramente el broncoespasmo en pacientes que son sensibles a la aspirina puede ser agravado con el paracetamol y otros fármacos anti - inflamatorios no esteroideos.

Hígado: Hepatotoxicidad e ictericia. La hepatotoxicidad puede ser consecuencia de la ingestión de una sola dosis tóxica o múltiples dosis excesivas de paracetamol.

Varios: Coma hipoglucémico

Dosificación y Grupo Etario: 1 tableta cada doce horas en el paciente adulto

Vía de administración: Oral

Interacciones: Interacción con otros medicamentos

- La interacción con otros medicamentos asociados con aceclofenaco son similares a los observados con otros AINE's.

El Aceclofenaco puede aumentar las concentraciones plasmáticas de litio y digoxina, aumentar la actividad de los anticoagulantes, inhibir la actividad de los diuréticos, aumentar la nefrotoxicidad de ciclosporina y precipitar convulsiones cuando se coadministra con antibióticos de quinolona.

- Cuando se emplea la administración concomitante con diuréticos ahorradores de potasio, el potasio sérico debe ser vigilado.
- Puede aparecer hipo o hiperglucemia con la administración concomitante de aceclofenaco y fármacos antidiabéticos, aunque esto es raro. La coadministración de aceclofenaco con otros AINE's o corticosteroides, puede aumentar la frecuencia de eventos adversos.
- Se debe tener precaución si se administran AINE's y metotrexato dentro de 2-4 horas el uno del otro, ya que los AINE's pueden aumentar los niveles plasmáticos de metotrexato, resultando aumento de la toxicidad.
- Dado que la administración concomitante de paracetamol (especialmente cuando se administra en dosis altas o durante períodos prolongados) con anticoagulantes orales puede potenciar los sus efectos, se ha sugerido adicionalmente el monitoreo de los valores del tiempo de protrombina (PT)/*international normalized ratio* (INR) para pacientes que han recibido anticoagulantes orales después del inicio o durante una terapia con grandes dosis de paracetamol.
- Dado que el consumo crónico y excesivo de alcohol puede aumentar el riesgo de hepatotoxicidad inducida por paracetamol, alcohólicos crónicos deben ser advertidos de evitar el uso regular o excesivo de paracetamol o de forma alternativa para evitar la ingestión crónica de alcohol.

- Los anticonvulsivos (incluyendo fenitoína, barbitúricos, carbamazepina), isoniazida, rifampicina y sulfonpirazona que inducen enzimas microsomales hepáticas pueden aumentar la toxicidad hepática inducida por paracetamol.
- El Propranolol puede inhibir los sistemas enzimáticos responsables de la glucuronidación y la oxidación de paracetamol. Por lo tanto, se pueden aumentar los efectos farmacológicos de paracetamol.
- En la administración de carbón activado o colestiramina, se reduce la absorción de paracetamol.
- Con anticonceptivos orales hay un aumento en la glucuronidación resultante por el incremento de la eliminación de plasma y una disminución de la vida media de paracetamol.
- El probenecid puede aumentar ligeramente la eficacia terapéutica del paracetamol.

La absorción del paracetamol puede ser aumentada por la metoclopramida o domperidona.

- Cuando se administra concomitantemente con lamotrigina, las concentraciones séricas de lamotrigina pueden reducirse, produciendo una disminución en los efectos terapéuticos.
- El efecto diurético puede disminuir porque el paracetamol puede reducir la excreción renal de prostaglandinas y disminuir la actividad de la renina plasmática.
- Los efectos farmacológicos de la zidovudina se pueden disminuir debido al aumento de la eliminación no hepática o renal de la zidovudina

Condición de venta: Venta con fórmula médica

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al concepto emitido en el Acta No. 05 de 2014, numeral 3.1.4.1, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica.
- Nueva asociación.
- Inclusión en normas farmacológicas.

Acta No. 16 de 2014

Página 113 de 377

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presento respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 05 de 2014, numeral 3.1.4.1., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, únicamente con la siguiente información:

Composición: Cada tableta recubierta contiene 100 mg de aceclofenaco + 500 mg de paracetamol.

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: Artritis reumatoidea, osteoartritis, espondilitis anquilosante, espondilitis cervical, síndrome del disco cervical, ciática, condiciones reumáticas no articulares, inflamaciones y traumas post-operatorios, dolor e inflamación de origen ginecológico, dolor e inflamación de origen odontológico y dolor y fiebre asociada a inflamación.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al aceclofenaco, paracetamol u otros AINE's, antecedentes de alergia o reacciones anafilácticas a aspirina o AINE's, úlcera péptica, hemorragia gastrointestinal, antecedente de enfermedad ácido péptica, insuficiencia renal, enfermedad anémica, cardíaca, pulmonar, renal o hepática, broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico.

Precauciones:

- El aceclofenaco debe administrarse con precaución en pacientes ancianos con insuficiencia renal, hepática o cardiovascular y en aquellos que reciben otros medicamentos. Se debe utilizar la dosis efectiva más baja y la función renal debe ser monitoreada regularmente.
- Se debe tener precaución en pacientes con antecedentes de trastornos de la coagulación y con antecedentes de disfunción hepática. La función renal y hepática y los recuentos de sangre deben vigilarse durante el tratamiento a largo plazo. Debe retirarse el aceclofenaco cuando persistan niveles elevados de enzimas hepáticas.
- El aceclofenaco puede desencadenar ataques en pacientes con porfiria hepática y puede ocurrir inhibición reversible de la agregación plaquetaria con el fármaco.

- Abstenerse de conducir o manejar maquinaria si existe sensación de mareo o somnolencia mientras toma aceclofenaco. No lleve a cabo alguna de estas acciones hasta que los efectos desaparezcan.
- Los riesgos de sobredosis son mayores en aquellos con enfermedad hepática (no cirróticos) alcohólica.
- Se recomienda cuidado en la administración de paracetamol en pacientes con insuficiencia hepática o renal severa grave.
- El Paracetamol se debe utilizar con precaución en pacientes con anemia preexistente, ya que la cianosis puede no ser evidente a pesar de las concentraciones en sangre peligrosamente altos de metahemoglobina.
- Aunque se puede producir dependencia psicológica de paracetamol, no parecen desarrollar tolerancia ni dependencia física, incluso con el uso prolongado.
- Dolor severo o recurrente, fiebre alta o continua puede indicar una enfermedad grave. Si el dolor persiste por más de 5 días o si el enrojecimiento o hinchazón, el médico debe ser consultado.

Advertencias:

Tercer trimestre de embarazo y lactancia, insuficiencia renal grave. (Depuración de creatinina <30mL/min), insuficiencia hepática moderada, se recomienda que debe iniciar tratamiento con las dosis más bajas, el uso concomitante con el Acido Acetilsalicílico (ASA) incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones, en el caso del ácido acetilsalicílico (ASA) debe evitarse su uso en niños con enfermedades virales agudas. Riesgos cardiovasculares serios como riesgo de infarto de miocardio.

Pacientes con síntomas indicativos de trastornos gastrointestinales como sangrado gastrointestinal o perforación ulcerosa, hematemesis y melena deben tener estrecha vigilancia médica. En general, los ancianos tienen consecuencias más graves. Estos trastornos pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento, con o sin síntomas de aviso o antecedentes. En casos raros, donde se presente sangrado gastrointestinal o ulceración en pacientes que reciben aceclofenaco, este debe ser retirado.

- También debe hacerse estrecha vigilancia médica en pacientes que sufren de deterioro severo de la función hepática.
- Al igual que con otros AINE's también puede ocurrir reacciones alérgicas, incluyendo reacciones anafilácticas / anafilactoides, sin exposición anterior a la droga.
- Puesto que el consumo crónico y excesivo de alcohol puede aumentar el riesgo de hepatotoxicidad inducida por paracetamol, alcohólicos crónicos deben tener cuidado para evitar el uso regular o excesivo de paracetamol o alternativamente evitar la ingestión crónica de alcohol. Los médicos deben ser consultados por los pacientes que generalmente consumen 3 o más bebidas alcohólicas por día

Efectos Adversos:

Aceclofenaco

El Aceclofenaco es bien tolerado, la mayoría de los eventos adversos son menores y reversible y afectan principalmente el sistema gastrointestinal.

La incidencia de eventos adversos gastrointestinales en ensayos clínicos individuales con aceclofenaco, fue similar a la de otros AINE's con los que se comparó, las tasas de retiro del medicamento debido a estos eventos fue significativamente menor con aceclofenaco que con ketoprofeno y tenoxicam. Los costos incurridos como resultado de la gestión de eventos adversos son menores con aceclofenaco que con una gama de AINE's comparados. Aunque los análisis estadísticos no fueron siempre disponibles, hemorragia fecal y estudios endoscópicos en humanos han indicado en general menos sangrado gastrointestinal y menos daños en la mucosa gastrointestinal con aceclofenaco que con el naproxeno o diclofenaco.

Se informó de los siguientes eventos adversos (descritos como más frecuente ≥ 5 %, ocasionales < 5 % o casos raros $< 0,1$ %) durante todos los ensayos clínicos:

Trastornos gastrointestinales: Frecuentes: Dispepsia, dolor abdominal; ocasional: náuseas, diarrea, flatulencia, gastritis, estreñimiento, vómitos, estomatitis ulcerativa. Casos raros: pancreatitis, melena, estomatitis
Sistema nervioso central y periférico: Ocasionalmente: Mareos, vértigo. Casos raros: parestesia, temblor
Psiquiátrico: Casos raros: Depresión, sueños anormales, somnolencia, insomnio.

Piel: Ocasionales: prurito, rash, dermatitis. Casos raros: eczema
Hígado y sistema biliar: Ocasionales: Elevación de enzimas hepáticas
Metabólico: Ocasionales: aumento del BUN, aumento de creatinina en sangre.

Casos raros:

Aumento de fosfatasa alcalina, Hiperpotasemia
Cardiovascular: Casos raros: Edema (dependiente), palpitaciones, calambres en las piernas, enrojecimiento, púrpura
Respiratorias: Casos raros: Disnea, estridor
Sangre: Casos raros: Anemia, granulocitopenia, trombocitopenia
Cuerpo en general: Casos raros: Dolor de cabeza, fatiga, cara, edema, sofocos, reacciones alérgicas, aumento de peso
Otros: Casos raros: Trastornos visuales, alteración del gusto

Paracetamol:

El paracetamol es relativamente no tóxico en dosis terapéuticas. Las reacciones adversas notificadas con paracetamol incluyen:

Dermatológicos: Rash maculopapular pruriginosa, erupciones cutáneas, reacciones cutáneas eritematosas y urticaria.

Hipersensibilidad: Edema laríngeo, angioedema y reacciones anafilácticas

Hematológicas: Se ha informado en pacientes tratados con paracetamol casos de trombocitopenia, anemia, leucopenia, pancitopenia, neutropenia púrpura trombocitopénica y agranulocitosis. Normalmente no produce.

Metahemoglobinemia o hemólisis, incluso después de una sobredosis o en pacientes con deficiencia de deshidrogenasa dextrosa - 6 -fosfato. Sin embargo ha habido informes aislados de estas complicaciones.

Renal: Cólico renal, insuficiencia renal (disminución repentina del volumen de orina), piuria estéril (orina turbia). La nefrotoxicidad después de dosis terapéuticas de paracetamol es poco común, después de la administración prolongada ha sido reportado necrosis papilar.

Respiratorio: Muy raramente el broncoespasmo en pacientes que son sensibles a la aspirina puede ser agravado con el paracetamol y otros fármacos anti - inflamatorios no esteroideos.

Hígado: Hepatotoxicidad e ictericia. La hepatotoxicidad puede ser consecuencia de la ingestión de una sola dosis tóxica o múltiples dosis excesivas de paracetamol.

Varios: Coma hipoglucémico

Dosificación y Grupo Etario: 1 tableta cada doce horas en el paciente adulto

Vía de administración: Oral

Interacciones: Interacción con otros medicamentos

- La interacción con otros medicamentos asociados con aceclofenaco son similares a los observados con otros AINE's.

El Aceclofenaco puede aumentar las concentraciones plasmáticas de litio y digoxina, aumentar la actividad de los anticoagulantes, inhibir la actividad de los diuréticos, aumentar la nefrotoxicidad de ciclosporina y precipitar convulsiones cuando se coadministra con antibióticos de quinolona.

- Cuando se emplea la administración concomitante con diuréticos ahorradores de potasio, el potasio sérico debe ser vigilado.

- Puede aparecer hipo o hiperglucemia con la administración concomitante de aceclofenaco y fármacos antidiabéticos, aunque esto es raro. La coadministración de aceclofenaco con otros AINE's o corticosteroides, puede aumentar la frecuencia de eventos adversos.

- Se debe tener precaución si se administran AINE's y metotrexato dentro de 2-4 horas el uno del otro, ya que los AINE's pueden aumentar los niveles plasmáticos de metotrexato, resultando aumento de la toxicidad.

- Dado que la administración concomitante de paracetamol (especialmente cuando se administra en dosis altas o durante períodos prolongados) con anticoagulantes orales puede potenciar los sus efectos, se ha sugerido adicionalmente el monitoreo de los valores del tiempo de protrombina (PT)/*international normalized ratio* (INR) para pacientes que han recibido anticoagulantes orales después del inicio o durante una terapia con grandes dosis de paracetamol.

- Dado que el consumo crónico y excesivo de alcohol puede aumentar el riesgo de hepatotoxicidad inducida por paracetamol, alcohólicos crónicos deben ser advertidos de evitar el uso regular o excesivo de paracetamol o de forma alternativa para evitar la ingestión crónica de alcohol.
- Los anticonvulsivos (incluyendo fenitoína, barbitúricos, carbamazepina), isoniazida, rifampicina y sulfonpirazona que inducen enzimas microsomales hepáticas pueden aumentar la toxicidad hepática inducida por paracetamol.
- El Propranolol puede inhibir los sistemas enzimáticos responsables de la glucuronidación y la oxidación de paracetamol. Por lo tanto, se pueden aumentar los efectos farmacológicos de paracetamol.
- En la administración de carbón activado o colestiramina, se reduce la absorción de paracetamol.
- Con anticonceptivos orales hay un aumento en la glucuronidación resultante por el incremento de la eliminación de plasma y una disminución de la vida media de paracetamol.
- El probenecid puede aumentar ligeramente la eficacia terapéutica del paracetamol.

La absorción del paracetamol puede ser aumentada por la metoclopramida o domperidona.

- Cuando se administra concomitantemente con lamotrigina, las concentraciones séricas de lamotrigina pueden reducirse, produciendo una disminución en los efectos terapéuticos.
- El efecto diurético puede disminuir porque el paracetamol puede reducir la excreción renal de prostaglandinas y disminuir la actividad de la renina plasmática.
- Los efectos farmacológicos de la zidovudina se pueden disminuir debido al aumento de la eliminación no hepática o renal de la zidovudina

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

3.1.4.8. ACETAMINOFÉN, FENILEFRINA Y DEXTROMETORFANO

Expediente : 20078272
Radicado : 2014070260
Fecha : 11/06/2014
Interesado : GlaxoSmithKline Argentina
Fabricante : GlaxoSmithKline Colombia S.A.

Composición: Cada Cápsula Blanda de Gelatina contiene 325mg de Acetaminofen + 5mg de Fenilefrina clorhidrato + 10mg de Hidrobromuro de Dextrometorfano.

Forma farmacéutica: Cápsula Blanda de Gelatina

Indicaciones: Tratamiento sintomático del resfriado

Indicado para: el alivio temporal de los síntomas del resfriado y la gripa como el dolor de cabeza, dolor de garganta, flujo nasal o congestión nasal, tos seca, dolor de cuerpo y fiebre

Contraindicaciones: Este producto está contraindicado en pacientes:

- Con antecedentes de hipersensibilidad al paracetamol, fenilefrina, dextrometorfano o los componentes del producto;
- Que estén tomando o hayan tomado inhibidores de monoamina oxidasa (IMAO) en las últimas dos semanas
- Con o en riesgo de desarrollar falla respiratoria (por ejemplo, aquellas personas con enfermedad pulmonar obstructiva crónica o neumonía, o durante un ataque de asma o una exacerbación de asma)

Precauciones y advertencias: Se debe buscar la opinión de un médico antes de tomar este producto en pacientes con:

- Insuficiencia hepática o renal; una enfermedad del hígado subyacente aumenta el riesgo hepático con el paracetamol.
- Tos crónica o persistente, como ocurre con el asma o el enfisema, o cuando la tos se acompaña de secreciones excesivas;

Acta No. 16 de 2014

Página 120 de 377

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

- Hipertensión;
- Enfermedad cardiovascular;
- Diabetes;
- Hipertiroidismo;
- Glaucoma de ángulo cerrado;
- Feocromocitoma;
- Agrandamiento de la glándula próstata;
- Enfermedad vascular oclusiva (por ejemplo, el fenómeno de Raynaud).
- Úsarlo con precaución en pacientes que toman los siguientes medicamentos:
- Betabloqueadores y otros antihipertensivos
- Antidepresivos tricíclicos
- Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)

No usar en pacientes que toman otros simpaticomiméticos (como descongestionantes, supresores del apetito y psicoestimulantes de tipo anfetamina)

Evitar el uso concomitante de otros medicamentos para la tos y el resfriado.

Evitar el consumo concomitante de alcohol

Consultar el médico si los síntomas persisten por más de 7 días, o están acompañados de fiebre alta, erupciones en la piel o dolor de cabeza persistente.

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños

Dosificación y Grupo Etario:

- Para administración oral
- Duración máxima de uso sin opinión médica: 7 días.
- Si los síntomas persisten, consulte al médico.
- No exceda la dosis declarada.
- Intervalo mínimo de dosificación: 4 horas.
- No debe usarse con otros productos que contengan acetaminofén, descongestionantes o medicinas para la tos y el resfriado.

Adultos (incluidos los adultos mayores) y niños de 12 años o más:

- Dos cápsulas (650 mg, acetaminofén/ 20 mg dextrometorfano / 10 mg fenilefrina) cada 6 horas según sea necesario, tomadas con agua.
- Intervalo mínimo de dosificación: 4 horas
- Dosis diaria máxima: 8 cápsulas (2600 mg acetaminofén / 80 mg dextrometorfano / 40 mg fenilefrina) en 24 horas.

Acta No. 16 de 2014

Página 121 de 377

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Niños menores de 12 años: No debe administrarse a niños menores de 12 años de edad

Vía de administración: Oral

Interacciones: A continuación se mencionan las interacciones potenciales y clínicamente significativas con otros medicamentos. Se debe buscar la opinión de un médico antes de tomar acetaminofén, dextrometorfano, fenilefrina en combinación con los siguientes medicamentos:

Inhibidores de monoaminoxidasa (IMAO)	Pueden ocurrir reacciones severas como hipertensión o síndrome de la serotonina al tomar este producto simultáneamente, o dentro de las dos semanas después de la toma de un IMAO.
Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), antidepresivos tricíclicos o IMAO	El uso concomitante de dextrometorfano con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), antidepresivos tricíclicos o IMAO puede resultar en el síndrome de la serotonina con cambios en el estado mental, hipertensión, inquietud, mioclonías, hiperreflexia, diaforesis, escalofríos y temblor.
Antidepresivos tricíclicos (por ejemplo la amitriptilina)	Pueden aumentar el riesgo de que se presenten efectos secundarios cardiovasculares con la fenilefrina.
Aminas simpaticomiméticas	El uso concomitante de fenilefrina con otras aminas simpaticomiméticas puede aumentar el riesgo de que se presenten efectos secundarios cardiovasculares.
Beta bloqueadores y otros antihipertensivos (como debrisoquina, guanetidina, reserpina, metildopa entre otros)	La fenilefrina puede reducir la eficacia de los medicamentos betabloqueadores y los medicamentos antihipertensivos. El riesgo de hipertensión y de otros efectos secundarios cardiovasculares puede aumentar.
Digoxina y glucósidos cardíacos	El uso concomitante de fenilefrina con digoxina o glucósidos cardíacos puede aumentar el riesgo de tener palpitaciones irregulares o un ataque cardíaco.
Warfarina y otras cumarinas	El efecto anticoagulante de la warfarina y de otras cumarinas puede aumentar con el uso diario regular y prolongado de acetaminofén incrementando el riesgo de hemorragia; las dosis ocasionales no tienen un efecto significativo.
Alcohol	El uso concomitante de dextrometorfano y de alcohol puede aumentar los efectos antidepresivos de ambas sustancias sobre el sistema nervioso central.
Inhibidores del citocromo P450 2D6	Los niveles de dextrometorfano pueden aumentar con el uso concomitante de inhibidores del citocromo P450 2D6 como los antiarrítmicos quinidina y amiodarona, los antidepresivos como

Acta No. 16 de 2014

Página 122 de 377

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

	la fluoxetina y la paroxetina, u otros medicamentos que inhiban el citocromo P450 2D6 como el haloperidol y la tioridazina.
--	---

Efectos Adversos:

- Acetaminofén

Los eventos adversos tomados de los datos de ensayos clínicos históricos son poco frecuentes y de una exposición menor del paciente. Por lo tanto, los eventos reportados en la amplia experiencia de comercialización de una dosis terapéutica/rotulada y que son considerados atribuibles están tabulados a continuación por grupo de órganos y sistemas.

Ya que estas reacciones se reportaron voluntariamente de una población de tamaño incierto, la frecuencia de estas reacciones es desconocida, pero probablemente sea muy rara (ocurrencia en <1/10000 pacientes).

Sistema del cuerpo	Efecto no deseado
Trastornos de los sistemas sanguíneo y linfático	Trombocitopenia
Trastornos del sistema inmune	Anafilaxia Reacciones de hipersensibilidad cutánea como erupciones cutáneas, angioedema y el síndrome de Stevens Johnson entre otros.
Trastornos respiratorios torácicos y mediastínicos	Broncoespasmos en pacientes sensibles a la aspirina y otros AINE
Trastornos hepatobiliares	Disfunción hepática

- Dextrometorfano

En ensayos clínicos se han observado los siguientes eventos adversos que probablemente representen reacciones adversas poco comunes al dextrometorfano (por ejemplo, ocurrencia en $\geq 1/1000$ a $< 1/100$ pacientes). A continuación Se mencionan las reacciones adversas por grupo de órganos y sistemas según MedDRA.

Sistema del cuerpo	Efecto no deseado
Trastornos del sistema nervioso	Somnolencia, mareo
Trastornos gastrointestinales	Trastorno gastrointestinal, náuseas, vómito, incomodidad abdominal

A continuación se mencionan las reacciones adversas identificadas durante el uso de dextrometorfano luego de su comercialización. La frecuencia de estas reacciones no se conoce, pero probablemente sea muy rara (ocurrencia en $< 1/10000$ pacientes).

Sistema del cuerpo	Efecto no deseado
Trastornos del sistema inmune	Reacciones alérgicas (por ejemplo, sarpullido, urticaria, angioedema)
Trastornos del sistema nervioso	Se ha reportado el síndrome de la serotonina (con cambios en el estado mental, inquietud, mioclonías, hiperreflexia, diaforesis, escalofríos, temblor e hipertensión) cuando se ha tomado dextrometorfano simultáneamente con IMAO o medicamentos serotoninérgicos como los ISRS.

- Fenilefrina

Los siguientes eventos adversos se han observado en ensayos clínicos y, por consiguiente, pueden representar los eventos adversos más comunes. A continuación se mencionan los eventos adversos por grupo de órganos y sistemas según el MedDRA:

Sistema del cuerpo	Efecto no deseado
Trastornos psiquiátricos	Nerviosismo
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza, mareo, insomnio
Trastornos cardíacos	Aumento de la presión arterial
Trastornos gastrointestinales	Náuseas, vómito

A continuación se mencionan las reacciones adversas identificadas durante el uso de fenilefrina posterior a su comercialización (Sweetman, 2008). La frecuencia de estas reacciones no se conoce, pero probablemente sea rara ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$) o muy rara ($< 1/10000$).

Sistema del cuerpo	Efecto no deseado
Trastornos del sistema inmune	Reacciones alérgicas (por ejemplo sarpullido, urticaria, dermatitis alérgica)
Trastornos oculares	Midriasis, glaucoma agudo de ángulo cerrado, más probable en pacientes con glaucoma de ángulo cerrado
Trastornos cardíacos	Taquicardia, palpitaciones
Trastornos renales y urinarios	Disuria, retención urinaria. Es más probable que ocurra en pacientes con obstrucción en el tracto de salida de la vejiga

Acta No. 16 de 2014

Página 124 de 377

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

como la hipertrofia prostática.

Condición de venta: Venta Libre

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

- Aprobación de evaluación farmacológica.
- Aprobación para la información para prescribir versión 01 (Abril de 2014)
- Aprobación de la información para incluir en textos y/o etiquetas – información adicional para el consumidor versión 01 (Abril de 2014)
- Inclusión en normas farmacológicas.
- Aprobación de condición de venta sin fórmula médica.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, únicamente con la siguiente información:

Composición: Cada Cápsula Blanda de Gelatina contiene 325mg de Acetaminofén + 5mg de Fenilefrina clorhidrato + 10mg de Hidrobromuro de Dextrometorfano.

Forma farmacéutica: Cápsula Blanda de Gelatina

Indicaciones: Tratamiento sintomático del resfriado común

Contraindicaciones: Este producto está contraindicado en pacientes:

- Con antecedentes de hipersensibilidad al paracetamol, fenilefrina, dextrometorfano o los componentes del producto;
- Que estén tomando o hayan tomado inhibidores de monoamina oxidasa (IMAO) en las últimas dos semanas
- Con o en riesgo de desarrollar falla respiratoria (por ejemplo, aquellas personas con enfermedad pulmonar obstructiva crónica o neumonía, o durante un ataque de asma o una exacerbación de asma)

Precauciones y advertencias: Se debe buscar la opinión de un médico antes de tomar este producto en pacientes con:

- Insuficiencia hepática o renal; una enfermedad del hígado subyacente aumenta el riesgo hepático con el paracetamol.

Acta No. 16 de 2014

Página 125 de 377

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

- Tos crónica o persistente, como ocurre con el asma o el enfisema, o cuando la tos se acompaña de secreciones excesivas;
- Hipertensión;
- Enfermedad cardiovascular;
- Diabetes;
- Hipertiroidismo;
- Glaucoma de ángulo cerrado;
- Feocromocitoma;
- Agrandamiento de la glándula próstata;
- Enfermedad vascular oclusiva (por ejemplo, el fenómeno de Raynaud).
- Úsarlo con precaución en pacientes que toman los siguientes medicamentos:
 - Betabloqueadores y otros antihipertensivos
 - Antidepresivos tricíclicos
 - Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)

No usar en pacientes que toman otros simpaticomiméticos (como descongestionantes, supresores del apetito y psicoestimulantes de tipo anfetamina)

Evitar el uso concomitante de otros medicamentos para la tos y el resfriado.

Evitar el consumo concomitante de alcohol

Consultar el médico si los síntomas persisten por más de 7 días, o están acompañados de fiebre alta, erupciones en la piel o dolor de cabeza persistente.

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños

Dosificación y Grupo Etario:

- Para administración oral
- Duración máxima de uso sin opinión médica: 7 días.
- Si los síntomas persisten, consulte al médico.
- No exceda la dosis declarada.
- Intervalo mínimo de dosificación: 4 horas.
- No debe usarse con otros productos que contengan acetaminofén, descongestionantes o medicinas para la tos y el resfriado.

Adultos (incluidos los adultos mayores) y niños de 12 años o más:

- Dos cápsulas (650 mg, acetaminofen/ 20 mg dextrometorfano / 10 mg fenilefrina) cada 6 horas según sea necesario, tomadas con agua.
- Intervalo mínimo de dosificación: 4 horas
- Dosis diaria máxima: 8 cápsulas (2600 mg acetaminofén / 80 mg dextrometorfano / 40 mg fenilefrina) en 24 horas.

Niños menores de 12 años: No debe administrarse a niños menores de 12 años de edad

Vía de administración: Oral

Interacciones: A continuación se mencionan las interacciones potenciales y clínicamente significativas con otros medicamentos. Se debe buscar la opinión de un médico antes de tomar acetaminofén, dextrometorfano, fenilefrina en combinación con los siguientes medicamentos:

Inhibidores de monoamina oxidasa (IMAO)	Pueden ocurrir reacciones severas como hipertensión o síndrome de la serotonina al tomar este producto simultáneamente, o dentro de las dos semanas después de la toma de un IMAO.
Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), antidepresivos tricíclicos o IMAO	El uso concomitante de dextrometorfano con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), antidepresivos tricíclicos o IMAO puede resultar en el síndrome de la serotonina con cambios en el estado mental, hipertensión, inquietud, mioclonías, hiperreflexia, diaforesis, escalofríos y temblor.
Antidepresivos tricíclicos (por ejemplo la amitriptilina)	Pueden aumentar el riesgo de que se presenten efectos secundarios cardiovasculares con la fenilefrina.
Aminas simpaticomiméticas	El uso concomitante de fenilefrina con otras aminas simpaticomiméticas puede aumentar el riesgo de que se presenten efectos secundarios cardiovasculares.
Beta bloqueadores y otros antihipertensivos (como debrisoquina, guanetidina, reserpina, metildopa entre otros)	La fenilefrina puede reducir la eficacia de los medicamentos betabloqueadores y los medicamentos antihipertensivos. El riesgo de hipertensión y de otros efectos secundarios cardiovasculares puede aumentar.
Digoxina y glucósidos cardíacos	El uso concomitante de fenilefrina con digoxina o glucósidos cardíacos puede aumentar el riesgo de tener palpitaciones irregulares o un ataque cardíaco.
Warfarina y otras cumarinas	El efecto anticoagulante de la warfarina y de otras cumarinas puede aumentar con el uso diario regular y prolongado de acetaminofén incrementando el riesgo de hemorragia; las dosis ocasionales no tienen un efecto significativo.

Alcohol	El uso concomitante de dextrometorfano y de alcohol puede aumentar los efectos antidepresivos de ambas sustancias sobre el sistema nervioso central.
Inhibidores del citocromo P450 2D6	Los niveles de dextrometorfano pueden aumentar con el uso concomitante de inhibidores del citocromo P450 2D6 como los antiarrítmicos quinidina y amiodarona, los antidepresivos como la fluoxetina y la paroxetina, u otros medicamentos que inhiban el citocromo P450 2D6 como el haloperidol y la tioridazina.

Efectos Adversos:

- Acetaminofén

Los eventos adversos tomados de los datos de ensayos clínicos históricos son poco frecuentes y de una exposición menor del paciente. Por lo tanto, los eventos reportados en la amplia experiencia de comercialización de una dosis terapéutica/rotulada y que son considerados atribuibles están tabulados a continuación por grupo de órganos y sistemas.

Ya que estas reacciones se reportaron voluntariamente de una población de tamaño incierto, la frecuencia de estas reacciones es desconocida, pero probablemente sea muy rara (ocurrencia en $<1/10000$ pacientes).

Sistema del cuerpo	Efecto no deseado
Trastornos de los sistemas sanguíneo y linfático	Trombocitopenia
Trastornos del sistema inmune	Anafilaxia Reacciones de hipersensibilidad cutánea como erupciones cutáneas, angioedema y el síndrome de Stevens Johnson entre otros.
Trastornos respiratorios torácicos y mediastínicos	Broncoespasmos en pacientes sensibles a la aspirina y otros AINE
Trastornos hepatobiliares	Disfunción hepática

- Dextrometorfano

En ensayos clínicos se han observado los siguientes eventos adversos que probablemente representen reacciones adversas poco comunes al dextrometorfano (por ejemplo, ocurrencia en $\geq 1/1000$ a $<1/100$ pacientes). A

continuación Se mencionan las reacciones adversas por grupo de órganos y sistemas según MedDRA.

Sistema del cuerpo	Efecto no deseado
Trastornos del sistema nervioso	Somnolencia, mareo
Trastornos gastrointestinales	Trastorno gastrointestinal, náuseas, vómito, incomodidad abdominal

A continuación se mencionan las reacciones adversas identificadas durante el uso de dextrometorfano luego de su comercialización. La frecuencia de estas reacciones no se conoce, pero probablemente sea muy rara (ocurrencia en < 1/10000 pacientes).

Sistema del cuerpo	Efecto no deseado
Trastornos del sistema inmune	Reacciones alérgicas (por ejemplo, sarpullido, urticaria, angioedema)
Trastornos del sistema nervioso	Se ha reportado el síndrome de la serotonina (con cambios en el estado mental, inquietud, mioclonías, hiperreflexia, diaforesis, escalofríos, temblor e hipertensión) cuando se ha tomado dextrometorfano simultáneamente con IMAO o medicamentos serotoninérgicos como los ISRS.

- Fenilefrina

Los siguientes eventos adversos se han observado en ensayos clínicos y, por consiguiente, pueden representar los eventos adversos más comunes. A continuación se mencionan los eventos adversos por grupo de órganos y sistemas según el MedDRA:

Sistema del cuerpo	Efecto no deseado
Trastornos psiquiátricos	Nerviosismo
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza, mareo, insomnio
Trastornos cardíacos	Aumento de la presión arterial
Trastornos gastrointestinales	Náuseas, vómito

A continuación se mencionan las reacciones adversas identificadas durante el uso de fenilefrina posterior a su comercialización (Sweetman, 2008). La frecuencia de estas reacciones no se conoce, pero probablemente sea rara ($\geq 1/10000$ a < 1/1000) o muy rara (<1/10000).

Sistema del cuerpo	Efecto no deseado
Trastornos del sistema inmune	Reacciones alérgicas (por ejemplo sarpullido, urticaria, dermatitis alérgica)
Trastornos oculares	Midriasis, glaucoma agudo de ángulo cerrado, más probable en pacientes con glaucoma de ángulo cerrado
Trastornos cardíacos	Taquicardia, palpitaciones
Trastornos renales y urinarios	Disuria, retención urinaria. Es más probable que ocurra en pacientes con obstrucción en el tracto de salida de la vejiga como la hipertrofia prostática.

Condición de venta: Venta Libre

Norma Farmacológica: 16.6.0.0.N10

En cuanto a la Información para prescribir, la Sala considera que el interesado debe incluir en el ítem de Farmacodinamia la información relacionada con todos los principios activos del producto por cuanto solo relaciona la información de acetaminofén.

Por último, la Sala recomienda aprobar la información para incluir en textos y/o etiquetas – información adicional para el consumidor versión 01 (Abril de 2014), para el producto de la referencia.

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

3.1.6.5. DOLEX CONTRA LOS SÍNTOMAS DE LA GRIPA FORTE

Expediente : 20078395
Radicado : 2014071428
Fecha : 13/06/2014
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.

Composición: Cada tableta contiene Acetaminofén 500mg; Clorhidrato de Fenilefrina 5mg; Hidrobromuro de Dextrometorfano 15mg; Clorfeniramina Maleato 2mg

Acta No. 16 de 2014

Página 130 de 377

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Dolex® Contra los Síntomas de la Gripe Forte está indicado para el alivio temporal de los síntomas de la gripe (del resfriado común), tales como: dolor de cabeza, dolor de garganta, flujo y congestión nasal, tos seca, dolor de cuerpo, fiebre y dolor.

Contraindicaciones: Este producto está contraindicado en pacientes:

- Con un historial de hipersensibilidad al acetaminofén, fenilefrina, dextrometorfano, clorfeniramina, antihistamínicos o a cualquier otro componente de la fórmula.
- Con hipertensión severa o enfermedad cardíaca
- Que estén tomando o hayan tomado inhibidores de monoaminoxidasa (IMAO) en las últimas dos semanas
- Que estén consumiendo otros medicamentos simpaticomiméticos (como descongestionantes, supresores del apetito (anorexígenos) y psicoestimulantes del tipo anfetamina
- Con o en riesgo de desarrollar falla respiratoria (por ejemplo, aquellas personas con enfermedad pulmonar obstructiva crónica o neumonía, o durante un ataque de asma o una exacerbación de asma)

Precauciones y advertencias

- Se debe tener precaución en pacientes con insuficiencia renal, y en aquellas personas con insuficiencia hepática.
- Se debe tener precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular, hipertensión, hipertiroidismo, hipertrofia prostática, diabetes, presión intraocular aumentada (incluido el glaucoma), feocromocitoma, epilepsia, enfermedad vascular oclusiva (por ejemplo, el fenómeno de Raynaud), bronquitis, bronquiectasia, asma bronquial y en pacientes con tos crónica, como sucede con el asma y el enfisema, o cuando la tos se acompaña de secreciones excesivas.
- En algunos pacientes las propiedades anticolinérgicas de la clorfeniramina pueden provocar somnolencia, mareo, visión borrosa, deterioro psicomotor, lo cual puede afectar seriamente la capacidad para manejar máquinas.
- Debido al contenido de clorfeniramina y dextrometorfano de este producto, se debe evitar el consumo de alcohol
- El uso simultáneo con medicamentos que causan sedación, tales como los ansiolíticos e hipnóticos, puede causar un aumento de los efectos sedantes, por

Acta No. 16 de 2014

Página 131 de 377

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

lo tanto, se debe buscar la recomendación de un médico antes de tomar este producto de forma simultánea con tales medicamentos

- Los niños y adultos mayores tienen mayor probabilidad de experimentar efectos neurológicos anticolinérgicos y excitación paradójica (por ejemplo, aumento de la energía, inquietud, nerviosismo) debido al contenido de clorfeniramina de este producto.
- Utilice este producto con precaución en pacientes que están tomando beta bloqueadores u otros antihipertensivos, antidepresivos tricíclicos e inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS)
- Consulte a su médico si la tos persiste, o si está acompañada de fiebre alta, erupciones en la piel o dolor de cabeza persistente.
- Si los síntomas persisten, consulte a su médico.
- Manténgase el producto fuera de la vista y el alcance de los niños

Dosificación y Grupo Etario:

Dosis y administración

- Se administra por vía oral.
- No exceder la dosis diaria recomendada o la frecuencia de administración
- No tomar con otros productos que contienen acetaminofén, descongestionantes, antihistamínicos y medicamentos para la tos y el resfrío.
- Mayores de 12 años y adultos (incluyendo adultos mayores):
 - 1-2 Tabletas cada 6 horas.
 - La dosis máxima diaria es de 8 tabletas distribuidas en un periodo de 24 horas.
- No use por más de 7 días sin consultar al médico
- Tiempo mínimo que debe haber entre cada dosis: 4 horas

Niños menores de 12 años: no se recomienda, excepto que así lo recomienda el médico

Vía de Administración: Oral

- Interacciones: El uso regular diario y prolongado de acetaminofén puede potencializar el efecto anticoagulante de la warfarina y otras cumarinas, incrementando el riesgo de sangrado; dosis ocasionales no tienen efectos significativos.
- El uso concomitante de dextrometorfano con inhibidores selectivos de recaptación de serotonina (ISRS), antidepresivos tricíclicos o IMAO, puede resultar en síndrome de la serotonina con cambios en el estado mental,

hipertensión, inquietud, mioclonías, hiperreflexia, diaforesis, escalofríos y temblor.

- Los efectos anticolinérgicos de la clorfeniramina se intensifican por los inhibidores de la monoaminooxidasa.
- El uso de aminas simpaticomiméticas como la fenilefrina e inhibidores de la MAO puede producir crisis hipertensiva
- Los antidepresivos tricíclicos o las aminas simpaticomiméticas, pueden aumentar el riesgo de que haya efectos secundarios cardiovasculares con la fenilefrina.
- La fenilefrina puede reducir la eficacia de los medicamentos betabloqueadores y antihipertensivos, por lo que se puede incrementar el riesgo de hipertensión y efectos secundarios cardiovasculares
- El uso concomitante de fenilefrina con digoxina o glucósidos cardíacos puede aumentar el riesgo de tener palpitaciones irregulares o un ataque cardíaco.
- Los niveles de dextrometorfano en suero pueden aumentarse por el uso concomitante de inhibidores del citocromo P450 2D6, como los antiarrítmicos quinidina y amiodarona, antidepresivos como la fluoxetina y paroxetina, u otros medicamentos que inhiben el citocromo P450 2D6, como el haloperidol y la tioridazina.
- La clorfeniramina puede tener un efecto aditivo si se usa con hipnóticos y ansiolíticos, pudiendo potenciar la somnolencia, similar al que produce el consumo concomitante de alcohol.
- La clorfeniramina inhibe el metabolismo de la fenitoína y puede llevar a toxicidad por fenitoína.

El uso concomitante de dextrometorfano y alcohol puede aumentar los efectos depresivos de ambas sustancias sobre el SNC

Efectos Adversos: Acetaminofén: Muy raras. < 1/10.000: Trombocitopenia, anafilaxia, reacciones de hipersensibilidad cutánea incluyendo exantema en piel, angioedema y síndrome de Stevens Johnson. Broncoespasmo en pacientes sensibles al ácido acetilsalicílico y otros AINE. Disfunción hepática

Fenilefrina: nerviosismo, dolor de cabeza, mareos, insomnio, aumento de la presión arterial, vómito, náuseas, reacciones alérgicas (por ejemplo, erupción cutánea, urticaria, dermatitis alérgica), midriasis, glaucoma de ángulo cerrado, es más probable que ocurra si el paciente tiene un diagnóstico de base de glaucoma de ángulo cerrado, taquicardia, palpitaciones, disuria, retención urinaria. Esto es más probable que ocurran en aquellos con obstrucción del tracto urinario inferior, tales como hipertrofia prostática.

Dextrometorfano: somnolencia, mareo, trastorno gastrointestinal, náuseas, vómito, malestar abdominal, reacciones alérgicas (como por ejemplo exantema, urticaria,

angioedema), síndrome de la serotonina (con cambios en el estado mental, inquietud, mioclonías, hiperreflexia, diaforesis, escalofrío, temblor e hipertensión). Estos han sido reportados por el uso simultáneo del dextrometorfano con IMAO o medicamentos serotoninérgicos como los ISRS

Clorfeniramina: Desconocido: reacciones alérgicas, angioedema, reacciones anafilácticas, anorexia, confusión*, excitación*, irritabilidad * pesadillas*, hipotensión, espesamiento de las secreciones bronquiales, vómito, dolor abdominal, diarrea, dispepsia, dermatitis exfoliativa, exantema, urticaria, fotosensibilidad, espasmos musculares, debilidad muscular, retención urinaria, opresión en el pecho

Muy frecuentes: Sedación, somnolencia

Frecuentes: Alteración de la atención, coordinación anormal, mareo, dolor de cabeza, visión borrosa, náuseas, sequedad de boca, fatiga.

* Los niños y los ancianos son más susceptibles a los efectos anticolinérgicos neurológicos y excitación paradójica (por ejemplo, aumento de la energía, inquietud, nerviosismo)

Condición de Venta: Venta Libre

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

- Aprobación de nueva concentración
- Modificación de indicaciones
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Aprobación de dosificación y grupo etario
- Aprobación de información para prescribir versión 01(Mayo de 2014) GDS V1.0
- Aprobar información para incluir en los textos y/o etiquetas – información adicional para el consumidor versión 01 (Mayo de 2014) GDS V1.0
- Inclusión en normas farmacológicas
- Aprobación de condición de venta: Venta sin fórmula médica.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado que el interesado debe ajustar el esquema posológico a lo conceptualizado mediante Acta No. 03 de 2014, numeral 3.6.1., en lo relacionado con la dosis máxima de acetaminofén por cuanto no se deben administrar más de 3 gramos por día ni sobrepasar los 500 mg por toma.

Acta No. 16 de 2014

Página 134 de 377

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

3.1.5 NUEVA FORMA FARMACÉUTICA

3.1.5.1. SILDENAFIL 0,8 mg/mL

Expediente : 20078789
Radicado : 2014075185
Fecha : 2014/06/20
Interesado : HB Human Biocience s.A.S.
Fabricante : Arbofarma S.A.S.

Composición: Cada mL contiene sildenafil citrato 0.914 mg equivalente a 0.8 mg de sildenafil base.

Forma farmacéutica: Solucion inyectable

Indicaciones:

- Tratamiento crónico de la hipertensión arterial pulmonar:

Está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con hipertensión arterial pulmonar a los que se ha prescrito sildenafil oral y que temporalmente no pueden recibir la terapia oral, pero que se encuentran clínica y hemodinámicamente estables.

Sildenafil 20 mg (oral) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con hipertensión arterial pulmonar tipificada como grado funcional II y III de la OMS, para mejorar la capacidad de ejercicio. Se ha demostrado eficacia en hipertensión pulmonar primaria e hipertensión pulmonar asociada con enfermedades del tejido conjuntivo.

- Esta indicado en tratamiento de la hipertensión pulmonar en niños asociado con enfermedad cardiaca congénita.

- Tratamiento de la disfunción erectil

Contraindicaciones: Está contraindicado en:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes
- Administración concomitante con dadores de óxido nítrico (como el nitrilo de amilo) o nitratos en cualquier forma debido a los efectos hipotensores de los nitratos con predisposición o antecedentes de retinopatía pigmentosa e

Acta No. 16 de 2014

Página 135 de 377

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

insuficiencia hepática grave. Combinación con los inhibidores más potentes del CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol, itraconazol, ritonavir).

- Pacientes que han perdido la visión en un ojo debido neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NOIA-NA), independientemente de si este episodio se asoció o no con la exposición previa a un inhibidor de la PDE5.
- No se ha estudiado la seguridad de sildenafil en los siguientes subgrupos de pacientes y por tanto su uso está contraindicado:

Insuficiencia hepática grave, Antecedentes de ictus o infarto de miocardio reciente, Hipotensión grave (presión sanguínea <90/50 mmHg) al inicio

Precauciones: No se dispone de datos clínicos de la administración de sildenafil IV en pacientes que están clínica o hemodinámicamente inestables. Por tanto no se recomienda su uso en estos pacientes.

No se ha establecido la eficacia de sildenafil en pacientes con hipertensión arterial pulmonar grave (clase funcional IV).

No se ha establecido el balance beneficio-riesgo de sildenafil en pacientes con hipertensión arterial pulmonar tipificada como clase funcional I de la OMS.

Se han realizado estudios con sildenafil en hipertensión arterial pulmonar primaria (idiopática), asociada a enfermedades del tejido conectivo o asociada a cardiopatías congénitas como formas de HAP.

No se recomienda el uso de sildenafil en otras formas de HAP.

No deben utilizarse dosis superiores a las recomendadas en pacientes pediátricos con HAP.

Retinitis pigmentaria:

La seguridad de sildenafil no ha sido estudiada en pacientes con conocidos trastornos hereditarios degenerativos de la retina tales como retinitis pigmentaria (una minoría de estos pacientes tienen trastornos genéticos de las fosfodiesterasas de la retina) y por tanto no se recomienda su uso.

Acción vasodilatadora:

Al prescribir sildenafil, el médico debe considerar cuidadosamente si los pacientes con ciertas patologías subyacentes pueden verse afectados de forma adversa por los efectos vasodilatadores de carácter leve a moderado producidos por sildenafil, por ejemplo pacientes con hipotensión, con depleción de volumen, obstrucción grave del flujo ventricular izquierdo o alteración del control autónomo

Factores de riesgo cardiovascular:

En el seguimiento post-comercialización de sildenafil para el tratamiento de la disfunción eréctil masculina, se ha notificado la asociación temporal del uso del sildenafil con acontecimientos cardiovasculares graves, incluyendo infarto de miocardio, angina inestable, muerte cardíaca súbita, arritmia ventricular, hemorragia cerebrovascular, ataque isquémico transitorio, hipertensión e hipotensión. La mayoría de estos pacientes, aunque no todos, padecían factores de riesgo cardiovascular anteriores. Se ha informado que muchos acontecimientos tuvieron lugar durante o poco tiempo después de la relación sexual y unos pocos sucedieron poco después del uso de sildenafil sin actividad sexual. No es posible determinar si estos acontecimientos están directamente relacionados con estos factores o con otros factores.

Priapismo:

Sildenafil debe utilizarse con precaución en pacientes con deformaciones anatómicas del pene (tales como angulación, fibrosis carvernosa o enfermedad de Peyronie), o en pacientes con enfermedades que les pueden predisponer a sufrir priapismo (tales como anemia falciforme, mieloma múltiple o leucemia).

Crisis vaso-oclusivas en pacientes con anemia de células falciformes:

Sildenafil no se debe utilizar en pacientes con hipertensión arterial pulmonar secundaria a anemia de células falciformes.

Acontecimientos visuales:

Se han comunicado defectos visuales y casos de neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NOIA-NA) en asociación con la toma de sildenafil y de otros inhibidores de la PDE5. Debe advertirse a los pacientes que en el caso de un defecto visual repentino, dejen de tomar sildenafil y consultar inmediatamente con un médico.

Alfa-bloqueantes:

Se recomienda precaución cuando se administra sildenafil a pacientes que reciben un alfa-bloqueante dado que la administración concomitante puede producir hipotensión sintomática en pacientes sensibles.

Antes de iniciar el tratamiento con sildenafil, los pacientes deben encontrarse hemodinámicamente estables con la terapia con alfa-bloqueantes, a fin de minimizar el potencial para desarrollar hipotensión postural. Los médicos deben indicar a los pacientes qué hacer en caso de que experimenten síntomas de hipotensión postural.

Trastornos hemorrágicos:

Estudios con plaquetas humanas indican que sildenafil potencia el efecto antiagregante del nitroprusiato sódico in vitro. No existen datos de seguridad sobre la administración de sildenafil a pacientes con trastornos hemorrágicos o con úlcera péptica activa. Por lo tanto, sildenafil se debe administrar a estos pacientes sólo tras una evaluación cuidadosa del beneficio-riesgo.

Antagonistas de la vitamina K:

En pacientes con hipertensión arterial pulmonar, puede existir un mayor riesgo de hemorragia cuando se inicia el tratamiento con sildenafil en pacientes que ya están tomando un antagonista de la vitamina K, especialmente en pacientes con hipertensión arterial pulmonar secundaria a enfermedad del tejido conjuntivo.

Enfermedad veno-oclusiva:

No se dispone de información con sildenafil en pacientes con hipertensión arterial pulmonar asociada con enfermedad pulmonar veno-oclusiva. No obstante, se han comunicado casos de edema pulmonar con amenaza de muerte cuando se han utilizado vasodilatadores (principalmente prostaciclina) en estos pacientes. En consecuencia, si se produjeran signos de edema pulmonar cuando se administra sildenafil a pacientes con hipertensión pulmonar, debe considerarse la posibilidad de una enfermedad veno-oclusiva asociada.

Advertencias: Su uso requiere evaluación, diagnóstico, prescripción y supervisión médica.

Reacciones adversas: Las reacciones adversas resultantes del uso de Sildenafil IV son similares a los asociados al uso de Sildenafil oral. Dado que el modelo farmacocinético predice que 20 mg de la formulación oral y 10 mg de la formulación intravenosa

proporcionarán una exposición plasmática similar, la información de seguridad para Sildenafil IV está apoyada por la de Sildenafil oral

Infecciones

Frecuentes: Celulitis, gripe, bronquitis, sinusitis, rinitis, gastroenteritis

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Frecuentes: Anemia

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Frecuentes: Retención de líquidos

Trastornos psiquiátricos

Frecuentes: insomnio, ansiedad

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: Cefalea

Frecuentes: Migraña, temblor, parestesia, sensación de ardor, hipoestesia

Trastornos oculares

Frecuentes: Hemorragia retiniana, alteración visual, visión borrosa, fotofobia, cromatopsia, cianopsia, irritación ocular, hiperemia ocular

Poco frecuentes: Reducción de la agudeza visual, diplopía, sensación anormal en el ojo

Trastornos del oído y del laberinto

Frecuentes: Vértigo

Frecuencia no conocida: Sordera súbita

Trastornos vasculares

Muy frecuentes: Rubefacción

Frecuencia no conocida: Hipotensión

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuentes: Epistaxis, tos, congestión nasal

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: Diarrea, dispepsia

Frecuentes: Gastritis, enfermedad por reflujo gastroesofágico, hemorroides, distensión abdominal, sequedad de boca

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Frecuentes: Alopecia, eritema, sudores nocturnos
Frecuencia no conocida: Erupción cutánea

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo
Muy frecuentes: Dolor en extremidades
Frecuentes: Mialgia, dolor de espalda

Trastornos renales y urinarios
Poco frecuentes: Hematuria

Trastornos del aparato reproductor y de la mama
Poco frecuentes: Hemorragia del pene, hematospermia, ginecomastia priapismo, erección prolongada
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración
Frecuentes: Pirexia

Interacciones:

- Nitratos:
Está contraindicado el uso concomitante de SILDENAFIL con los nitratos en cualquier forma.
- Inhibidores CYP3A
No se recomienda el uso concomitante de SILDENAFIL con inhibidores potentes del CYP3A.
- Otros medicamentos que reducen la presión arterial:
La administración simultánea de sildenafil a pacientes que recibían tratamiento con alfa-bloqueantes, puede conducir a hipotensión sintomática en pacientes sensibles

Dosificación y Grupo Etario:

- Adultos:

La dosis recomendada es de 10 mg (correspondientes a 12,5 ml) tres veces al día, administrado como una inyección intravenosa en bolo.

- Pacientes en tratamiento con otros medicamentos:

En general, cualquier ajuste de dosis sólo debe administrarse tras una cuidadosa evaluación del balance beneficio-riesgo. En el caso de administración conjunta con inhibidores del CYP3A4, como eritromicina o saquinavir, debe considerarse una reducción de la dosis a 10 mg dos veces al día.

Se recomienda una reducción de la dosis a 10 mg una vez al día en el caso de la administración concomitante con inhibidores del CYP3A4 más potentes como claritromicina, telitromicina y nefazodona. Puede requerirse un ajuste de la dosis de sildenafil cuando se administra conjuntamente con inductores del CYP3A4.

- Poblaciones especiales:

- Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

No se requiere ajuste de la dosis en pacientes de edad avanzada. La eficacia clínica, medida por la prueba de marcha de 6 minutos, puede ser menor en pacientes de edad avanzada.

- Insuficiencia renal

No se requiere ajuste inicial de la dosis en pacientes con insuficiencia renal, incluyendo insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min). Únicamente si la terapia no es bien tolerada, debe considerarse un ajuste de dosis a 10 mg dos veces al día, tras una cuidadosa evaluación riesgo - beneficio.

- Insuficiencia hepática

No se requiere ajuste inicial de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática. Únicamente si la terapia no es bien tolerada, debe considerarse un ajuste de dosis a 10 mg dos veces al día, tras una cuidadosa evaluación riesgo - beneficio. Está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave.

- Población pediátrica

Según criterio médico

Vía de Administración: Intravenosa, como inyección en bolo

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aprobación de la evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica y de la nueva concentración. Adicionalmente el interesado solicita aprobación del inserto e información para prescribir versión 1 de 20 de junio de 2014.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, únicamente con la siguiente información:

Composición: Cada mL contiene sildenafil citrato 0.914 mg equivalente a 0.8 mg de sildenafil base.

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

- Tratamiento crónico de la hipertensión arterial pulmonar:

Está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con hipertensión arterial pulmonar a los que se ha prescrito sildenafil oral y que temporalmente no pueden recibir la terapia oral, pero que se encuentran clínica y hemodinámicamente estables.

Sildenafil 20 mg (oral) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con hipertensión arterial pulmonar tipificada como grado funcional II y III de la OMS, para mejorar la capacidad de ejercicio. Se ha demostrado eficacia en hipertensión pulmonar primaria e hipertensión pulmonar asociada con enfermedades del tejido conjuntivo.

Contraindicaciones: Está contraindicado en:

- **Tratamiento de la hipertensión pulmonar en niños asociado con enfermedad cardíaca congénita.**
- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes
- Administración concomitante con dadores de óxido nítrico (como el nitrilo de amilo) o nitratos en cualquier forma debido a los efectos hipotensores de los nitratos con predisposición o antecedentes de retinopatía pigmentosa e insuficiencia hepática grave. Combinación con los inhibidores más potentes del CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol, itraconazol, ritonavir).
- Pacientes que han perdido la visión en un ojo debido neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NOIA-NA), independientemente de si este episodio se asoció o no con la exposición previa a un inhibidor de la PDE5.
- No se ha estudiado la seguridad de sildenafil en los siguientes subgrupos de pacientes y por tanto su uso está contraindicado:

Insuficiencia hepática grave, Antecedentes de ictus o infarto de miocardio reciente, Hipotensión grave (presión sanguínea <90/50 mmHg) al inicio

Precauciones: No se dispone de datos clínicos de la administración de sildenafil IV en pacientes que están clínica o hemodinámicamente inestables. Por tanto no se recomienda su uso en estos pacientes.

No se ha establecido la eficacia de sildenafil en pacientes con hipertensión arterial pulmonar grave (clase funcional IV).

No se ha establecido el balance beneficio-riesgo de sildenafil en pacientes con hipertensión arterial pulmonar tipificada como clase funcional I de la OMS.

Se han realizado estudios con sildenafil en hipertensión arterial pulmonar primaria (idiopática), asociada a enfermedades del tejido conectivo o asociada a cardiopatías congénitas como formas de HAP.

No se recomienda el uso de sildenafil en otras formas de HAP.

No deben utilizarse dosis superiores a las recomendadas en pacientes pediátricos con HAP.

Retinitis pigmentaria:

La seguridad de sildenafil no ha sido estudiada en pacientes con conocidos trastornos hereditarios degenerativos de la retina tales como retinitis pigmentaria (una minoría de estos pacientes tienen trastornos genéticos de las fosfodiesterasas de la retina) y por tanto no se recomienda su uso.

Acción vasodilatadora:

Al prescribir sildenafil, el médico debe considerar cuidadosamente si los pacientes con ciertas patologías subyacentes pueden verse afectados de forma adversa por los efectos vasodilatadores de carácter leve a moderado producidos por sildenafil, por ejemplo pacientes con hipotensión, con depleción de volumen, obstrucción grave del flujo ventricular izquierdo o alteración del control autónomo

Factores de riesgo cardiovascular:

En el seguimiento post-comercialización de sildenafil para el tratamiento de la disfunción eréctil masculina, se ha notificado la asociación temporal del uso del sildenafil con acontecimientos cardiovasculares graves, incluyendo infarto de miocardio, angina inestable, muerte cardíaca súbita, arritmia ventricular, hemorragia cerebrovascular, ataque isquémico transitorio, hipertensión e hipotensión. La mayoría de estos pacientes, aunque no todos, padecían factores de riesgo cardiovascular anteriores. Se ha informado que muchos acontecimientos tuvieron lugar durante o poco tiempo después de la relación sexual y unos pocos sucedieron poco después del uso de sildenafil sin actividad sexual. No es posible determinar si estos acontecimientos están directamente relacionados con estos factores o con otros factores.

Priapismo:

Sildenafil debe utilizarse con precaución en pacientes con deformaciones anatómicas del pene (tales como angulación, fibrosis carvernosa o enfermedad de Peyronie), o en pacientes con enfermedades que les pueden predisponer a sufrir priapismo (tales como anemia falciforme, mieloma múltiple o leucemia).

Crisis vaso-oclusivas en pacientes con anemia de células falciformes:

Sildenafil no se debe utilizar en pacientes con hipertensión arterial pulmonar secundaria a anemia de células falciformes.

Acontecimientos visuales:

Se han comunicado defectos visuales y casos de neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NOIA-NA) en asociación con la toma de sildenafil y de otros inhibidores de la PDE5. Debe advertirse a los pacientes que en el caso de un defecto visual repentino, dejen de tomar sildenafil y consultar inmediatamente con un médico.

Alfa-bloqueantes:

Se recomienda precaución cuando se administra sildenafil a pacientes que reciben un alfa-bloqueante dado que la administración concomitante puede producir hipotensión sintomática en pacientes sensibles.

Antes de iniciar el tratamiento con sildenafil, los pacientes deben encontrarse hemodinámicamente estables con la terapia con alfa-bloqueantes, a fin de

minimizar el potencial para desarrollar hipotensión postural. Los médicos deben indicar a los pacientes qué hacer en caso de que experimenten síntomas de hipotensión postural.

Trastornos hemorrágicos:

Estudios con plaquetas humanas indican que sildenafil potencia el efecto antiagregante del nitroprusiato sódico in vitro. No existen datos de seguridad sobre la administración de sildenafil a pacientes con trastornos hemorrágicos o con úlcera péptica activa. Por lo tanto, sildenafil se debe administrar a estos pacientes sólo tras una evaluación cuidadosa del beneficio-riesgo.

Antagonistas de la vitamina K:

En pacientes con hipertensión arterial pulmonar, puede existir un mayor riesgo de hemorragia cuando se inicia el tratamiento con sildenafil en pacientes que ya están tomando un antagonista de la vitamina K, especialmente en pacientes con hipertensión arterial pulmonar secundaria a enfermedad del tejido conjuntivo.

Enfermedad veno-oclusiva:

No se dispone de información con sildenafil en pacientes con hipertensión arterial pulmonar asociada con enfermedad pulmonar veno-oclusiva. No obstante, se han comunicado casos de edema pulmonar con amenaza de muerte cuando se han utilizado vasodilatadores (principalmente prostaciclina) en estos pacientes. En consecuencia, si se produjeran signos de edema pulmonar cuando se administra sildenafil a pacientes con hipertensión pulmonar, debe considerarse la posibilidad de una enfermedad veno-oclusiva asociada.

Advertencias: Su uso requiere evaluación, diagnóstico, prescripción y supervisión médica.

Reacciones adversas: Las reacciones adversas resultantes del uso de Sildenafil IV son similares a los asociados al uso de Sildenafil oral. Dado que el modelo farmacocinético predice que 20 mg de la formulación oral y 10 mg de la formulación intravenosa proporcionarán una exposición plasmática similar, la información de seguridad para Sildenafil IV está apoyada por la de Sildenafil oral

Infecciones

Frecuentes: Celulitis, gripe, bronquitis, sinusitis, rinitis, gastroenteritis

Trastornos de la sangre y del sistema linfático
Frecuentes: Anemia

Trastornos del metabolismo y de la nutrición
Frecuentes: Retención de líquidos

Trastornos psiquiátricos
Frecuentes: insomnio, ansiedad

Trastornos del sistema nervioso
Muy frecuentes: Cefalea
Frecuentes: Migraña, temblor, parestesia, sensación de ardor, hipoestesia

Trastornos oculares
Frecuentes: Hemorragia retiniana, alteración visual, visión borrosa, fotofobia, cromatopsia, cianopsia, irritación ocular, hiperemia ocular
Poco frecuentes: Reducción de la agudeza visual, diplopía, sensación anormal en el ojo

Trastornos del oído y del laberinto
Frecuentes: Vértigo
Frecuencia no conocida: Sordera súbita

Trastornos vasculares
Muy frecuentes: Rubefacción
Frecuencia no conocida: Hipotensión

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos
Frecuentes: Epistaxis, tos, congestión nasal

Trastornos gastrointestinales
Muy frecuentes: Diarrea, dispepsia
Frecuentes: Gastritis, enfermedad por reflujo gastroesofágico, hemorroides, distensión abdominal, sequedad de boca

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Frecuentes: Alopecia, eritema, sudores nocturnos
Frecuencia no conocida: Erupción cutánea

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Muy frecuentes: Dolor en extremidades

Frecuentes: Mialgia, dolor de espalda

Trastornos renales y urinarios

Poco frecuentes: Hematuria

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Poco frecuentes: Hemorragia del pene, hematospermia, ginecomastia priapismo, erección prolongada

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes: Pirexia

Interacciones:

- **Nitratos:**
Está contraindicado el uso concomitante de Sildenafil con los nitratos en cualquier forma.
- **Inhibidores CYP3A**
No se recomienda el uso concomitante de Sildenafil con inhibidores potentes del CYP3A.
- **Otros medicamentos que reducen la presión arterial:**
La administración simultánea de sildenafil a pacientes que recibían tratamiento con alfa-bloqueantes, puede conducir a hipotensión sintomática en pacientes sensibles

Dosificación y Grupo Etario:

- **Adultos:**

La dosis recomendada es de 10 mg (correspondientes a 12,5 ml) tres veces al día, administrado como una inyección intravenosa en bolo.

- **Pacientes en tratamiento con otros medicamentos:**

En general, cualquier ajuste de dosis sólo debe administrarse tras una cuidadosa evaluación del balance beneficio-riesgo. En el caso de administración conjunta con inhibidores del CYP3A4, como eritromicina o saquinavir, debe considerarse una reducción de la dosis a 10 mg dos veces al día.

Se recomienda una reducción de la dosis a 10 mg una vez al día en el caso de la administración concomitante con inhibidores del CYP3A4 más potentes como claritromicina, telitromicina y nefazodona. Puede requerirse un ajuste de la dosis de sildenafil cuando se administra conjuntamente con inductores del CYP3A4.

- Poblaciones especiales:

- Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

No se requiere ajuste de la dosis en pacientes de edad avanzada. La eficacia clínica, medida por la prueba de marcha de 6 minutos, puede ser menor en pacientes de edad avanzada.

- Insuficiencia renal

No se requiere ajuste inicial de la dosis en pacientes con insuficiencia renal, incluyendo insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min). Únicamente si la terapia no es bien tolerada, debe considerarse un ajuste de dosis a 10 mg dos veces al día, tras una cuidadosa evaluación riesgo - beneficio.

- Insuficiencia hepática

No se requiere ajuste inicial de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática. Únicamente si la terapia no es bien tolerada, debe considerarse un ajuste de dosis a 10 mg dos veces al día, tras una cuidadosa evaluación riesgo - beneficio. Está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave.

- Población pediátrica

Según criterio médico

Vía de Administración: Intravenosa, como inyección en bolo

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 7.9.0.0.N60

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe ajustar el inserto a la indicación conceptuada y reenviar el documento para su evaluación.

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

3.1.5.2. METFORMINA SOLUCIÓN ORAL

Expediente : 20078851
Radicado : 2014075719
Fecha : 2014/06/24
Interesado : Procaps S.A.
Fabricante : Procaps S.A

Composición: Cada 5 mL de solución oral contienen metformina clorhidrato 500 mg

Forma farmacéutica: Solución oral

Indicaciones:

- Coadyuvante en el manejo de diabetes mellitus tipo 2 que no ha respondido a medidas generales de dieta, ejercicio y sulfonilúreas.
- Coadyuvante en el manejo de diabetes tipo 2 (Insulino dependientes), según criterio del especialista.
- Coadyuvante del síndrome de ovario poliquístico.
- Coadyuvante en el manejo de la diabetes mellitus tipo 2 en pediatría que no responde a medidas generales de dieta, ejercicio y sulfonilurea.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento, alcoholismo crónico o agudo, embarazo, insuficiencia renal, hepática y/o cardiovascular, anorexia, náusea, diarrea. Su uso requiere chequeo periódico de lactato sanguíneo

Precauciones:

- En edad avanzada, donde la aparición de una insuficiencia renal es frecuente y asintomática
- Situaciones en las que pueda producirse un deterioro de la función renal, p. ej., al iniciar una terapia antihipertensiva, diurética o con fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE).
- Administración de contrastes yodados, que pueden producir una falla renal. Debe suspenderse el tratamiento con metformina 48 horas antes o en el momento de la exploración y no reanudarlo hasta pasadas 48 horas, y sólo tras haber evaluado la función renal y comprobar que es normal.
- Cirugía: El tratamiento con metformina debe interrumpirse 48 horas antes de una cirugía programada, y no debe reanudarse hasta pasadas 48 horas.

-Durante ensayos clínicos controlados no se han detectado efectos de metformina en el crecimiento o la pubertad pero no se dispone de información a largo plazo sobre estos efectos específicos.

Advertencias:

- Acidosis láctica: es una complicación metabólica rara pero grave que puede aparecer en caso de acumulación de metformina. Los casos descritos en pacientes tratados con metformina, han aparecido principalmente en pacientes con insuficiencia renal marcada. Su incidencia se reduce si antes de iniciar tratamiento se evalúan factores de riesgo como cetosis, ayuno prolongado, consumo excesivo de alcohol, insuficiencia hepática y/o cualquier estado asociado con la hipoxia.
- Debe determinarse la función renal antes de iniciarse el tratamiento y vigilarse de forma regular.
- Niños y adolescentes: El diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 debe ser confirmado antes de iniciar el tratamiento con metformina.

Reacciones adversas: Las siguientes reacciones adversas pueden ocurrir bajo el tratamiento con Metformina.:

- Gastrointestinal: náuseas, vómito, diarrea, dolor abdominal y pérdida del apetito. Estas reacciones adversas ocurren con mayor frecuencia cuando se inicia el tratamiento y se resuelven espontáneamente en la mayoría de los casos. Para reducirlos, se recomienda que la metformina se tome en dos o tres dosis diarias. Un incremento gradual de la dosis puede mejorar la tolerabilidad gastrointestinal.
- Sistema nervioso: alteraciones del gusto.

Interacciones:

- Alcohol: La intoxicación aguda con alcohol incrementa el riesgo de acidosis láctica.
- Medios de contraste iodados: La administración intravascular de medios de estos puede conducir a insuficiencia renal, con acumulación de metformina y riesgo de acidosis láctica. Ver contraindicaciones

Dosificación y Grupo Etario: De acuerdo a criterio médico. La dosis diaria oscila entre 500 mg a 3 g/día

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aprobación de la evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición: Cada 5 mL de solución oral contienen metformina clorhidrato 500 mg

Forma farmacéutica: Solución oral

Indicaciones:

- Coadyuvante en el manejo de diabetes mellitus tipo 2 que no ha respondido a medidas generales de dieta, ejercicio y sulfonilúreas.
- Coadyuvante en el manejo de diabetes tipo 2 (Insulino dependientes), según criterio del especialista.
- Coadyuvante del síndrome de ovario poliquístico.
- Coadyuvante en el manejo de la diabetes mellitus tipo 2 en pediatría que no responde a medidas generales de dieta, ejercicio y sulfonilurea.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento, alcoholismo crónico o agudo, embarazo, insuficiencia renal, hepática y/o cardiovascular, anorexia, náusea, diarrea.

Su uso requiere chequeo periódico de lactato sanguíneo

Precauciones:

- En edad avanzada, donde la aparición de una insuficiencia renal es frecuente y asintomática
- Situaciones en las que pueda producirse un deterioro de la función renal, p. ej., al iniciar una terapia antihipertensiva, diurética o con fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE).
- Administración de contrastes yodados, que pueden producir una falla renal. Debe suspenderse el tratamiento con metformina 48 horas antes o en el momento de la exploración y no reanudarlo hasta pasadas 48 horas, y sólo tras haber evaluado la función renal y comprobar que es normal.
- Cirugía: El tratamiento con metformina debe interrumpirse 48 horas antes de una cirugía programada, y no debe reanudarse hasta pasadas 48 horas.

-Durante ensayos clínicos controlados no se han detectado efectos de metformina en el crecimiento o la pubertad pero no se dispone de información a largo plazo sobre estos efectos específicos.

Advertencias:

- Acidosis láctica: es una complicación metabólica rara pero grave que puede aparecer en caso de acumulación de metformina. Los casos descritos en pacientes tratados con metformina, han aparecido principalmente en pacientes con insuficiencia renal marcada. Su incidencia se reduce si antes de iniciar tratamiento se evalúan factores de riesgo como cetosis, ayuno prolongado, consumo excesivo de alcohol, insuficiencia hepática y/o cualquier estado asociado con la hipoxia.
- Debe determinarse la función renal antes de iniciarse el tratamiento y vigilarse de forma regular.
- Niños y adolescentes: El diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 debe ser confirmado antes de iniciar el tratamiento con metformina.

Reacciones adversas: Las siguientes reacciones adversas pueden ocurrir bajo el tratamiento con Metformina.:

- Gastrointestinal: náuseas, vómito, diarrea, dolor abdominal y pérdida del apetito. Estas reacciones adversas ocurren con mayor frecuencia cuando se inicia el tratamiento y se resuelven espontáneamente en la mayoría de los casos. Para reducirlos, se recomienda que la metformina se tome en dos o tres dosis diarias. Un incremento gradual de la dosis puede mejorar la tolerabilidad gastrointestinal.
- Sistema nervioso: alteraciones del gusto.

Interacciones:

- Alcohol: La intoxicación aguda con alcohol incrementa el riesgo de acidosis láctica.
- Medios de contraste iodados: La administración intravascular de medios de estos puede conducir a insuficiencia renal, con acumulación de metformina y riesgo de acidosis láctica. Ver contraindicaciones

Dosificación y Grupo Etario: De acuerdo a criterio médico. La dosis diaria oscila entre 500 mg a 3 g/día

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Acta No. 16 de 2014

Página 152 de 377

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Norma Farmacológica: 8.2.3.0.N10

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

3.1.5.3. KALLION® XR 150 mg, 300 mg y 600 mg

Expediente : 20078774
Radicado : 2014075102
Fecha : 2014/06/20
Interesado : Stendhal Colombia S.A.S.
Fabricante : Patheon Inc.

Composición: Cada tabletas de liberación prolongada contiene oxcarbazepina 150 mg, 300 mg y 600 mg

Forma farmacéutica: Tabletas de liberación prolongada

Indicaciones: Kallion® XR está indicado como tratamiento complementario de las crisis epilépticas parciales a partir de los 6 años de edad

Contraindicaciones: Kallion® XR está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a la oxcarbazepina o a cualquiera de sus componentes

Precauciones y Advertencias:

- Hiponatremia
- Reacciones anafilácticas y angioedema
- Reacciones de hipersensibilidad en pacientes con hipersensibilidad a la carbamazepina
- Reacciones dermatológicas graves
- Ideación y comportamiento suicida
- Suspensión de los medicamentos antiepilépticos (MAE)
- Hipersensibilidad multiorgánica,
- Reacciones hematológicas
- Riesgo de crisis epilépticas en pacientes embarazadas

Acta No. 16 de 2014

Página 153 de 377

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

- Uso pediátrico
- Uso geriátrico
- Insuficiencia renal
- Insuficiencia hepática

Reacciones adversas: Mareos, somnolencia, cefalea, trastorno del equilibrio, temblor, nistagmo, ataxia, vómitos, dolor en abdomen superior, dispepsia, gastritis, diplopía, visión borrosa, alteración visual, astenia, fatiga, alteración de la marcha, intolerancia al medicamento, nasofaringitis, sinusitis.

Con la suspensión del tratamiento: mareos, vómito, náuseas, diplopía y somnolencia.

Interacciones:

MAE co-administrado (dosis diaria)	Oxcarbazepina de liberación inmediata (dosis diaria)	Efecto de la oxcarbazepina de liberación inmediata en la concentración del MAE Cambio promedio (IC 90%)	Efecto del MAE en la concentración de MHD Cambio promedio (IC90%)
Carbamazepina (400-2000 mg)	900 mg	<10%	Disminución 40% (disminución 17%, disminución 57%)
Fenobarbital (100-150 mg)	600-1800 mg	Aumento 14% (aumento 2%, aumento 24%)	Disminución 25% (disminución 12%, disminución 51%)
Fenitoína (250-500 mg)	600-1800 mg >1200-2400 mg	Menor del 10% en pacientes pediátricos. Hasta el 40% de aumento en adultos con dosis altas (aumento 12%, aumento 60%)	Disminución 30% (disminución 3%, disminución 48%)
Ácido valproico (400-2800 mg)	600-1800 mg	<10%	Disminución 18% (disminución 13%, disminución 40%)

Anticonceptivos hormonales: La coadministración de oxcarbazepina de liberación inmediata disminuyó las concentraciones plasmáticas de etinilestradiol y levonorgestrel.

Acta No. 16 de 2014

Página 154 de 377

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Por lo tanto, el uso concurrente de Kallion XR con estos y otros anticonceptivos orales o implantes puede disminuir la eficacia de los anticonceptivos. Se recomienda utilizar métodos anticonceptivos no hormonales adicionales.

Dosificación y Grupo Etario:

- Adultos:

Iniciar el tratamiento con una dosis de 300 al día durante una semana; los aumentos de la dosis se puede realizar en intervalos semanales y en incrementos de 300 mg al día hasta alcanzar la dosis diaria recomendada de 1200 a 2400 mg administrada una vez al día.

- Niños de 6 a 17 años de edad como tratamiento complementario:

Iniciar el tratamiento con una dosis diaria de 8 mg/Kg a 10 mg/Kg una vez al día, sin exceder 600 mg al día en la primera semana; los aumentos posteriores pueden realizarse en intervalos semanales con incrementos de 8 mg/Kg a 10 mg/Kg una vez al día sin exceder 600 mg, hasta alcanzar la dosis diaria recomendada en un plazo de 2 a 3 semanas. La dosis diaria depende del peso corporal:

Tabla 6: Dosis diaria deseada en pacientes pediátricos de 6 a 17 años	
Peso	Dosis diaria deseada
20 kg a 29 kg	900 mg al día
29,1 kg a 39 kg	1200 mg al día
Mayor a 39 kg	1800 mg al día

- Insuficiencia renal:

En la insuficiencia renal grave, iniciar el tratamiento con la mitad de la dosis usual (300 mg); los aumentos posteriores pueden realizarse en intervalos semanales en incrementos de 300 mg a 450 mg al día hasta alcanzar la respuesta clínica deseada.

- Pacientes geriátricos:

Comenzar con una dosis menor (300 mg o 450 mg); los aumentos posteriores pueden realizarse en intervalos semanales en incrementos de 300 mg a 450 mg al día hasta alcanzar la respuesta clínica deseada.

- Uso concomitantes de medicamentos antiepilépticos:

Acta No. 16 de 2014

Página 155 de 377

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Considerar iniciar con una dosis de 900 mg una vez al día, debido a que los medicamentos antiepilépticos como la carbamazepina, fenobarbital y la fenitoína, inductores enzimáticos, disminuyen la exposición al metabolito activo de la oxcarbazepina, MHD.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aprobación de la evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica para el producto de la referencia. Adicionalmente el interesado solicita aprobación de la información para prescribir versión 1_usoct12jan14 revisión 16junio2014 e inserto, versión 1_usoct12jan14 revisión 16junio2014.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición: Cada tabletas de liberación prolongada contiene oxcarbazepina 150 mg, 300 mg y 600 mg

Forma farmacéutica: Tabletas de liberación prolongada

Indicaciones: Kallion[®] XR está indicado como tratamiento complementario de las crisis epilépticas parciales a partir de los 6 años de edad

Contraindicaciones: Kallion[®] XR está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a la oxcarbazepina o a cualquiera de sus componentes

Precauciones y Advertencias:

- Hiponatremia
- Reacciones anafilácticas y angioedema
- Reacciones de hipersensibilidad en pacientes con hipersensibilidad a la carbamazepina
- Reacciones dermatológicas graves
- Ideación y comportamiento suicida

Acta No. 16 de 2014

Página 156 de 377

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

- Suspensión de los medicamentos antiepilépticos (MAE)
- Hipersensibilidad multiorgánica,
- Reacciones hematológicas
- Riesgo de crisis epilépticas en pacientes embarazadas
- Uso pediátrico
- Uso geriátrico
- Insuficiencia renal
- Insuficiencia hepática

Reacciones adversas: Mareos, somnolencia, cefalea, trastorno del equilibrio, temblor, nistagmo, ataxia, vómitos, dolor en abdomen superior, dispepsia, gastritis, diplopía, visión borrosa, alteración visual, astenia, fatiga, alteración de la marcha, intolerancia al medicamento, nasofaringitis, sinusitis.

Con la suspensión del tratamiento: mareos, vómito, náuseas, diplopía y somnolencia.

Interacciones:

MAE co-administrado (dosis diaria)	Oxcarbazepina de liberación inmediata (dosis diaria)	Efecto de la oxcarbazepina de liberación inmediata en la concentración del MAE Cambio promedio (IC 90%)	Efecto del MAE en la concentración de MHD Cambio promedio (IC90%)
Carbamazepina (400-2000 mg)	900 mg	<10%	Disminución 40% (disminución 17%, disminución 57%)
Fenobarbital (100-150 mg)	600-1800 mg	Aumento 14% (aumento 2%, aumento 24%)	Disminución 25% (disminución 12%, disminución 51%)
Fenitoína (250-500 mg)	600-1800 mg >1200-2400 mg	Menor del 10% en pacientes pediátricos. Hasta el 40% de aumento en adultos con dosis altas (aumento 12%, aumento 60%)	Disminución 30% (disminución 3%, disminución 48%)

Ácido valproico (400-2800 mg)	600-1800 mg	<10%	Disminución 18% (disminución 13%, disminución 40%)
----------------------------------	-------------	------	--

Anticonceptivos hormonales: La coadministración de oxcarbazepina de liberación inmediata disminuyó las concentraciones plasmáticas de etinilestradiol y levonorgestrel. Por lo tanto, el uso concurrente de Kallion XR con estos y otros anticonceptivos orales o implantes puede disminuir la eficacia de los anticonceptivos. Se recomienda utilizar métodos anticonceptivos no hormonales adicionales.

Dosificación y Grupo Etario:

- Adultos:

Iniciar el tratamiento con una dosis de 300 al día durante una semana; los aumentos de la dosis se puede realizar en intervalos semanales y en incrementos de 300 mg al día hasta alcanzar la dosis diaria recomendada de 1200 a 2400 mg administrada una vez al día.

- Niños de 6 a 17 años de edad como tratamiento complementario:

Iniciar el tratamiento con una dosis diaria de 8 mg/Kg a 10 mg/Kg una vez al día, sin exceder 600 mg al día en la primera semana; los aumentos posteriores pueden realizarse en intervalos semanales con incrementos de 8 mg/Kg a 10 mg/Kg una vez al día sin exceder 600 mg, hasta alcanzar la dosis diaria recomendada en un plazo de 2 a 3 semanas. La dosis diaria depende del peso corporal:

Tabla 6: Dosis diaria deseada en pacientes pediátricos de 6 a 17 años	
Peso	Dosis diaria deseada
20 kg a 29 kg	900 mg al día
29,1 kg a 39 kg	1200 mg al día
Mayor a 39 kg	1800 mg al día

- Insuficiencia renal:

En la insuficiencia renal grave, iniciar el tratamiento con la mitad de la dosis usual (300 mg); los aumentos posteriores pueden realizarse en intervalos semanales en incrementos de 300 mg a 450 mg al día hasta alcanzar la respuesta clínica deseada.

Acta No. 16 de 2014

Página 158 de 377

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

- **Pacientes geriátricos:**

Comenzar con una dosis menor (300 mg o 450 mg); los aumentos posteriores pueden realizarse en intervalos semanales en incrementos de 300 mg a 450 mg al día hasta alcanzar la respuesta clínica deseada.

- **Uso concomitantes de medicamentos antiepilépticos:**

Considerar iniciar con una dosis de 900 mg una vez al día, debido a que los medicamentos antiepilépticos como la carbamazepina, fenobarbital y la fenitoína, inductores enzimáticos, disminuyen la exposición al metabolito activo de la oxcarbazepina, MHD.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 19.9.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar la Información para prescribir versión 1_usoct12jan14 revisión 16junio2014 y el inserto, versión 1_usoct12jan14 revisión 16junio2014, para el producto de la referencia.

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

3.1.5.4. FLIXONASE® ACUOSO NASAL

Expediente : 20078674
Radicado : 2014074265
Fecha : 2014/06/19
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.
Fabricante : Glaxo Wellcome S.A.

Composición: Propionato de fluticasona micronizado 0.05 %

Forma farmacéutica: Suspensión para nebulización

Indicaciones: Está indicado en la profilaxis y el tratamiento sintomático de la rinitis alérgica.

Usos: Indicado en la profilaxis y el tratamiento sintomático de la rinitis alérgica, incluyendo la fiebre del heno y aquellas causadas por otros alérgenos que se encuentran en el aire, tales como ácaros del polvo, esporas de moho y caspa de animales.

Durante el tratamiento Flixonase® Nasal Acuoso proporciona alivio sintomático de estornudos, picazón en la nariz y flujo nasal, congestión asociada con malestar en los conductos nasales y presión alrededor de la nariz y los ojos. Flixonase® Nasal Acuoso también proporciona alivio de los síntomas oculares asociados con la rinitis alérgica

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al propionato de fluticasona o a los demás componentes de la fórmula

Precauciones: Consulte al médico antes de utilizar el producto en los siguientes casos:

- El uso concomitante de otros corticosteroides, tales como tabletas, cremas, ungüentos, medicamentos para el asma, spray nasales similares o gotas para ojos / nariz.
- fiebre o una infección en las vías o los senos nasales.
- cirugía o lesión reciente en la nariz, o problemas de ulceración en la nariz.

Consulte al médico si:

- No observa mejora dentro de los 7 días de tratamiento continuo, deberá suspenderse uso.
- Después de 7 días de uso continuo, los síntomas han mejorado, pero no se han controlado adecuadamente.

El spray nasal no debe usarse por más de 6 meses continuos sin consultar a un médico.

- Infección local: Las infecciones de las vías respiratorias nasales deben ser tratadas adecuadamente, pero no constituyen una contraindicación específica al tratamiento con propionato de fluticasona intranasal.
- Se debe tener cuidado al suspender un tratamiento esteroideo sistémico, y al comenzar la terapia con propionato de fluticasona intranasal, particularmente si

existe alguna razón para sospechar que la función suprarrenal de los pacientes se encuentra deteriorada.

- Se pueden presentar efectos sistémicos con los corticoesteroides nasales, particularmente a dosis altas, prescritas por periodos prolongados. Es menos probable que estos efectos ocurran en comparación con los corticoesteroides orales, y pueden variar entre pacientes individuales y entre distintas preparaciones de corticoesteroides.
- Se observó una reducción en la velocidad de crecimiento en niños tratados con corticosteroides intranasales
- Durante su uso posterior a la comercialización, se han presentado comunicaciones de interacciones medicamentosas clínicamente significativas en pacientes que están recibiendo tratamiento con propionato de fluticasona y ritonavir, dando como resultado efectos sistémicos por corticoesteroides incluyendo síndrome de Cushing e insuficiencia suprarrenal. Por tanto, se debe evitar el uso concomitante de propionato de fluticasona y ritonavir, a menos que el beneficio potencial para el paciente exceda el riesgo de experimentar efectos secundarios sistémicos relacionados con el uso de corticoesteroides
- El beneficio completo de Flixonase® Acuoso nasal no se puede alcanzar hasta después de haber administrado el tratamiento durante varios días. Aunque en la mayoría de los casos Flixonase® Acuoso nasal es capaz de controlar la rinitis alérgica estacional, una exposición anormalmente intensa a alérgenos de verano puede llegar a necesitar una terapia adicional adecuada.

Reacciones adversas: A continuación se listan los efectos adversos por clase de sistema de órganos y frecuencia de incidencia. La frecuencia de incidencia se define como: muy común ($\geq 1/10$), común ($\geq 1/100$ y $< 1/10$), no común ($\geq 1/1000$ y $< 1/100$), rara ($\geq 1/10,000$ y $< 1/1000$) y muy rara ($< 1/10,000$), con inclusión de reportes aislados. Por lo general, los eventos muy comunes, comunes y no comunes se determinaron a partir de los datos obtenidos de pruebas clínicas. Los eventos raros y muy raros generalmente se determinaron a partir de datos espontáneos. Al momento de asignar la frecuencia de incidencia de los efectos adversos, no se tomaron en cuenta las tasas de antecedentes de los grupos tratados con placebo, ya que éstas generalmente fueron similares a las obtenidas en el grupo bajo tratamiento activo.

Trastornos del sistema inmunitario:

Acta No. 16 de 2014

Página 161 de 377

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Muy raros: Reacciones de hipersensibilidad, anafilaxia/reacciones anafilácticas, broncoespasmo, exantema, edema facial o en la lengua.

Trastornos del sistema nervioso:

Comunes: Cefalea, sabor desagradable, olor desagradable.

Al igual que con otros spray nasales, se ha reportado cefalea y sabor y olor desagradables.

Trastornos oculares:

Muy raros: Glaucoma, aumento en la presión intraocular, cataratas.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Muy común: Epistaxis.

Comunes: Resequedad nasal, irritación nasal, resequedad de garganta, irritación de garganta.

Muy raro: Perforación del tabique nasal.

Al igual que con otros productos intranasales, han surgido comunicaciones de resequedad e irritación de nariz y garganta y epistaxis.

Han surgido comunicaciones de perforaciones del tabique nasal, posteriores al uso de corticoesteroides intranasales.

Interacciones: En condiciones normales, se alcanzan concentraciones plasmáticas muy bajas de propionato de fluticasona, después de su dosificación intranasal, debido al amplio metabolismo de primer paso y al alto grado de depuración sistémica mediada por la isoenzima 3A4 del citocromo P450 en los intestinos y el hígado. Por tanto, no es probable que se produzcan interacciones medicamentosas clínicamente significativas, mediadas por el propionato de fluticasona.

En un estudio sobre interacciones medicamentosas realizado en sujetos sanos, se demostró que el ritonavir (un inhibidor altamente potente de la isoenzima 3A4 del citocromo P450) tiene la capacidad de aumentar significativamente las concentraciones plasmáticas de propionato de fluticasona, dando como resultado reducciones muy manifiestas en las concentraciones de cortisol en el suero. Durante su uso posterior a la comercialización, han surgido comunicaciones de interacciones medicamentosas clínicamente significativas en pacientes que reciben tratamiento con ritonavir y propionato de fluticasona intranasal o inhalado, las cuales dieron como resultado efectos sistémicos por corticoesteroides, incluyendo síndrome de Cushing e insuficiencia suprarrenal. Por tanto, se debe evitar el uso concomitante de propionato de fluticasona y ritonavir, a menos que el beneficio potencial para el paciente exceda el

riesgo de experimentar efectos colaterales relacionados al uso de corticoesteroides sistémicos.

Algunos estudios han demostrado que otros inhibidores de la isoenzima 3A4 del citocromo P450 producen aumentos insignificantes (eritromicina) y menores (ketoconazol) en la exposición sistémica al propionato de fluticasona, sin que se presenten reducciones notorias en las concentraciones de cortisol en el suero. Sin embargo, se recomienda tener cuidado al coadministrar inhibidores potentes de la isoenzima 3A4 del citocromo P450 (p.ej. ketoconazol), ya que se podría producir un aumento en la exposición sistémica al propionato de fluticasona.

Dosificación y Grupo Etario:

Flixonase® Acuoso Nasa es solo para administración por vía intranasal

Adultos mayores de 18 años: Para la profilaxis y el tratamiento de la rinitis alérgica.

- La dosis recomendada es de dos (2) aplicaciones en cada fosa nasal una vez al día, preferiblemente por la mañana. Una vez se logra el control de los síntomas, la dosis se debe disminuirse a una aplicación en cada fosa nasal una vez al día (100 microgramos por día).
- En algunos casos se puede requerir dos aplicaciones en cada fosa nasal dos veces al día por periodos cortos para lograr el control de los síntomas, después de lo cual la dosis deberá disminuirse.
- La dosis máxima diaria no debe exceder cuatro (4) aplicaciones en cada fosa nasal por día.
- Se observó que en algunos pacientes el inicio de la acción del tratamiento de la rinitis alérgica comenzó de forma temprana, entre las primeras 2 a 4 horas después de su uso, en donde la mayoría de los usuarios alcanzaron el alivio sintomático dentro de las 12 horas de tratamiento.
- La profilaxis de la rinitis alérgica requiere de tratamiento antes de entrar en contacto con el alérgeno.
- Para obtener un beneficio terapéutico completo se recomienda el uso regular.
- El beneficio máximo puede requerir 3-4 días de tratamiento continuo en algunas personas
- Niños menores de 18 años : No utilice a menos que sea bajo la recomendación de un médico
- Adultos mayores: Se puede aplicar la dosis normal recomendada para adultos
- No exceder la dosis recomendada.

Acta No. 16 de 2014

Página 163 de 377

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Vía de Administración: Intranasal

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 de la nueva forma farmacéutica.
- Información para prescribir versión 01 (Marzo de 2014) GDS V 7.0
- Información adicional para el consumidor. Versión 01 (Marzo de 2014) GDS V 7.0
- Información para incluir en textos y/o etiquetas: Versión 01 (Marzo de 2014) GDS V 7.0
- Inclusión en el listado de medicamentos de venta libre-OTC
- Aprobación de la condición de venta: Venta sin fórmula médica

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, únicamente con la siguiente información:

Composición: Propionato de fluticasona micronizado 0.05 %

Forma farmacéutica: Suspensión para nebulización

Indicaciones: Está indicado en la profilaxis y el tratamiento sintomático de la rinitis alérgica.

Usos: Indicado en la profilaxis y el tratamiento sintomático de la rinitis alérgica, incluyendo la fiebre del heno y aquellas causadas por otros alérgenos que se encuentran en el aire, tales como ácaros del polvo, esporas de moho y caspa de animales.

Durante el tratamiento Flixonase® Nasal Acuoso proporciona alivio sintomático de estornudos, picazón en la nariz y flujo nasal, congestión asociada con malestar en los conductos nasales y presión alrededor de la nariz y los ojos. Flixonase® Nasal Acuoso también proporciona alivio de los síntomas oculares asociados con la rinitis alérgica

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al propionato de fluticasona o a los demás componentes de la fórmula

Acta No. 16 de 2014

Página 164 de 377

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Precauciones: Consulte al médico antes de utilizar el producto en los siguientes casos:

- El uso concomitante de otros corticosteroides, tales como tabletas, cremas, ungüentos, medicamentos para el asma, spray nasales similares o gotas para ojos / nariz.
- fiebre o una infección en las vías o los senos nasales.
- cirugía o lesión reciente en la nariz, o problemas de ulceración en la nariz.

Consulte al médico sí:

- No observa mejora dentro de los 7 días de tratamiento continuo, deberá suspenderse uso.
- Después de 7 días de uso continuo, los síntomas han mejorado, pero no se han controlado adecuadamente.

El spray nasal no debe usarse por más de 6 meses continuos sin consultar a un médico.

- **Infección local:** Las infecciones de las vías respiratorias nasales deben ser tratadas adecuadamente, pero no constituyen una contraindicación específica al tratamiento con propionato de fluticasona intranasal.
- Se debe tener cuidado al suspender un tratamiento esteroideo sistémico, y al comenzar la terapia con propionato de fluticasona intranasal, particularmente si existe alguna razón para sospechar que la función suprarrenal de los pacientes se encuentra deteriorada.
- Se pueden presentar efectos sistémicos con los corticoesteroides nasales, particularmente a dosis altas, prescritas por periodos prolongados. Es menos probable que estos efectos ocurran en comparación con los corticoesteroides orales, y pueden variar entre pacientes individuales y entre distintas preparaciones de corticoesteroides.
- Se observó una reducción en la velocidad de crecimiento en niños tratados con corticosteroides intranasales
- Durante su uso posterior a la comercialización, se han presentado comunicaciones de interacciones medicamentosas clínicamente significativas en pacientes que están recibiendo tratamiento con propionato de fluticasona y ritonavir, dando como resultado efectos sistémicos por

Acta No. 16 de 2014

Página 165 de 377

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

corticoesteroides incluyendo síndrome de Cushing e insuficiencia suprarrenal. Por tanto, se debe evitar el uso concomitante de propionato de fluticasona y ritonavir, a menos que el beneficio potencial para el paciente exceda el riesgo de experimentar efectos secundarios sistémicos relacionados con el uso de corticoesteroides

- El beneficio completo de Flixonase® Acuoso nasal no se puede alcanzar hasta después de haber administrado el tratamiento durante varios días. Aunque en la mayoría de los casos Flixonase® Acuoso nasal es capaz de controlar la rinitis alérgica estacional, una exposición anormalmente intensa a alérgenos de verano puede llegar a necesitar una terapia adicional adecuada.

Reacciones adversas: A continuación se listan los efectos adversos por clase de sistema de órganos y frecuencia de incidencia. La frecuencia de incidencia se define como: muy común ($\geq 1/10$), común ($\geq 1/100$ y $< 1/10$), no común ($\geq 1/1000$ y $< 1/100$), rara ($\geq 1/10,000$ y $< 1/1000$) y muy rara ($< 1/10,000$), con inclusión de reportes aislados. Por lo general, los eventos muy comunes, comunes y no comunes se determinaron a partir de los datos obtenidos de pruebas clínicas. Los eventos raros y muy raros generalmente se determinaron a partir de datos espontáneos. Al momento de asignar la frecuencia de incidencia de los efectos adversos, no se tomaron en cuenta las tasas de antecedentes de los grupos tratados con placebo, ya que éstas generalmente fueron similares a las obtenidas en el grupo bajo tratamiento activo.

Trastornos del sistema inmunitario:

Muy raros: Reacciones de hipersensibilidad, anafilaxia/reacciones anafilácticas, broncoespasmo, exantema, edema facial o en la lengua.

Trastornos del sistema nervioso:

Comunes: Cefalea, sabor desagradable, olor desagradable.

Al igual que con otros spray nasales, se ha reportado cefalea y sabor y olor desagradables.

Trastornos oculares:

Muy raros: Glaucoma, aumento en la presión intraocular, cataratas.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Muy común: Epistaxis.

Comunes: Resequedad nasal, irritación nasal, resequedad de garganta, irritación de garganta.

Muy raro: Perforación del tabique nasal.

Al igual que con otros productos intranasales, han surgido comunicaciones de resequedad e irritación de nariz y garganta y epistaxis.

Han surgido comunicaciones de perforaciones del tabique nasal, posteriores al uso de corticoesteroides intranasales.

Interacciones: En condiciones normales, se alcanzan concentraciones plasmáticas muy bajas de propionato de fluticasona, después de su dosificación intranasal, debido al amplio metabolismo de primer paso y al alto grado de depuración sistémica mediada por la isoenzima 3A4 del citocromo P450 en los intestinos y el hígado. Por tanto, no es probable que se produzcan interacciones medicamentosas clínicamente significativas, mediadas por el propionato de fluticasona.

En un estudio sobre interacciones medicamentosas realizado en sujetos sanos, se demostró que el ritonavir (un inhibidor altamente potente de la isoenzima 3A4 del citocromo P450) tiene la capacidad de aumentar significativamente las concentraciones plasmáticas de propionato de fluticasona, dando como resultado reducciones muy manifiestas en las concentraciones de cortisol en el suero. Durante su uso posterior a la comercialización, han surgido comunicaciones de interacciones medicamentosas clínicamente significativas en pacientes que reciben tratamiento con ritonavir y propionato de fluticasona intranasal o inhalado, las cuales dieron como resultado efectos sistémicos por corticoesteroides, incluyendo síndrome de Cushing e insuficiencia suprarrenal. Por tanto, se debe evitar el uso concomitante de propionato de fluticasona y ritonavir, a menos que el beneficio potencial para el paciente exceda el riesgo de experimentar efectos colaterales relacionados al uso de corticoesteroides sistémicos.

Algunos estudios han demostrado que otros inhibidores de la isoenzima 3A4 del citocromo P450 producen aumentos insignificantes (eritromicina) y menores (ketoconazol) en la exposición sistémica al propionato de fluticasona, sin que se presenten reducciones notorias en las concentraciones de cortisol en el suero. Sin embargo, se recomienda tener cuidado al coadministrar inhibidores potentes de la isoenzima 3A4 del citocromo P450 (p.ej. ketoconazol), ya que se podría producir un aumento en la exposición sistémica al propionato de fluticasona.

Dosificación y Grupo Etario:

Acta No. 16 de 2014

Página 167 de 377

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Flixonase® Acuoso Nasa es solo para administración por vía intranasal

Adultos mayores de 18 años: Para la profilaxis y el tratamiento de la rinitis alérgica.

- La dosis recomendada es de dos (2) aplicaciones en cada fosa nasal una vez al día, preferiblemente por la mañana. Una vez se logra el control de los síntomas, la dosis se debe disminuirse a una aplicación en cada fosa nasal una vez al día (100 microgramos por día).
- En algunos casos se puede requerir dos aplicaciones en cada fosa nasal dos veces al día por periodos cortos para lograr el control de los síntomas, después de lo cual la dosis deberá disminuirse.
- La dosis máxima diaria no debe exceder cuatro (4) aplicaciones en cada fosa nasal por día.
- Se observó que en algunos pacientes el inicio de la acción del tratamiento de la rinitis alérgica comenzó de forma temprana, entre las primeras 2 a 4 horas después de su uso, en donde la mayoría de los usuarios alcanzaron el alivio sintomático dentro de las 12 horas de tratamiento.
- La profilaxis de la rinitis alérgica requiere de tratamiento antes de entrar en contacto con el alérgeno.
- Para obtener un beneficio terapéutico completo se recomienda el uso regular.
- El beneficio máximo puede requerir 3-4 días de tratamiento continuo en algunas personas
- Niños menores de 18 años : No utilice a menos que sea bajo la recomendación de un médico
- Adultos mayores: Se puede aplicar la dosis normal recomendada para adultos
- No exceder la dosis recomendada.

Vía de Administración: Intranasal

Condición de Venta: Con fórmula médica

Norma Farmacológica: 11.1.2.0.N10

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

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia.

-Información para prescribir versión 01 (Marzo de 2014) GDS V 7.0

-Información adicional para el consumidor. Versión 01 (Marzo de 2014) GDS V 7.0

-Información para incluir en textos y/o etiquetas: Versión 01 (Marzo de 2014) GDS V 7.0

3.1.5.5. ARIPIRAZOL 10 mg TABLETAS BUCODISPERSABLES ARIPIRAZOL 15 mg TABLETAS BUCODISPERSABLES

Expediente : 20078196

Radicado : 2014069544

Fecha : 2014/06/10

Interesado : Calier Farmacéutica de Colombia S.A.

Fabricante : Kern Pharma S.L.

Composición: Cada tableta bucodispersable contiene 10 mg o 15 mg de aripiprazol

Forma farmacéutica: Tabletas bucodispersables

Indicaciones: Aripiprazol está indicado en el tratamiento de la esquizofrenia en adultos y adolescentes de 15 años o más.

Aripiprazol está indicado para el tratamiento de los episodios maníacos moderados o severos en pacientes con trastorno bipolar I y en la prevención de nuevos episodios maníacos en adultos que presentaron episodios predominantemente maníacos y que respondieron al tratamiento con aripiprazol.

Aripiprazol está indicado para el tratamiento hasta 12 semanas de los episodios maníacos moderados o severos del Trastorno Bipolar I en adolescentes de 13 años o más.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos.

Precauciones: La mejoría clínica del paciente durante el tratamiento antipsicótico, puede tardar entre varios días a algunas semanas. Los pacientes deben estar estrechamente controlados durante este periodo.

La aparición de comportamiento suicida es inherente a las patologías psicóticas y trastornos del estado de ánimo y en algunos casos han sido notificados algunos casos tempranos tras la administración inicial o cambio de terapias antipsicóticas, incluyendo el tratamiento con aripiprazol.

Debe realizarse una supervisión estrecha de los pacientes de alto riesgo cuando son tratados con antipsicóticos. Los resultados de un estudio epidemiológico han sugerido que no se incrementó el riesgo de suicidio con aripiprazol comparado con otros antipsicóticos entre pacientes adultos con esquizofrenia o trastorno bipolar. Los datos en pediatría son insuficientes para evaluar este riesgo en pacientes más jóvenes (por debajo de 18 años de edad), pero existen pruebas de que el riesgo de suicidio persiste más allá de las 4 primeras semanas de tratamiento con antipsicóticos atípicos, incluyendo aripiprazol.

Advertencias:

- Alteraciones cardiovasculares:

Aripiprazol debe ser utilizado con precaución en pacientes que presentan enfermedad cardiovascular conocida (historia de infarto de miocardio o enfermedad isquémica cardíaca, fallo cardíaco, o anomalías de la conducción), enfermedad cerebrovascular, condiciones en las que puede predisponerse a pacientes a la hipotensión (deshidratación, hipovolemia, y tratamiento con medicamentos antihipertensivos) o hipertensión, incluyendo acelerada o maligna.

Se han notificado casos de tromboembolismo venoso (TEV) con medicamentos antipsicóticos. Dado que los pacientes tratados con antipsicóticos presentan a menudo factores de riesgo adquiridos para el TEV, se deben identificar todos los posibles factores de riesgo de TEV antes y durante el tratamiento con aripiprazol, así como tomarse las correspondientes medidas preventivas.

- Anormalidades de la conducción

En ensayos clínicos de aripiprazol, la incidencia de la prolongación del intervalo QT fue comparable al placebo. Como con otros antipsicóticos, aripiprazol debería ser utilizado con precaución en pacientes con historia familiar de prolongación del intervalo QT.

Acta No. 16 de 2014

Página 170 de 377

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

- Discinesia tardía

En ensayos clínicos de hasta un año de duración, se han notificado casos poco frecuentes de discinesia durante el tratamiento con aripiprazol. Si aparecen signos y síntomas de discinesia tardía en un paciente tratado con aripiprazol, se debe considerar una reducción de dosis o la interrupción del tratamiento. Estos síntomas pueden empeorar temporalmente o incluso pueden manifestarse después de la interrupción del tratamiento.

- Otros síntomas extrapiramidales

En ensayos clínicos pediátricos de aripiprazol se observó acatisia y parkinsonismo. Si aparecen signos y síntomas de otros SEP en un paciente tratado con aripiprazol, se debe considerar una reducción de dosis y una estrecha monitorización clínica.

- Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM)

SNM es un complejo de síntomas potencialmente mortal asociado con fármacos antipsicóticos. En ensayos clínicos se han notificado casos raros de SNM durante el tratamiento con aripiprazol. Las manifestaciones clínicas del SNM son hipertermia, rigidez muscular, estado mental alterado y evidencia de inestabilidad autonómica (pulso o presión sanguínea irregular, taquicardia, diaforesis y disritmia cardíaca). Los signos adicionales pueden incluir un aumento de creatina fosfoquinasa, mioglobulinuria (rabdomiólisis), e insuficiencia renal aguda. También se han notificado elevaciones de la creatina fosfoquinasa y rabdomiólisis no necesariamente asociadas con el SNM. Si un paciente desarrolla signos y síntomas indicativos de SNM, o presenta una fiebre alta inexplicable sin manifestaciones clínicas adicionales de SNM, todos los medicamentos antipsicóticos, incluyendo aripiprazol, deben ser interrumpidos.

- Convulsiones

En ensayos clínicos se han notificado casos poco frecuentes de convulsiones durante el tratamiento con aripiprazol. Por lo tanto, se debe utilizar aripiprazol con precaución en pacientes epilépticos o con historia de convulsiones.

- Pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con demencia

Aumento de mortalidad: en tres ensayos controlados con placebo (n= 938; edad media: 82,4 años; rango: 56-99 años) de aripiprazol en pacientes de edad avanzada con

psicosis asociada a la enfermedad de Alzheimer, los pacientes tratados con aripiprazol presentaron mayor riesgo de muerte comparado con placebo. El porcentaje de muerte en pacientes tratados con aripiprazol fue del 3,5% comparado con el 1,7% del grupo placebo. Aunque las causas de muerte fueron variadas, la mayoría de las muertes parecieron ser de naturaleza cardiovascular (por ejemplo, fallo cardíaco, muerte súbita) o infecciosa (por ejemplo, neumonía).

Reacciones adversas cerebrovasculares:

En los mismos ensayos, se notificaron reacciones adversas cerebrovasculares (por ejemplo ictus, crisis isquémica transitoria), incluyendo casos con desenlace fatal (media de edad: 84 años; rango: 78-88 años). En total, en estos ensayos, un 1,3% de los pacientes tratados con aripiprazol notificaron reacciones adversas cerebrovasculares en comparación con un 0,6% de los pacientes tratados con placebo. Esta diferencia no fue estadísticamente significativa. Sin embargo, en uno de estos ensayos, un ensayo de dosis fijas, hubo una relación dosis respuesta significativa para las reacciones adversas cerebrovasculares en pacientes tratados con aripiprazol. Aripiprazol no está indicado para el tratamiento de la psicosis relacionada con demencia.

- Hiperglucemia y diabetes mellitus:

Se ha notificado hiperglucemia, en algunos casos extrema y asociada con cetoacidosis o coma hiperosmolar o muerte, en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos, incluyendo aripiprazol. Los factores de riesgo que pueden predisponer a los pacientes a padecer complicaciones graves incluyen la obesidad y la historia familiar de diabetes. En los ensayos clínicos con aripiprazol, no hubo diferencias significativas en la tasa de incidencia de reacciones adversas hiperglucémicas (incluyendo diabetes) en los valores clínicos anómalos de glucemia en comparación con placebo. No se dispone de la valoración del riesgo exacto de reacciones adversas hiperglucémicas que permita la comparación directa entre pacientes tratados con aripiprazol y pacientes tratados con otros antipsicóticos atípicos. Se debe prestar atención a los signos y síntomas de hiperglucemia (como polidipsia, poliuria, polifagia y debilidad), en pacientes tratados con antipsicóticos, incluyendo aripiprazol, y se debe monitorizar regularmente en pacientes con diabetes mellitus o con factores de riesgo de diabetes mellitus por el empeoramiento del control de glucosa.

- Hipersensibilidad:

Al igual que otros medicamentos pueden aparecer reacciones de hipersensibilidad con aripiprazol, caracterizadas por síntomas alérgicos. Aumento de peso: el aumento de

peso se ve comúnmente en pacientes con esquizofrenia y manía bipolar debido a la comorbilidad, uso de antipsicóticos conocidos que causan aumento de peso, estilo de vida poco saludable, y puede conducir a complicaciones graves. El aumento de peso ha sido notificado en la post-comercialización entre pacientes a los que se les prescribe aripiprazol. Cuando se han visto, han sido habitualmente en aquellos con factores significativos de riesgo tales como historia de diabetes, alteraciones tiroideas o adenoma de la pituitaria. En ensayos clínicos con aripiprazol no se ha mostrado que induzcan a aumento de peso clínicamente relevante en adultos. En ensayos clínicos de pacientes adolescentes con trastorno bipolar, aripiprazol ha mostrado que está relacionado con un aumento de peso después de 4 semanas de tratamiento. El aumento de peso debe ser monitorizado en pacientes adolescentes con trastorno bipolar. Si el aumento de peso es clínicamente significativo, debe considerarse la reducción de dosis.

- Disfagia:

Dismotilidad esofágica y aspiración han sido asociadas con el tratamiento de antipsicóticos incluyendo aripiprazol. Aripiprazol y otros medicamentos antipsicóticos deben ser utilizados con precaución en pacientes con riesgo de neumonía por aspiración.

Adicción al juego: se han notificado casos post-comercialización de adicción al juego entre pacientes tratados con aripiprazol, independientemente de si estos pacientes tenían antecedentes. El riesgo puede ser mayor en pacientes con antecedentes de adicción al juego y deben ser controlados cuidadosamente.

- Pacientes con fenilcetonuria:

Este medicamento puede ser perjudicial para personas con fenilcetonuria porque contiene aspartamo, que es una fuente de fenilalanina.

- Pacientes con co-morbilidad asociada al TDAH:

A pesar de la alta frecuencia de co-morbilidad asociada al Trastorno Bipolar I y al TDAH, los datos de seguridad sobre el uso concomitante de aripiprazol y estimulantes son muy escasos; por lo tanto, debe tenerse extrema precaución cuando estos medicamentos son administrados conjuntamente.

- Embarazo:

No hay ensayos en mujeres embarazadas bien controlados y adecuados con aripiprazol. Se han notificado anomalías congénitas; sin embargo, no se ha podido establecer una relación causal con aripiprazol. Los estudios realizados en animales, no pueden excluir el desarrollo potencial de toxicidad. Las pacientes deben comunicar a su médico si están embarazadas o tienen intención de quedarse embarazadas durante el tratamiento con aripiprazol. Debido a información de seguridad insuficiente en humanos y datos inciertos en estudios de reproducción animal, este medicamento no debe utilizarse en el embarazo, a menos que el beneficio esperado justifique claramente un riesgo potencial en el feto.

Los recién nacidos expuestos a antipsicóticos (como aripiprazol) durante el tercer trimestre de embarazo están en peligro de sufrir reacciones adversas como síntomas extrapiramidales y/o síndromes de abstinencia que pueden variar en gravedad y duración tras la exposición. Se han notificado casos de síntomas de agitación, hipertonía, hipotonía, temblor, somnolencia, dificultad respiratoria o alteraciones alimenticias. Por consiguiente, se debe vigilar estrechamente a los recién nacidos.

- Lactancia:

Aripiprazol se excreta en la leche materna humana. Se debe advertir a las pacientes que no den el pecho si están tomando aripiprazol.

- Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

Al igual que con otros antipsicóticos, los pacientes deben tener cuidado al utilizar máquinas peligrosas, incluyendo vehículos a motor, hasta que tengan la certeza de que aripiprazol no les afecta negativamente. Algunos pacientes pediátricos con Trastorno Bipolar I tienen una mayor incidencia de somnolencia y fatiga

Reacciones adversas: Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia en los ensayos controlados con placebo son acatisia y náuseas manifestándose cada una en más del 3% de los pacientes tratados con aripiprazol oral.

Tabla de reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas se producen con más frecuencia ($\geq 1/100$) que con placebo, o fueron identificadas como reacciones adversas de posible relevancia médica (*).

La frecuencia de reacciones adversas listadas a continuación se definen siguiendo la siguiente clasificación: frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) y poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$).

Trastornos psiquiátricos

Frecuentes: agitación, insomnio, ansiedad

Acta No. 16 de 2014

Página 174 de 377

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Poco frecuentes: depresión*

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: trastorno extrapiramidal, acatisia, temblor, vértigo, somnolencia, sedación, cefalea

Trastornos oculares

Frecuentes: visión borrosa

Trastornos cardíacos

Poco frecuentes: taquicardia*

Trastornos vasculares

Poco frecuentes: hipotensión ortostática*

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: dispepsia, vómitos, náuseas, estreñimiento, hipersecreción salivar

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes: fatiga

Descripción de reacciones adversas seleccionadas:

Síntomas extrapiramidales (SEP):

- Esquizofrenia: En un ensayo controlado a largo plazo de 52 semanas, los pacientes tratados con aripiprazol tuvieron una incidencia global menor (25,8%) de SEP incluyendo parkinsonismo, acatisia, distonía y discinesia, comparados con aquellos tratados con haloperidol (57,3%). En un ensayo controlado con placebo a largo plazo, de 26 semanas, la incidencia de SEP fue de 19% para pacientes tratados con aripiprazol y 13,1% para pacientes tratados con placebo. En otro ensayo controlado a largo plazo de 26 semanas, la incidencia de SEP fue de 14,8% para pacientes tratados con aripiprazol y 15,1% para pacientes tratados con olanzapina.

- Episodios maníacos en Trastorno Bipolar I: En un ensayo controlado de 12 semanas de duración, la incidencia de SEP fue de 23,5% en pacientes tratados con aripiprazol y de 53,3% en pacientes tratados con haloperidol. En otro ensayo, también de 12 semanas de duración, la incidencia de SEP fue de 26,6% en pacientes tratados con aripiprazol y de 17,6% para aquellos tratados con litio. En la fase de mantenimiento a largo plazo de 26 semanas de duración de un ensayo controlado con placebo, la incidencia de SEP fue de 18,2% en pacientes tratados con aripiprazol y de 15,7% en pacientes tratados con placebo.

En ensayos controlados con placebo, la incidencia de acatisia en pacientes con trastorno bipolar fue de 12,1% en los tratados con aripiprazol y de 3,2% en aquellos que recibieron placebo. En pacientes con esquizofrenia la incidencia de acatisia fue de 6,2% para aripiprazol y de 3,0% para placebo.

Distonía:

Efecto de clase: En individuos susceptibles y durante los primeros días de tratamiento pueden producirse los síntomas de distonía, contracciones prolongadas anormales de grupos de músculos. Los síntomas de distonía incluyen: espasmo de los músculos del cuello, progresando a veces a contracción de la garganta, dificultad para tragar, dificultad para respirar, y/o protrusión de la lengua. Aunque estos síntomas pueden producirse a bajas dosis, ocurren más frecuentemente y con mayor gravedad con fármacos antipsicóticos de primera generación de alta potencia y a mayores dosis. Se observa un elevado riesgo de distonía en los grupos de varones y edades más jóvenes. La comparación entre aripiprazol y placebo en aquella proporción de pacientes que experimentan potencialmente cambios clínicamente significativos en los parámetros lipídicos y rutinarios de laboratorio no revelan ninguna diferencia médica importante. Se observaron aumentos de CPK (Creatina Fosfoquinasa), generalmente transitorios y asintomáticos, en el 3,5% de pacientes tratados con aripiprazol en comparación al 2,0% de pacientes que recibieron placebo.

Otros hallazgos:

Se han notificado reacciones adversas durante el tratamiento con aripiprazol que son conocidos en asociación con la terapia antipsicótica, incluyendo el síndrome neuroléptico maligno, discinesia tardía, convulsiones, reacciones adversas cerebrovasculares y aumento de mortalidad en pacientes ancianos con demencia, hiperglucemia y diabetes mellitus.

Población pediátrica:

Esquizofrenia en adolescentes de 15 años o más:

En un ensayo controlado con placebo a corto plazo en 302 adolescentes (13-17 años) con esquizofrenia, la frecuencia y el tipo de efectos indeseables fueron similares a los de los adultos, excepto las siguientes reacciones que se manifestaron con más frecuencia en adolescentes que en los adultos que recibieron aripiprazol (y con más frecuencia que con placebo): somnolencia/sedación y trastorno extrapiramidal fueron notificadas como muy frecuentes ($\geq 1/10$), y sequedad de boca, aumento del apetito, y hipotensión ortostática fueron notificados como frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$).

El perfil de seguridad en un ensayo abierto de 26 semanas fue similar al del ensayo controlado con placebo a corto plazo. En la población de adolescentes con esquizofrenia (13-17 años) con exposición de hasta 2 años, la incidencia de niveles séricos de prolactina bajos en mujeres ($< 3\text{ng/ml}$) y en hombres ($< 2\text{ng/ml}$) fue 29,5% y 48,3%, respectivamente.

Episodios maníacos en Trastorno Bipolar I en adolescentes de 13 años o más

La frecuencia y el tipo de efectos indeseables en adolescentes con Trastorno Bipolar I fueron similares a los de los adultos excepto por las siguientes reacciones: muy frecuentes ($\geq 1/10$) somnolencia (23,0%), trastorno extrapiramidal (18,4%), acatisia (16,0%), y fatiga (11,8%); y frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$) dolor abdominal superior, aumento de la frecuencia cardíaca, aumento de peso, aumento del apetito, fasciculaciones musculares y disquinesia.

Los siguientes efectos indeseables tuvieron una posible relación de dosis respuesta; trastorno extrapiramidal (las incidencias con 10 mg fueron 9,1%, con 30 mg 28,8%, con placebo 1,7%); y acatisia (las incidencias con 10 mg fueron 12,1%, con 30 mg 20,3%, con placebo 1,7%).

Los cambios medios de peso en adolescentes con Trastorno Bipolar I a las 12 y 30 semanas con aripiprazol fueron 2,4 kg y 5,8 kg, y con placebo 0,2 kg y 2,3 kg respectivamente.

En la población pediátrica la somnolencia y fatiga se observaron con mayor frecuencia en pacientes con trastorno bipolar que en pacientes con esquizofrenia. En la población pediátrica bipolar (10-17 años) con exposición de hasta 30 semanas, la incidencia de niveles séricos de prolactina bajos en mujeres ($< 3\text{ng/ml}$) y en hombres ($< 2\text{ng/ml}$) fue 28,0% y 53,3%, respectivamente.

Post-comercialización:

Se han notificado las siguientes reacciones adversas durante la vigilancia post-comercialización. Se desconoce la frecuencia de estos efectos (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: leucopenia, neutropenia, trombocitopenia

Trastornos del sistema inmunológico: reacciones alérgicas (por ejemplo, reacción anafiláctica, angioedema con inflamación de la lengua, edema en la lengua, edema en la cara, prurito, o urticaria)

Trastornos endocrinos: hiperglicemia, diabetes mellitus, cetoacidosis diabética, coma diabético hiperosmolar

Trastornos del metabolismo y de la nutrición: Aumento de peso, pérdida de peso, anorexia, hiponatremia

Trastornos psiquiátricos: agitación, nerviosismo, adicción al juego; intento de suicidio, ideación suicida y suicidio consumado

Trastornos del sistema nervioso: trastornos del lenguaje, síndrome neuroléptico maligno (SNM), convulsiones tónico-clónicas generalizadas, síndrome serotoninérgico

Trastornos cardíacos: prolongación del intervalo QT, arritmia ventricular, muerte súbita inexplicada, paro cardíaco, torsades de pointes, bradicardia

Trastornos vasculares: síncope, hipertensión, tromboembolismo venoso (incluyendo embolia pulmonar y trombosis venosa profunda)

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Espasmo orofaríngeo, laringoespasmo, neumonía de aspiración

Trastornos gastrointestinales: Pancreatitis, disfagia, molestia abdominal, malestar de estómago, diarrea

Trastornos hepatobiliares: fallo hepático, ictericia, hepatitis, aumento de alanina aminotransferasa (ALT), aumento de aspartato aminotransferasa (AST), aumento de la gamma glutamil transferasa (GGT), aumento de la fosfatasa alcalina

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Erupción cutánea, reacción de fotosensibilidad, alopecia, hiperhidrosis

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Rabdomiólisis, mialgia, rigidez

Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales: Síndrome de abstinencia neonatal

Trastornos renales y urinarios: Incontinencia urinaria, retención urinaria

Trastornos del aparato reproductor y de la mama: Priapismo

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Trastorno de la regulación de la temperatura (por ejemplo, hipotermia, pirexia), dolor torácico, edema periférico

Exploraciones complementarias: Aumento de la creatina fosfoquinasa, aumento de los niveles de glucosa en sangre, fluctuación de los niveles de glucosa en sangre, aumento de la hemoglobina glicosilada

Sobredosis:

En ensayos clínicos y durante la experiencia post-comercialización se ha identificado sobredosis aguda involuntaria o voluntaria con solo aripiprazol en pacientes adultos con dosis notificadas estimadas de hasta 1260 mg sin ningún desenlace fatal. Los signos y síntomas de potencial importancia clínica observados incluyeron letargia, aumento de la presión sanguínea, somnolencia, taquicardia, náuseas, vómitos, y diarrea. Además, se han recibido informes de sobredosis involuntaria accidental con solo aripiprazol (hasta 195 mg) en niños sin ningún desenlace fatal. Los signos y síntomas médicos potencialmente graves notificados incluyeron somnolencia, pérdida del conocimiento transitorio y síntomas extrapiramidales.

Durante la experiencia post-comercialización, los signos y síntomas de potencial importancia clínica observados en pacientes adultos que han tomado una sobredosis de aripiprazol solo, a dosis de hasta 1.260 mg, incluyen letargia, aumento de la presión sanguínea, somnolencia, taquicardia y vómitos. Además, se han recibido noticias de sobredosis involuntaria con aripiprazol solo (hasta 195 mg) en niños. Los signos y síntomas médicos potencialmente graves comunicados incluyen síntomas extrapiramidales y pérdida del conocimiento transitorio.

El tratamiento de la sobredosis debe concentrarse en una terapia de sostén, manteniendo una adecuada aireación, oxigenación y ventilación, y tratamiento sintomático. Se debe considerar la posibilidad de múltiples medicamentos implicados. Entonces, se debe empezar inmediatamente la monitorización cardiovascular y se debe incluir la monitorización electrocardiográfica continua para detectar posibles arritmias. En cualquier confirmación o sospecha de sobredosis con aripiprazol, la monitorización y supervisión médica debe continuar hasta la recuperación del paciente.

Carbón activado (50 g) administrado una hora después de aripiprazol, disminuyó la C_{max} en 41% y el AUC de aripiprazol en el 51%, esto sugiere que el carbón puede ser eficaz en el tratamiento de la sobredosis.

Aunque no hay información sobre los efectos de la hemodiálisis al tratar una sobredosis de aripiprazol, es improbable que sea útil en el tratamiento de la sobredosis dado que aripiprazol presenta una fuerte unión a proteínas plasmáticas.

Interacciones: Debido al antagonismo del receptor $\alpha 1$ -adrenérgico, aripiprazol puede aumentar los efectos de ciertos agentes antihipertensivos.

Debido a la acción principal de aripiprazol en el SNC, se deben utilizar aripiprazol con precaución cuando se utilice en combinación con alcohol u otros medicamentos de acción central, ya que se solapan las reacciones adversas como sedación.

Debe utilizarse con precaución la administración concomitante de aripiprazol con otros medicamentos que produzcan prolongación del intervalo QT o trastornos electrolíticos.

Interacción de otros medicamentos con aripiprazol:

Famotidina, antagonista H₂ bloqueante de los ácidos gástricos, reduce la tasa de absorción de aripiprazol, pero se considera que este efecto no es clínicamente significativo.

Aripiprazol se metaboliza por múltiples vías involucrando los enzimas CYP2D6 y CYP3A4 pero no el enzima CYP1A. Por lo tanto, no es necesario un ajuste de dosis en fumadores.

En un ensayo clínico en sujetos sanos, un potente inhibidor de CYP2D6 (quinidina) aumentó el AUC de aripiprazol en 107%, mientras que la C_{max} no varió. El AUC y la C_{max} de dehidro-aripiprazol, el metabolito activo, disminuyeron un 32% y un 47%, respectivamente. La dosis de aripiprazol se debe reducir a la mitad de la dosis prescrita si se administra aripiprazol conjuntamente con quinidina.

Otros potentes inhibidores de CYP2D6, como fluoxetina o paroxetina, posiblemente tengan efectos similares y se deben administrar, por lo tanto, reducciones similares de dosis.

En un ensayo clínico en sujetos sanos, un potente inhibidor de CYP3A4 (ketoconazol) aumentó el AUC y la C_{max} de aripiprazol en 63% y 37%, respectivamente. Aumentó el AUC y la C_{max} de dehidro-aripiprazol en 77% y 43%, respectivamente. En metabolizadores lentos de CYP2D6, el uso concomitante de potentes inhibidores de CYP3A4 puede aumentar las concentraciones plasmáticas de aripiprazol comparado con metabolizadores rápidos de CYP2D6. Cuando se considere la administración concomitante de ketoconazol u otro potente inhibidor CYP3A4 con aripiprazol el posible beneficio debe estar por encima del posible riesgo para el paciente. Si se administra

ketoconazol junto con aripiprazol, la dosis de aripiprazol se debe reducir a la mitad de la dosis prescrita.

Con otros potentes inhibidores de CYP3A4 como itraconazol e inhibidores de la proteasa VIH, se pueden esperar efectos similares y se deben administrar, por lo tanto, reducciones similares de dosis. En caso de interrupción del inhibidor CYP2D6 ó 3A4, se debe aumentar la dosis de aripiprazol hasta el nivel anterior a la iniciación del tratamiento concomitante.

Se pueden esperar pequeños aumentos de las concentraciones de aripiprazol cuando se utiliza de forma concomitante con inhibidores débiles del CYP3A4 (por ejemplo, diltiazem o escitalopram) o del CYP2D6.

Después de una administración concomitante con carbamazepina, un potente inductor de CYP3A4, las medias geométricas de Cmax y AUC para aripiprazol fueron 68% y 73% más bajas, respectivamente, si se compara con la administración de aripiprazol (30 mg) sólo. Del mismo modo, las medias geométricas de Cmax y AUC para dehidro-aripiprazol después de la co-administración de carbamazepina fueron 69% y 71% más bajas, respectivamente, que las de un tratamiento con aripiprazol sólo.

La dosis de aripiprazol debe ser duplicada cuando se administra conjuntamente con carbamazepina. De otros potentes inductores de CYP3A4 (tales como rifampicina, rifabutina, fenitoina, fenobarbital, primidona, efavirenz, nevirapina y Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) se deben esperar efectos similares y se deben administrar, por lo tanto, aumentos similares de dosis. En cuanto se suspendan los inductores potentes de CYP3A4 la dosis de aripiprazol debe ser reducida a la dosis recomendada.

No se han encontrado cambios clínicamente significativos si se administra conjuntamente aripiprazol con valproato o litio.

Síndrome serotoninérgico: se han notificado casos de síndrome serotoninérgico en pacientes en tratamiento con aripiprazol, especialmente en casos de tratamiento concomitante con otros medicamentos serotoninérgicos como ISRS/IRSN, o con medicamentos conocidos por aumentar las concentraciones de aripiprazol.

Interacción de aripiprazol con otros medicamentos:

En ensayos clínicos, dosis de aripiprazol de 10-30 mg/día no tuvieron efectos significativos sobre el metabolismo de los substratos CYP2D6 (índice dextrometorfano/3-metoximorfino), 2C9 (warfarina), 2C19 (omeprazol) y 3A4 (dextrometorfano). Además aripiprazol y dehidro-aripiprazol no modifican el

metabolismo mediado por CYP1A2, *in vitro*. Por lo tanto, es improbable que aripiprazol provoque interacciones medicamentosas clínicamente importantes mediadas por estas enzimas.

Cuando se administra aripiprazol conjuntamente con valproato, litio o lamotrigina, no se han encontrado cambios clínicamente significativos en las concentraciones de valproato, Litio o lamotrigina.

Dosificación y Grupo Etario:

- Adultos:

Esquizofrenia:

La dosis recomendada de inicio de aripiprazol es de 10 ó 15 mg/día con una dosis de mantenimiento de 15 mg/día administrada como una única dosis diaria independientemente de las comidas.

Aripiprazol es eficaz en un rango de dosis de 10 a 30 mg/día. No se ha demostrado un aumento de la eficacia con dosis mayores a la dosis diaria de 15 mg, aunque algunos pacientes pueden beneficiarse de dosis mayores. La dosis máxima diaria no deberá exceder 30 mg/día.

Episodios maníacos en Trastorno Bipolar I:

La dosis de inicio recomendada de aripiprazol es de 15 mg administrada como una única dosis diaria independientemente de las comidas en monoterapia o terapia combinada. Algunos pacientes podrían beneficiarse de dosis mayores. La dosis máxima diaria no deberá exceder los 30 mg.

Prevención de recaídas de episodios maníacos en trastorno bipolar I:

Para prevenir las recaídas de episodios maníacos en pacientes que han estado tomando aripiprazol en monoterapia o terapia combinada, continuar con la misma dosis. Se deben considerar ajustes de la posología diaria, incluyendo reducción de la dosis, según el estado clínico.

- Población pediátrica:

Esquizofrenia en adolescentes de 15 años y más:

Acta No. 16 de 2014

Página 182 de 377

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

La dosis recomendada de aripiprazol es 10 mg/día administrada como una única dosis diaria independientemente de las comidas. El tratamiento debería ser iniciado con 2 mg (usando aripiprazol en solución oral) durante 2 días, incrementado a 5 mg durante 2 días adicionales para alcanzar la dosis recomendada diaria de 10 mg. En caso necesario, aumentos de dosis posteriores deberían ser administrados en incrementos de 5 de mg sin exceder la dosis máxima diaria de 30 mg.

Aripiprazol es eficaz en un rango de dosis de 10 a 30 mg/día. No se ha demostrado un aumento de la eficacia con dosis mayores a la dosis diaria de 10 mg, aunque algunos pacientes pueden beneficiarse de dosis mayores.

Aripiprazol no está recomendado en pacientes menores de 15 años con esquizofrenia debido a datos insuficientes sobre seguridad y eficacia.

Episodios maníacos en Trastorno Bipolar I en adolescentes de 13 años o más:

La dosis recomendada de aripiprazol es 10 mg/día administrada una vez al día independientemente de las comidas. Se debe iniciar el tratamiento con 2 mg (usando aripiprazol en solución oral) durante 2 días, valorando utilizar 5 mg durante 2 días adicionales para alcanzar la dosis diaria recomendada de 10 mg.

La duración del tratamiento debe ser la mínima necesaria para el control de los síntomas y no debe exceder de 12 semanas. No se ha demostrado un aumento de la eficacia con dosis superiores a la dosis diaria de 10 mg, y una dosis diaria de 30 mg se asocia con una incidencia sustancialmente mayor de efectos adversos significativos incluyendo eventos relacionados con SEP, somnolencia, fatiga y aumento de peso. Por lo tanto, dosis superiores de 10 mg/día se deben usar en casos excepcionales y con una estrecha monitorización clínica.

Los pacientes más jóvenes tienen un mayor riesgo de sufrir efectos adversos asociados con aripiprazol.

Por ello, no se recomienda el uso de aripiprazol en pacientes menores de 13 años.

Irritabilidad asociada con el trastorno autista:

La seguridad y eficacia de aripiprazol en niños y adolescentes menores de 18 años todavía no han sido establecidas. No se puede hacer una recomendación de la posología.

Pacientes con insuficiencia hepática:

No es necesario un ajuste de dosis en pacientes que presentan insuficiencia hepática leve a moderada. En pacientes que presentan insuficiencia hepática grave, los datos disponibles son insuficientes para establecer recomendaciones. En estos pacientes debe ajustarse la dosis cuidadosamente. Sin embargo, se debe utilizar la dosis máxima de 30 mg/día con precaución en pacientes que presentan insuficiencia hepática grave.

Pacientes con insuficiencia renal:

No es necesario un ajuste de dosis en pacientes que presentan insuficiencia renal.

Pacientes de edad avanzada:

La eficacia de aripiprazol en el tratamiento de esquizofrenia y trastorno bipolar I en pacientes de 65 años o más no ha sido establecida. Debido a una mayor sensibilidad en esta población se debe considerar una dosis inicial menor si lo justifican los factores clínicos.

Sexo: No es necesario ajustar la dosis en función del sexo.

Fumadores: No es necesario un ajuste de dosis en pacientes fumadores debido al metabolismo de aripiprazol.

Ajuste de la dosis debido a interacciones

Cuando se administra conjuntamente aripiprazol con potentes inhibidores de CYP3A4 o CYP2D6, debe reducirse la dosis de aripiprazol. Cuando se deje el tratamiento conjunto con inhibidores de CYP3A4 ó CYP2D6, la dosis de aripiprazol debe ser aumentada.

Cuando se administra conjuntamente aripiprazol con potentes inductores de CYP3A4, la dosis de aripiprazol debe aumentarse. Cuando se deje el tratamiento combinado con inductores de CYP3A4 la dosis de aripiprazol debe entonces reducirse a la dosis recomendada.

Vía de Administración: Los comprimidos bucodispersables de aripiprazol se administran por vía oral.

El comprimido bucodispersable se debe introducir en la boca, sobre la lengua, donde rápidamente se dispersará con la saliva. Se puede tomar con o sin líquido. Es difícil

retirar el comprimido bucodispersable intacto de la boca. Como el comprimido bucodispersable es frágil, se debe tomar inmediatamente una vez abierto el blíster. Otra posibilidad es disolver el comprimido en agua y beber la suspensión resultante.

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aprobación de la evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición: Cada tableta bucodispersable contiene 10 mg o 15 mg de aripiprazol

Forma farmacéutica: Tabletas bucodispersables

Indicaciones: Aripiprazol está indicado en el tratamiento de la esquizofrenia en adultos y adolescentes de 15 años o más.

Aripiprazol está indicado para el tratamiento de los episodios maníacos moderados o severos en pacientes con trastorno bipolar I y en la prevención de nuevos episodios maníacos en adultos que presentaron episodios predominantemente maníacos y que respondieron al tratamiento con aripiprazol.

Aripiprazol está indicado para el tratamiento hasta 12 semanas de los episodios maníacos moderados o severos del Trastorno Bipolar I en adolescentes de 13 años o más.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos.

Precauciones: La mejoría clínica del paciente durante el tratamiento antipsicótico, puede tardar entre varios días a algunas semanas. Los pacientes deben estar estrechamente controlados durante este periodo.

La aparición de comportamiento suicida es inherente a las patologías psicóticas y trastornos del estado de ánimo y en algunos casos han sido notificados algunos

casos tempranos tras la administración inicial o cambio de terapias antipsicóticas, incluyendo el tratamiento con aripiprazol.

Debe realizarse una supervisión estrecha de los pacientes de alto riesgo cuando son tratados con antipsicóticos. Los resultados de un estudio epidemiológico han sugerido que no se incrementó el riesgo de suicidio con aripiprazol comparado con otros antipsicóticos entre pacientes adultos con esquizofrenia o trastorno bipolar. Los datos en pediatría son insuficientes para evaluar este riesgo en pacientes más jóvenes (por debajo de 18 años de edad), pero existen pruebas de que el riesgo de suicidio persiste más allá de las 4 primeras semanas de tratamiento con antipsicóticos atípicos, incluyendo aripiprazol.

Advertencias:

- Alteraciones cardiovasculares:

Aripiprazol debe ser utilizado con precaución en pacientes que presentan enfermedad cardiovascular conocida (historia de infarto de miocardio o enfermedad isquémica cardíaca, fallo cardíaco, o anomalías de la conducción), enfermedad cerebrovascular, condiciones en las que puede predisponerse a pacientes a la hipotensión (deshidratación, hipovolemia, y tratamiento con medicamentos antihipertensivos) o hipertensión, incluyendo acelerada o maligna.

Se han notificado casos de tromboembolismo venoso (TEV) con medicamentos antipsicóticos. Dado que los pacientes tratados con antipsicóticos presentan a menudo factores de riesgo adquiridos para el TEV, se deben identificar todos los posibles factores de riesgo de TEV antes y durante el tratamiento con aripiprazol, así como tomarse las correspondientes medidas preventivas.

- Anormalidades de la conducción

En ensayos clínicos de aripiprazol, la incidencia de la prolongación del intervalo QT fue comparable al placebo. Como con otros antipsicóticos, aripiprazol debería ser utilizado con precaución en pacientes con historia familiar de prolongación del intervalo QT.

- Discinesia tardía

En ensayos clínicos de hasta un año de duración, se han notificado casos poco frecuentes de discinesia durante el tratamiento con aripiprazol. Si aparecen

signos y síntomas de discinesia tardía en un paciente tratado con aripiprazol, se debe considerar una reducción de dosis o la interrupción del tratamiento. Estos síntomas pueden empeorar temporalmente o incluso pueden manifestarse después de la interrupción del tratamiento.

- Otros síntomas extrapiramidales

En ensayos clínicos pediátricos de aripiprazol se observó acatisia y parkinsonismo. Si aparecen signos y síntomas de otros SEP en un paciente tratado con aripiprazol, se debe considerar una reducción de dosis y una estrecha monitorización clínica.

- Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM)

SNM es un complejo de síntomas potencialmente mortal asociado con fármacos antipsicóticos. En ensayos clínicos se han notificado casos raros de SNM durante el tratamiento con aripiprazol. Las manifestaciones clínicas del SNM son hipertermia, rigidez muscular, estado mental alterado y evidencia de inestabilidad autonómica (pulso o presión sanguínea irregular, taquicardia, diaforesis y disritmia cardíaca). Los signos adicionales pueden incluir un aumento de creatina fosfoquinasa, mioglobinuria (rabdomiólisis), e insuficiencia renal aguda. También se han notificado elevaciones de la creatina fosfoquinasa y rabdomiólisis no necesariamente asociadas con el SNM. Si un paciente desarrolla signos y síntomas indicativos de SNM, o presenta una fiebre alta inexplicable sin manifestaciones clínicas adicionales de SNM, todos los medicamentos antipsicóticos, incluyendo aripiprazol, deben ser interrumpidos.

- Convulsiones

En ensayos clínicos se han notificado casos poco frecuentes de convulsiones durante el tratamiento con aripiprazol. Por lo tanto, se debe utilizar aripiprazol con precaución en pacientes epilépticos o con historia de convulsiones.

- Pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con demencia

Aumento de mortalidad: en tres ensayos controlados con placebo (n= 938; edad media: 82,4 años; rango: 56-99 años) de aripiprazol en pacientes de edad avanzada con psicosis asociada a la enfermedad de Alzheimer, los pacientes tratados con aripiprazol presentaron mayor riesgo de muerte comparado con placebo. El porcentaje de muerte en pacientes tratados con aripiprazol fue del

3,5% comparado con el 1,7% del grupo placebo. Aunque las causas de muerte fueron variadas, la mayoría de las muertes parecieron ser de naturaleza cardiovascular (por ejemplo, fallo cardíaco, muerte súbita) o infecciosa (por ejemplo, neumonía).

Reacciones adversas cerebrovasculares:

En los mismos ensayos, se notificaron reacciones adversas cerebrovasculares (por ejemplo ictus, crisis isquémica transitoria), incluyendo casos con desenlace fatal (media de edad: 84 años; rango: 78-88 años). En total, en estos ensayos, un 1,3% de los pacientes tratados con aripiprazol notificaron reacciones adversas cerebrovasculares en comparación con un 0,6% de los pacientes tratados con placebo. Esta diferencia no fue estadísticamente significativa. Sin embargo, en uno de estos ensayos, un ensayo de dosis fijas, hubo una relación dosis respuesta significativa para las reacciones adversas cerebrovasculares en pacientes tratados con aripiprazol. Aripiprazol no está indicado para el tratamiento de la psicosis relacionada con demencia.

- Hiperglucemia y diabetes mellitus:

Se ha notificado hiperglucemia, en algunos casos extrema y asociada con cetoacidosis o coma hiperosmolar o muerte, en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos, incluyendo aripiprazol. Los factores de riesgo que pueden predisponer a los pacientes a padecer complicaciones graves incluyen la obesidad y la historia familiar de diabetes. En los ensayos clínicos con aripiprazol, no hubo diferencias significativas en la tasa de incidencia de reacciones adversas hiperglucémicas (incluyendo diabetes) en los valores clínicos anómalos de glucemia en comparación con placebo. No se dispone de la valoración del riesgo exacto de reacciones adversas hiperglucémicas que permita la comparación directa entre pacientes tratados con aripiprazol y pacientes tratados con otros antipsicóticos atípicos. Se debe prestar atención a los signos y síntomas de hiperglucemia (como polidipsia, poliuria, polifagia y debilidad), en pacientes tratados con antipsicóticos, incluyendo aripiprazol, y se debe monitorizar regularmente en pacientes con diabetes mellitus o con factores de riesgo de diabetes mellitus por el empeoramiento del control de glucosa.

- Hipersensibilidad:

Al igual que otros medicamentos pueden aparecer reacciones de hipersensibilidad con aripiprazol, caracterizadas por síntomas alérgicos.

Aumento de peso: el aumento de peso se ve comúnmente en pacientes con esquizofrenia y manía bipolar debido a la co-morbilidad, uso de antipsicóticos conocidos que causan aumento de peso, estilo de vida poco saludable, y puede conducir a complicaciones graves. El aumento de peso ha sido notificado en la post-comercialización entre pacientes a los que se les prescribe aripiprazol. Cuando se han visto, han sido habitualmente en aquellos con factores significativos de riesgo tales como historia de diabetes, alteraciones tiroideas o adenoma de la pituitaria. En ensayos clínicos con aripiprazol no se ha mostrado que induzcan a aumento de peso clínicamente relevante en adultos. En ensayos clínicos de pacientes adolescentes con trastorno bipolar, aripiprazol ha mostrado que está relacionado con un aumento de peso después de 4 semanas de tratamiento. El aumento de peso debe ser monitorizado en pacientes adolescentes con trastorno bipolar. Si el aumento de peso es clínicamente significativo, debe considerarse la reducción de dosis.

- **Disfagia:**

Dismotilidad esofágica y aspiración han sido asociadas con el tratamiento de antipsicóticos incluyendo aripiprazol. Aripiprazol y otros medicamentos antipsicóticos deben ser utilizados con precaución en pacientes con riesgo de neumonía por aspiración.

Adicción al juego: se han notificado casos post-comercialización de adicción al juego entre pacientes tratados con aripiprazol, independientemente de si estos pacientes tenían antecedentes. El riesgo puede ser mayor en pacientes con antecedentes de adicción al juego y deben ser controlados cuidadosamente.

- **Pacientes con fenilcetonuria:**

Este medicamento puede ser perjudicial para personas con fenilcetonuria porque contiene aspartamo, que es una fuente de fenilalanina.

- **Pacientes con co-morbilidad asociada al TDAH:**

A pesar de la alta frecuencia de co-morbilidad asociada al Trastorno Bipolar I y al TDAH, los datos de seguridad sobre el uso concomitante de aripiprazol y estimulantes son muy escasos; por lo tanto, debe tenerse extrema precaución cuando estos medicamentos son administrados conjuntamente.

- **Embarazo:**

No hay ensayos en mujeres embarazadas bien controlados y adecuados con aripiprazol. Se han notificado anomalías congénitas; sin embargo, no se ha podido establecer una relación causal con aripiprazol. Los estudios realizados en animales, no pueden excluir el desarrollo potencial de toxicidad. Las pacientes deben comunicar a su médico si están embarazadas o tienen intención de quedarse embarazadas durante el tratamiento con aripiprazol. Debido a información de seguridad insuficiente en humanos y datos inciertos en estudios de reproducción animal, este medicamento no debe utilizarse en el embarazo, a menos que el beneficio esperado justifique claramente un riesgo potencial en el feto.

Los recién nacidos expuestos a antipsicóticos (como aripiprazol) durante el tercer trimestre de embarazo están en peligro de sufrir reacciones adversas como síntomas extrapiramidales y/o síndromes de abstinencia que pueden variar en gravedad y duración tras la exposición. Se han notificado casos de síntomas de agitación, hipertonía, hipotonía, temblor, somnolencia, dificultad respiratoria o alteraciones alimenticias. Por consiguiente, se debe vigilar estrechamente a los recién nacidos.

- **Lactancia:**

Aripiprazol se excreta en la leche materna humana. Se debe advertir a las pacientes que no den el pecho si están tomando aripiprazol.

- **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:**

Al igual que con otros antipsicóticos, los pacientes deben tener cuidado al utilizar máquinas peligrosas, incluyendo vehículos a motor, hasta que tengan la certeza de que aripiprazol no les afecta negativamente. Algunos pacientes pediátricos con Trastorno Bipolar I tienen una mayor incidencia de somnolencia y fatiga

Reacciones adversas: Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia en los ensayos controlados con placebo son acatisia y náuseas manifestándose cada una en más del 3% de los pacientes tratados con aripiprazol oral.

Tabla de reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas se producen con más frecuencia ($\geq 1/100$) que con placebo, o fueron identificadas como reacciones adversas de posible relevancia médica (*).

La frecuencia de reacciones adversas listadas a continuación se definen siguiendo la siguiente clasificación: frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) y poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$).

Trastornos psiquiátricos

Frecuentes: agitación, insomnio, ansiedad

Poco frecuentes: depresión*

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: trastorno extrapiramidal, acatisia, temblor, vértigo, somnolencia, sedación, cefalea

Trastornos oculares

Frecuentes: visión borrosa

Trastornos cardíacos

Poco frecuentes: taquicardia*

Trastornos vasculares

Poco frecuentes: hipotensión ortostática*

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: dispepsia, vómitos, náuseas, estreñimiento, hipersecreción salivar

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes: fatiga

Descripción de reacciones adversas seleccionadas:

Síntomas extrapiramidales (SEP):

- **Esquizofrenia:** En un ensayo controlado a largo plazo de 52 semanas, los pacientes tratados con aripiprazol tuvieron una incidencia global menor (25,8%) de SEP incluyendo parkinsonismo, acatisia, distonía y discinesia, comparados con aquellos tratados con haloperidol (57,3%). En un ensayo controlado con placebo a largo plazo, de 26 semanas, la incidencia de SEP fue de 19% para pacientes tratados con aripiprazol y 13,1% para pacientes tratados con placebo. En otro ensayo controlado a largo plazo de 26 semanas, la incidencia de SEP fue de 14,8% para pacientes tratados con aripiprazol y 15,1% para pacientes tratados con olanzapina.

- **Episodios maníacos en Trastorno Bipolar I:** En un ensayo controlado de 12 semanas de duración, la incidencia de SEP fue de 23,5% en pacientes tratados con aripiprazol y de 53,3% en pacientes tratados con haloperidol. En otro ensayo, también de 12 semanas de duración, la incidencia de SEP fue de 26,6% en pacientes tratados con aripiprazol y de 17,6% para aquellos tratados con litio. En la fase de mantenimiento a largo plazo de 26 semanas de duración de un ensayo controlado con placebo, la incidencia de SEP fue de 18,2% en pacientes tratados con aripiprazol y de 15,7% en pacientes tratados con placebo.

En ensayos controlados con placebo, la incidencia de acatisia en pacientes con trastorno bipolar fue de 12,1% en los tratados con aripiprazol y de 3,2% en

aquellos que recibieron placebo. En pacientes con esquizofrenia la incidencia de acatisia fue de 6,2% para aripiprazol y de 3,0% para placebo.

Distonía:

Efecto de clase: En individuos susceptibles y durante los primeros días de tratamiento pueden producirse los síntomas de distonía, contracciones prolongadas anormales de grupos de músculos. Los síntomas de distonía incluyen: espasmo de los músculos del cuello, progresando a veces a contracción de la garganta, dificultad para tragar, dificultad para respirar, y/o protrusión de la lengua. Aunque estos síntomas pueden producirse a bajas dosis, ocurren más frecuentemente y con mayor gravedad con fármacos antipsicóticos de primera generación de alta potencia y a mayores dosis. Se observa un elevado riesgo de distonía en los grupos de varones y edades más jóvenes.

La comparación entre aripiprazol y placebo en aquella proporción de pacientes que experimentan potencialmente cambios clínicamente significativos en los parámetros lipídicos y rutinarios de laboratorio no revelan ninguna diferencia médica importante. Se observaron aumentos de CPK (Creatina Fosfoquinasa), generalmente transitorios y asintomáticos, en el 3,5% de pacientes tratados con aripiprazol en comparación al 2,0% de pacientes que recibieron placebo.

Otros hallazgos:

Se han notificado reacciones adversas durante el tratamiento con aripiprazol que son conocidos en asociación con la terapia antipsicótica, incluyendo el síndrome neuroléptico maligno, discinesia tardía, convulsiones, reacciones adversas cerebrovasculares y aumento de mortalidad en pacientes ancianos con demencia, hiperglucemia y diabetes mellitus.

Población pediátrica:

Esquizofrenia en adolescentes de 15 años o más:

En un ensayo controlado con placebo a corto plazo en 302 adolescentes (13-17 años) con esquizofrenia, la frecuencia y el tipo de efectos indeseables fueron similares a los de los adultos, excepto las siguientes reacciones que se manifestaron con más frecuencia en adolescentes que en los adultos que recibieron aripiprazol (y con más frecuencia que con placebo): somnolencia/sedación y trastorno extrapiramidal fueron notificadas como muy frecuentes ($\geq 1/10$), y sequedad de boca, aumento del apetito, y hipotensión ortostática fueron notificados como frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$).

El perfil de seguridad en un ensayo abierto de 26 semanas fue similar al del ensayo controlado con placebo a corto plazo. En la población de adolescentes con esquizofrenia (13-17 años) con exposición de hasta 2 años, la incidencia de niveles séricos de prolactina bajos en mujeres ($< 3\text{ng/ml}$) y en hombres ($< 2\text{ng/ml}$) fue 29,5% y 48,3%, respectivamente.

Episodios maníacos en Trastorno Bipolar I en adolescentes de 13 años o más

La frecuencia y el tipo de efectos indeseables en adolescentes con Trastorno Bipolar I fueron similares a los de los adultos excepto por las siguientes reacciones: muy frecuentes ($\geq 1/10$) somnolencia (23,0%), trastorno extrapiramidal (18,4%), acatisia (16,0%), y fatiga (11,8%); y frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$) dolor abdominal superior, aumento de la frecuencia cardíaca, aumento de peso, aumento del apetito, fasciculaciones musculares y disquinesia.

Los siguientes efectos indeseables tuvieron una posible relación de dosis respuesta; trastorno extrapiramidal (las incidencias con 10 mg fueron 9,1%, con 30 mg 28,8%, con placebo 1,7%); y acatisia (las incidencias con 10 mg fueron 12,1%, con 30 mg 20,3%, con placebo 1,7%).

Los cambios medios de peso en adolescentes con Trastorno Bipolar I a las 12 y 30 semanas con aripiprazol fueron 2,4 kg y 5,8 kg, y con placebo 0,2 kg y 2,3 kg respectivamente.

En la población pediátrica la somnolencia y fatiga se observaron con mayor frecuencia en pacientes con trastorno bipolar que en pacientes con esquizofrenia. En la población pediátrica bipolar (10-17 años) con exposición de hasta 30 semanas, la incidencia de niveles séricos de prolactina bajos en mujeres ($< 3\text{ng/ml}$) y en hombres ($< 2\text{ng/ml}$) fue 28,0% y 53,3%, respectivamente.

Post-comercialización:

Se han notificado las siguientes reacciones adversas durante la vigilancia post-comercialización. Se desconoce la frecuencia de estos efectos (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: leucopenia, neutropenia, trombocitopenia

Trastornos del sistema inmunológico: reacciones alérgicas (por ejemplo, reacción anafiláctica, angioedema con inflamación de la lengua, edema en la lengua, edema en la cara, prurito, o urticaria)

Trastornos endocrinos: hiperglicemia, diabetes mellitus, cetoacidosis diabética, coma diabético hiperosmolar

Trastornos del metabolismo y de la nutrición: Aumento de peso, pérdida de peso, anorexia, hiponatremia

Trastornos psiquiátricos: agitación, nerviosismo, adicción al juego; intento de suicidio, ideación suicida y suicidio consumado

Trastornos del sistema nervioso: trastornos del lenguaje, síndrome neuroléptico maligno (SNM), convulsiones tonicoclónicas generalizadas, síndrome serotoninérgico

Trastornos cardíacos: prolongación del intervalo QT, arritmia ventricular, muerte súbita inexplicada, paro cardíaco, torsades de pointes, bradicardia

Trastornos vasculares: síncope, hipertensión, tromboembolismo venoso (incluyendo embolia pulmonar y trombosis venosa profunda)

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Espasmo orofaríngeo, laringoespasma, neumonía de aspiración

Trastornos gastrointestinales: Pancreatitis, disfagia, molestia abdominal, malestar de estómago, diarrea

Trastornos hepatobiliares: fallo hepático, ictericia, hepatitis, aumento de alanina aminotransferasa (ALT), aumento de aspartato aminotransferasa (AST), aumento de la gamma glutamil transferasa (GGT), aumento de la fosfatasa alcalina

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Erupción cutánea, reacción de fotosensibilidad, alopecia, hiperhidrosis

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Rabdomiólisis, mialgia, rigidez

Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales: Síndrome de abstinencia neonatal

Trastornos renales y urinarios: Incontinencia urinaria, retención urinaria

Trastornos del aparato reproductor y de la mama: Priapismo

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Trastorno de la regulación de la temperatura (por ejemplo, hipotermia, pirexia), dolor torácico, edema periférico

Exploraciones complementarias: Aumento de la creatina fosfoquinasa, aumento de los niveles de glucosa en sangre, fluctuación de los niveles de glucosa en sangre, aumento de la hemoglobina glicosilada

Sobredosis:

En ensayos clínicos y durante la experiencia post-comercialización se ha identificado sobredosis aguda involuntaria o voluntaria con solo aripiprazol en pacientes adultos con dosis notificadas estimadas de hasta 1260 mg sin ningún desenlace fatal. Los signos y síntomas de potencial importancia clínica observados incluyeron letargia, aumento de la presión sanguínea, somnolencia, taquicardia, náuseas, vómitos, y diarrea. Además, se han recibido informes de sobredosis involuntaria accidental con solo aripiprazol (hasta 195 mg) en niños sin ningún desenlace fatal. Los signos y síntomas médicos potencialmente graves notificados incluyeron somnolencia, pérdida del conocimiento transitorio y síntomas extrapiramidales.

Durante la experiencia post-comercialización, los signos y síntomas de potencial importancia clínica observados en pacientes adultos que han tomado una sobredosis de aripiprazol solo, a dosis de hasta 1.260 mg, incluyen letargia, aumento de la presión sanguínea, somnolencia, taquicardia y vómitos. Además, se han recibido noticias de sobredosis involuntaria con aripiprazol solo (hasta 195 mg) en niños. Los signos y síntomas médicos potencialmente graves comunicados incluyen síntomas extrapiramidales y pérdida del conocimiento transitorio.

El tratamiento de la sobredosis debe concentrarse en una terapia de sostén, manteniendo una adecuada aireación, oxigenación y ventilación, y tratamiento sintomático. Se debe considerar la posibilidad de múltiples medicamentos implicados. Entonces, se debe empezar inmediatamente la monitorización

cardiovascular y se debe incluir la monitorización electrocardiográfica continua para detectar posibles arritmias. En cualquier confirmación o sospecha de sobredosis con aripiprazol, la monitorización y supervisión médica debe continuar hasta la recuperación del paciente.

Carbón activado (50 g) administrado una hora después de aripiprazol, disminuyó la C_{max} en 41% y el AUC de aripiprazol en el 51%, esto sugiere que el carbón puede ser eficaz en el tratamiento de la sobredosis.

Aunque no hay información sobre los efectos de la hemodiálisis al tratar una sobredosis de aripiprazol, es improbable que sea útil en el tratamiento de la sobredosis dado que aripiprazol presenta una fuerte unión a proteínas plasmáticas.

Interacciones: Debido al antagonismo del receptor α 1-adrenérgico, aripiprazol puede aumentar los efectos de ciertos agentes antihipertensivos.

Debido a la acción principal de aripiprazol en el SNC, se deben utilizar aripiprazol con precaución cuando se utilice en combinación con alcohol u otros medicamentos de acción central, ya que se solapan las reacciones adversas como sedación.

Debe utilizarse con precaución la administración concomitante de aripiprazol con otros medicamentos que produzcan prolongación del intervalo QT o trastornos electrolíticos.

Interacción de otros medicamentos con aripiprazol:

Famotidina, antagonista H₂ bloqueante de los ácidos gástricos, reduce la tasa de absorción de aripiprazol, pero se considera que este efecto no es clínicamente significativo.

Aripiprazol se metaboliza por múltiples vías involucrando los enzimas CYP2D6 y CYP3A4 pero no el enzima CYP1A. Por lo tanto, no es necesario un ajuste de dosis en fumadores.

En un ensayo clínico en sujetos sanos, un potente inhibidor de CYP2D6 (quinidina) aumentó el AUC de aripiprazol en 107%, mientras que la C_{max} no varió. El AUC y la C_{max} de dehidro-aripiprazol, el metabolito activo, disminuyeron un 32% y un 47%, respectivamente. La dosis de aripiprazol se debe reducir a la

mitad de la dosis prescrita si se administra aripiprazol conjuntamente con quinidina.

Otros potentes inhibidores de CYP2D6, como fluoxetina o paroxetina, posiblemente tengan efectos similares y se deben administrar, por lo tanto, reducciones similares de dosis.

En un ensayo clínico en sujetos sanos, un potente inhibidor de CYP3A4 (ketoconazol) aumentó el AUC y la C_{max} de aripiprazol en 63% y 37%, respectivamente. Aumentó el AUC y la C_{max} de dehidro-aripiprazol en 77% y 43%, respectivamente. En metabolizadores lentos de CYP2D6, el uso concomitante de potentes inhibidores de CYP3A4 puede aumentar las concentraciones plasmáticas de aripiprazol comparado con metabolizadores rápidos de CYP2D6. Cuando se considere la administración concomitante de ketoconazol u otro potente inhibidor CYP3A4 con aripiprazol el posible beneficio debe estar por encima del posible riesgo para el paciente. Si se administra ketoconazol junto con aripiprazol, la dosis de aripiprazol se debe reducir a la mitad de la dosis prescrita.

Con otros potentes inhibidores de CYP3A4 como itraconazol e inhibidores de la proteasa VIH, se pueden esperar efectos similares y se deben administrar, por lo tanto, reducciones similares de dosis. En caso de interrupción del inhibidor CYP2D6 ó 3A4, se debe aumentar la dosis de aripiprazol hasta el nivel anterior a la iniciación del tratamiento concomitante.

Se pueden esperar pequeños aumentos de las concentraciones de aripiprazol cuando se utiliza de forma concomitante con inhibidores débiles del CYP3A4 (por ejemplo, diltiazem o escitalopram) o del CYP2D6.

Después de una administración concomitante con carbamazepina, un potente inductor de CYP3A4, las medias geométricas de C_{max} y AUC para aripiprazol fueron 68% y 73% más bajas, respectivamente, si se compara con la administración de aripiprazol (30 mg) sólo. Del mismo modo, las medias geométricas de C_{max} y AUC para dehidro-aripiprazol después de la co-administración de carbamazepina fueron 69% y 71% más bajas, respectivamente, que las de un tratamiento con aripiprazol sólo.

La dosis de aripiprazol debe ser duplicada cuando se administra conjuntamente con carbamazepina. De otros potentes inductores de CYP3A4 (tales como rifampicina, rifabutina, fenitoina, fenobarbital, primidona, efavirenz, nevirapina y Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) se deben esperar efectos similares y se deben administrar, por lo tanto, aumentos similares de dosis. En cuanto se

suspendan los inductores potentes de CYP3A4 la dosis de aripiprazol debe ser reducida a la dosis recomendada.

No se han encontrado cambios clínicamente significativos si se administra conjuntamente aripiprazol con valproato o litio.

Síndrome serotoninérgico: se han notificado casos de síndrome serotoninérgico en pacientes en tratamiento con aripiprazol, especialmente en casos de tratamiento concomitante con otros medicamentos serotoninérgicos como ISRS/IRSN, o con medicamentos conocidos por aumentar las concentraciones de aripiprazol.

Interacción de aripiprazol con otros medicamentos:

En ensayos clínicos, dosis de aripiprazol de 10-30 mg/día no tuvieron efectos significativos sobre el metabolismo de los sustratos CYP2D6 (índice dextrometorfano/3-metoximorfina), 2C9 (warfarina), 2C19 (omeprazol) y 3A4 (dextrometorfano). Además aripiprazol y dehidro-aripiprazol no modifican el metabolismo mediado por CYP1A2, *in vitro*. Por lo tanto, es improbable que aripiprazol provoque interacciones medicamentosas clínicamente importantes mediadas por estas enzimas.

Cuando se administra aripiprazol conjuntamente con valproato, litio o lamotrigina, no se han encontrado cambios clínicamente significativos en las concentraciones de valproato, Litio o lamotrigina.

Dosificación y Grupo Etario:

- Adultos:

Esquizofrenia:

La dosis recomendada de inicio de aripiprazol es de 10 ó 15 mg/día con una dosis de mantenimiento de 15 mg/día administrada como una única dosis diaria independientemente de las comidas.

Aripiprazol es eficaz en un rango de dosis de 10 a 30 mg/día. No se ha demostrado un aumento de la eficacia con dosis mayores a la dosis diaria de 15 mg, aunque algunos pacientes pueden beneficiarse de dosis mayores. La dosis máxima diaria no deberá exceder 30 mg/día.

Episodios maníacos en Trastorno Bipolar I:

La dosis de inicio recomendada de aripiprazol es de 15 mg administrada como una única dosis diaria independientemente de las comidas en monoterapia o terapia combinada. Algunos pacientes podrían beneficiarse de dosis mayores. La dosis máxima diaria no deberá exceder los 30 mg.

Prevención de recaídas de episodios maníacos en trastorno bipolar I:

Para prevenir las recaídas de episodios maníacos en pacientes que han estado tomando aripiprazol en monoterapia o terapia combinada, continuar con la misma dosis. Se deben considerar ajustes de la posología diaria, incluyendo reducción de la dosis, según el estado clínico.

- Población pediátrica:

Esquizofrenia en adolescentes de 15 años y más:

La dosis recomendada de aripiprazol es 10 mg/día administrada como una única dosis diaria independientemente de las comidas. El tratamiento debería ser iniciado con 2 mg (usando aripiprazol en solución oral) durante 2 días, incrementado a 5 mg durante 2 días adicionales para alcanzar la dosis recomendada diaria de 10 mg. En caso necesario, aumentos de dosis posteriores deberían ser administrados en incrementos de 5 de mg sin exceder la dosis máxima diaria de 30 mg.

Aripiprazol es eficaz en un rango de dosis de 10 a 30 mg/día. No se ha demostrado un aumento de la eficacia con dosis mayores a la dosis diaria de 10 mg, aunque algunos pacientes pueden beneficiarse de dosis mayores. Aripiprazol no está recomendado en pacientes menores de 15 años con esquizofrenia debido a datos insuficientes sobre seguridad y eficacia.

Episodios maníacos en Trastorno Bipolar I en adolescentes de 13 años o más:

La dosis recomendada de aripiprazol es 10 mg/día administrada una vez al día independientemente de las comidas. Se debe iniciar el tratamiento con 2 mg (usando aripiprazol en solución oral) durante 2 días, valorando utilizar 5 mg durante 2 días adicionales para alcanzar la dosis diaria recomendada de 10 mg.

La duración del tratamiento debe ser la mínima necesaria para el control de los síntomas y no debe exceder de 12 semanas. No se ha demostrado un aumento de la eficacia con dosis superiores a la dosis diaria de 10 mg, y una dosis diaria de 30 mg se asocia con una incidencia sustancialmente mayor de efectos adversos significativos incluyendo eventos relacionados con SEP, somnolencia, fatiga y aumento de peso. Por lo tanto, dosis superiores de 10 mg/día se deben usar en casos excepcionales y con una estrecha monitorización clínica.

Los pacientes más jóvenes tienen un mayor riesgo de sufrir efectos adversos asociados con aripiprazol.

Por ello, no se recomienda el uso de aripiprazol en pacientes menores de 13 años.

Irritabilidad asociada con el trastorno autista:

La seguridad y eficacia de aripiprazol en niños y adolescentes menores de 18 años todavía no han sido establecidas. No se puede hacer una recomendación de la posología.

Pacientes con insuficiencia hepática:

No es necesario un ajuste de dosis en pacientes que presentan insuficiencia hepática leve a moderada. En pacientes que presentan insuficiencia hepática grave, los datos disponibles son insuficientes para establecer recomendaciones. En estos pacientes debe ajustarse la dosis cuidadosamente. Sin embargo, se debe utilizar la dosis máxima de 30 mg/día con precaución en pacientes que presentan insuficiencia hepática grave.

Pacientes con insuficiencia renal:

No es necesario un ajuste de dosis en pacientes que presentan insuficiencia renal.

Pacientes de edad avanzada:

La eficacia de aripiprazol en el tratamiento de esquizofrenia y trastorno bipolar I en pacientes de 65 años o más no ha sido establecida. Debido a una mayor sensibilidad en esta población se debe considerar una dosis inicial menor si lo justifican los factores clínicos.

Sexo: No es necesario ajustar la dosis en función del sexo.

Fumadores: No es necesario un ajuste de dosis en pacientes fumadores debido al metabolismo de aripiprazol.

Ajuste de la dosis debido a interacciones

Cuando se administra conjuntamente aripiprazol con potentes inhibidores de CYP3A4 o CYP2D6, debe reducirse la dosis de aripiprazol. Cuando se deje el tratamiento conjunto con inhibidores de CYP3A4 ó CYP2D6, la dosis de aripiprazol debe ser aumentada.

Cuando se administra conjuntamente aripiprazol con potentes inductores de CYP3A4, la dosis de aripiprazol debe aumentarse. Cuando se deje el tratamiento combinado con inductores de CYP3A4 la dosis de aripiprazol debe entonces reducirse a la dosis recomendada.

Vía de Administración: Los comprimidos bucodispersables de aripiprazol se administran por vía oral.

El comprimido bucodispersable se debe introducir en la boca, sobre la lengua, donde rápidamente se dispersará con la saliva. Se puede tomar con o sin líquido. Es difícil retirar el comprimido bucodispersable intacto de la boca. Como el comprimido bucodispersable es frágil, se debe tomar inmediatamente una vez abierto el blíster. Otra posibilidad es disolver el comprimido en agua y beber la suspensión resultante.

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 19.16.0.0.N10

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

3.1.5.6. IBUPROFENO 400 mg / CAFEÍNA 65 mg

Expediente : 20078034
Radicado : 2014068246 / 2014068938
Fecha : 06/06/2014
Interesado : Pfizer S.A.S.
Fabricante : Pfizer S.R.L

Composición: Cada tableta recubierta contiene Ibuprofeno 400 mg, Cafeína 65 mg.

Forma farmacéutica: Tableta Recubierta

Indicaciones: Analgésico antipirético

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la cafeína, al ibuprofeno o cualquier otro componente del producto, a los salicilatos u otros antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Historia previa o actual de úlcera gastrointestinal o sangrado gastrointestinal. No administrar durante el tercer trimestre del embarazo

Precauciones y advertencias: A menos que sea prescrito por un profesional de la salud suspenda la administración y consulte a su médico si el dolor empeora o persiste por más de 10 días, si la fiebre empeora o persiste por más de 3 días. Detenga su uso y consulte a su médico si nota una reacción alérgica severa incluyendo enrojecimiento de la piel, rash o ampollas; si presenta vómito con sangre, sangre en las heces o heces negras.

Consulte a su médico antes de usar si usted tiene asma, enfermedad cardíaca, cirrosis hepática, hipertensión ó enfermedad renal; si usted está consumiendo otro AINE. La administración continua a largo plazo puede incrementar el riesgo de ataque cardíaco ó infarto.

Los efectos secundarios pueden ser minimizados con el uso de dosis bajas por períodos cortos de tiempo. Adminístrese con precaución en pacientes mayores de 60 años. Manténgase fuera del alcance de los niños. En caso de embarazo o lactancia consulte a su médico antes de usar. Limite la administración de medicamentos, alimentos o bebidas que contengan cafeína.

Interacciones:

Sí está consumiendo otro AINE, anticoagulantes o cualquier otro medicamento consulte a su médico antes de usar. Si está consumiendo ácido acetilsalicílico para la prevención de un infarto de miocardio (cardioprotector) o un accidente cerebro vascular (ACV), preguntar al médico antes de usar este medicamento, debido a que el ibuprofeno puede disminuir el beneficio del ácido acetilsalicílico.

Acta No. 16 de 2014

Página 202 de 377

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Sobredosis:

En caso de sobredosis accidental, discontinuar el uso y consultar para asistencia médica inmediata

Dosificación y Grupo Etario: Adultos y mayores de 12 años: Tome 1 Tableta Recubierta cada 8 horas sin exceder de 3 Tabletas Recubiertas en 24 horas. No se recomienda para menores de 12 años de edad

Vía de Administración: Vía Oral

Interacciones: Sí está consumiendo otro AINE, anticoagulantes o cualquier otro medicamento consulte a su médico antes de usar. Si está consumiendo ácido acetilsalicílico para la prevención de un infarto de miocardio (cardioprotector) o un accidente cerebro vascular (ACV), preguntar al médico antes de usar este medicamento, debido a que el ibuprofeno puede disminuir el beneficio del ácido acetilsalicílico.

Se requiere precaución cuando el ibuprofeno se combina con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) debido a un incremento en el riesgo de sangrado gastrointestinal.

Se debe tener precaución cuando el ibuprofeno se combina con litio, debido a un aumento de las concentraciones plasmáticas de litio.

Efectos Adversos:

Ibuprofeno:

- Sangre y sistema linfático:
Agranulocitosis, anemia, anemia aplásica, anemia hemolítica, leucopenia y trombocitopenia.
- Cardíaco:
Falla cardíaca, infarto de miocardio, angina de pecho.
- Oído y laberinto:
Tinnitus y vértigo.
- Ojos:
Alteraciones visuales.
- Gastrointestinal:
Dolor abdominal, distensión abdominal, enfermedad de Crohn, colitis, constipación, diarrea, dispepsia, flatulencia, gastritis, hemorragia gastrointestinal,

- perforación gastrointestinal, úlcera gastrointestinal, hematemesis, melena, ulceración en la boca, náusea, dolor abdominal alto y vómito.
- General y sitio de administración:
Edema, hinchazón y edema periférico.
 - Hepatobiliar:
Trastornos hepáticos, función hepática anormal, hepatitis e ictericia.
 - Sistema inmune:
Hipersensibilidad, reacción anafiláctica.
 - Infecciones e infestaciones:
Meningitis aséptica, meningitis.
 - Resultados de laboratorio:
Disminución en el hematocrito y disminución en la hemoglobina.
 - Sistema nervioso:
Mareo, cefalea, accidente cerebrovascular.
 - Psiquiátrico:
Nerviosismo.
 - Renal y urinario:
Hematuria, nefritis intersticial, falla renal, síndrome nefrótico, proteinuria, y necrosis papilar renal.
 - Respiratorio, tórax y mediastino:
Asma, broncoespasmo, disnea y sibilancias.
 - Piel y tejido subcutáneo:
Edema angioneurótico, dermatitis bullosa, necrólisis epidérmica tóxica, eritema multiforme, edema facial, rash, rash máculo-papular, prurito, púrpura, síndrome de Stevens-Johnson y urticaria.
 - Vascular:
Hipertensión.
Cafeína
 - Gastrointestinal:
Irritación gastrointestinal
 - Neurológico:
Insomnio.
 - Psiquiátrico:
Agitación, nerviosismo

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:

- Aprobación de indicaciones.
- Aprobación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Aprobación de dosificación.
- Aprobación de la información para prescribir (resumen de las características del producto SPC Versión 1)

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición: Cada tableta recubierta contiene Ibuprofeno 400 mg + Cafeína 65 mg.

Forma farmacéutica: Tableta Recubierta

Indicaciones: Analgésico antipirético

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la cafeína, al ibuprofeno o cualquier otro componente del producto, a los salicilatos u otros antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Historia previa o actual de úlcera gastrointestinal o sangrado gastrointestinal. No administrar durante el tercer trimestre del embarazo

Precauciones y advertencias: A menos que sea prescrito por un profesional de la salud suspenda la administración y consulte a su médico si el dolor empeora o persiste por más de 10 días, si la fiebre empeora o persiste por más de 3 días. Detenga su uso y consulte a su médico si nota una reacción alérgica severa incluyendo enrojecimiento de la piel, rash o ampollas; si presenta vómito con sangre, sangre en las heces o heces negras.

Consulte a su médico antes de usar si usted tiene asma, enfermedad cardíaca, cirrosis hepática, hipertensión ó enfermedad renal; si usted está consumiendo otro AINE. La administración continua a largo plazo puede incrementar el riesgo de ataque cardíaco ó infarto.

Los efectos secundarios pueden ser minimizados con el uso de dosis bajas por períodos cortos de tiempo. Adminístrese con precaución en pacientes mayores de 60 años. Manténgase fuera del alcance de los niños. En caso de embarazo o

Acta No. 16 de 2014

Página 205 de 377

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

lactancia consulte a su médico antes de usar. Limite la administración de medicamentos, alimentos o bebidas que contengan cafeína.

Interacciones:

Sí está consumiendo otro AINE, anticoagulantes o cualquier otro medicamento consulte a su médico antes de usar. Si está consumiendo ácido acetilsalicílico para la prevención de un infarto de miocardio (cardioprotector) o un accidente cerebro vascular (ACV), preguntar al médico antes de usar este medicamento, debido a que el ibuprofeno puede disminuir el beneficio del ácido acetilsalicílico.

Sobredosis:

En caso de sobredosis accidental, discontinuar el uso y consultar para asistencia médica inmediata

Dosificación y Grupo Etario: Adultos y mayores de 12 años: Tome 1 Tableta Recubierta cada 8 horas sin exceder de 3 Tabletas Recubiertas en 24 horas. No se recomienda para menores de 12 años de edad

Vía de Administración: Vía Oral

Interacciones: Sí está consumiendo otro AINE, anticoagulantes o cualquier otro medicamento consulte a su médico antes de usar. Si está consumiendo ácido acetilsalicílico para la prevención de un infarto de miocardio (cardioprotector) o un accidente cerebro vascular (ACV), preguntar al médico antes de usar este medicamento, debido a que el ibuprofeno puede disminuir el beneficio del ácido acetilsalicílico.

Se requiere precaución cuando el ibuprofeno se combina con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) debido a un incremento en el riesgo de sangrado gastrointestinal.

Se debe tener precaución cuando el ibuprofeno se combina con litio, debido a un aumento de las concentraciones plasmáticas de litio.

Efectos Adversos:

Ibuprofeno:

- **Sangre y sistema linfático:
Agranulocitosis, anemia, anemia aplásica, anemia hemolítica, leucopenia y trombocitopenia.**

- **Cardíaco:**
Falla cardiaca, infarto de miocardio, angina de pecho.
- **Oído y laberinto:**
Tinnitus y vértigo.
- **Ojos:**
Alteraciones visuales.
- **Gastrointestinal:**
Dolor abdominal, distensión abdominal, enfermedad de Crohn, colitis, constipación, diarrea, dispepsia, flatulencia, gastritis, hemorragia gastrointestinal, perforación gastrointestinal, úlcera gastrointestinal, hematemesis, melena, ulceración en la boca, náusea, dolor abdominal alto y vómito.
- **General y sitio de administración:**
Edema, hinchazón y edema periférico.
- **Hepatobiliar:**
Trastornos hepáticos, función hepática anormal, hepatitis e ictericia.
- **Sistema inmune:**
Hipersensibilidad, reacción anafiláctica.
- **Infecciones e infestaciones:**
Meningitis aséptica, meningitis.
- **Resultados de laboratorio:**
Disminución en el hematocrito y disminución en la hemoglobina.
- **Sistema nervioso:**
Mareo, cefalea, accidente cerebrovascular.
- **Psiquiátrico:**
Nerviosismo.
- **Renal y urinario:**
Hematuria, nefritis intersticial, falla renal, síndrome nefrótico, proteinuria, y necrosis papilar renal.
- **Respiratorio, tórax y mediastino:**
Asma, broncoespasmo, disnea y sibilancias.
- **Piel y tejido subcutáneo:**
Edema angioneurótico, dermatitis bullosa, necrólisis epidérmica tóxica, eritema multiforme, edema facial, rash, rash máculo-papular, prurito, púrpura, síndrome de Stevens-Johnson y urticaria.
- **Vascular:**
Hipertensión.
Cafeína
- **Gastrointestinal:**

- Irritación gastrointestinal**
- Neurológico:**
Insomnio.
- Psiquiátrico:**
Agitación, nerviosismo

Condición de Venta: Venta Libre

Norma Farmacológica: 19.4.0.0.N50.

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar la información para prescribir (resumen de las características del producto SPC Versión 1), para el producto de la referencia.

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

3.1.5.7. TERBINAFINA CLORHIDRATO 1%

Expediente : 20035037
Radicado : 2013107772
Fecha : 2013/09/23
Interesado : Laboratorios Rety de Colombia S.A. Retycol S.A.

Composición: Cada 100 g de suspensión contienen terbinafina clorhidrato 1g.

Forma farmacéutica: Suspensión en aerosol.

Indicaciones: No tiene aprobadas por cuanto la modalidad del registro es fabricar y exportar.

Contraindicaciones: No tiene aprobadas por cuanto la modalidad del registro es fabricar y exportar.

El grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar sobre la nueva forma farmacéutica del producto “Terbinafina Clorhidrato 1% Suspensión en

Acta No. 16 de 2014

Página 208 de 377

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

aerosol”, su evaluación farmacológica (indicaciones, contraindicaciones y advertencias, posología, vía de administración, condición de venta) y la inclusión en Normas Farmacológicas, teniendo en cuenta la solicitud de cambio de modalidad del Registro Sanitario de “Fabricar y Exportar” a “Fabricar y vender”.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia y su inclusión en la Norma Farmacológica 13.1.3.0.N10.

3.1.5.8. BACLOFEN®

Expediente : 20074580
Radicado : 2014032348/2014091790
Fecha : 2014/07/25
Interesado : RP Pharma S.A.
Fabricante : Sintetica S.A.

Composición:

Cada mL de solución de perfusión contiene 0.05 mg de baclofeno
Cada mL de solución de perfusión contiene 0.5 mg de baclofeno
Cada mL de solución de perfusión contiene 2 mg de baclofeno

Forma farmacéutica: Solución de perfusión

Indicaciones: El baclofeno intratecal está indicado en pacientes con espasticidad crónica severa de origen medular (Asociada con traumatismo, esclerosis múltiple u otros trastornos de la médula espinal) o de origen cerebral, que no responden a antiespásticos administrados por vía oral y/o que experimentan efectos secundarios intolerables a dosis orales efectivas.

En pacientes con espasticidad secundaria a traumatismo de cráneo, se recomienda esperar al menos un año después del traumatismo, tiempo en el cual los síntomas de espasticidad se estabilizan.

- Población pediátrica:

Baclofeno está indicado en pacientes a partir de los 4 años de edad y menores de 18 años con espasticidad crónica severa de origen cerebral o de origen espinal (asociada

con traumatismo, esclerosis múltiple u otras enfermedades de la médula espinal) que no responden a antiespásticos administrados por vía oral (incluido el baclofeno oral) y/o que no toleran las dosis orales eficaces.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad conocida al activo o a cualquiera de los excipientes. El fármaco no debe administrarse por cualquier vía que no sea por vía intratecal.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 05 de 2014, numeral 3.1.5.5., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el inserto versión 17 de marzo de 2014 y la Información para prescribir radicado bajo número 2014091790, para el producto de la referencia.

3.1.6. NUEVA CONCENTRACIÓN

3.1.6.1. CARBOXIMETIL CELULOSA SÓDICA 1%; GLICERINA 0,9%

Expediente : 20078821
Radicado : 2014075541
Fecha : 2014/06/24
Interesado : Tecnoquímicas S.A.
Fabricante : Tecnoquímicas S.A.

Composición: Carboximetil celulosa sódica 10,2 mg; glicerina 9 mg / 1 mL

Indicaciones: Alivio temporal de la sensación de ardor, irritación e incomodidad debidas a la resequedad de los ojos de cualquier causa incluyendo la exposición al viento o al sol. También se puede usar como protección contra una irritación posterior.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes. Solo para uso oftálmico.

Precauciones: Para evitar la contaminación no permitir que la punta del gotero toque ninguna superficie. Coloque la tapa de nuevo después de usar. Suspenda el producto y consulte al médico si experimenta dolor en el ojo, cambios en la visión, enrojecimiento constante o irritación del ojo o si los síntomas persisten o se agravan por más de 72 horas.

Advertencias: Para uso externo solamente.

Reacciones adversas: Los eventos adversos asociados a los colirios con Carboximetilcelulosa y Glicerina son muy infrecuentes y entre estos hiperemia ocular es el más frecuente durante su uso (1%). Las reacciones de hipersensibilidad son raras y pueden ser desencadenadas por el principio activo o por sus excipientes. Usualmente las reacciones de hipersensibilidad o alergias son locales, aunque algunos principios activos pueden tener eventos adversos sistémicos durante su instilación en la superficie ocular como los betabloqueadores o los corticosteroides. Esto no sucede con los agentes viscosantes como la Carboximetilcelulosa y la Glicerina que no tienen absorción por la superficie ocular. Las infecciones secundarias con la instilación frecuente se reducen con la manipulación adecuada de los colirios al evitar la manipulación y el contacto de la punta con superficies contaminadas. Los eventos adversos de la Glicerina se observan por sus efectos deshidratantes a altas concentraciones durante su administración oral como diarrea, cefalea, sed e hiperglucemia. La Glicerina al usarse a bajas concentraciones como excipiente no es usual su asociación con ningún evento adverso.

Entre los eventos adversos reportados durante el uso de esta combinación se han descrito visión borrosa temporalmente, leve sensación quemante y/o punzante, enrojecimiento ocular y sensibilidad a la luz. La Glicerina puede causar una sensación transitoria de irritación local

Interacciones: Tanto la Carboximetilcelulosa sódica y la Glicerina son usadas como estabilizantes, emolientes, solvente y agentes tonificantes en diversos productos farmacéuticos y en la industria alimenticia. No se han reportado interacciones farmacológicas con su uso. Sin embargo, en otras condiciones, se han reportado incompatibilidades para la Carboximetilcelulosa sódica con soluciones fuertemente ácidas, sales de hierro solubles en agua y de algunos otros metales y con la goma xanthan.

Dosificación y Grupo Etario: Aplicar 1 ó 2 gotas en el saco conjuntival de cada ojo afectado a necesidad o según indicación médica.

Vía de Administración: Exclusivamente para uso externo ocular.

Condición de Venta: Venta Libre

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de la evaluación farmacológica para la nueva concentración, aprobación de la información para prescripción y condición de venta sin prescripción médica para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición: Carboximetil celulosa sódica 10,2 mg; glicerina 9 mg / 1 mL

Indicaciones: Alivio temporal de la sensación de ardor, irritación e incomodidad debida a la sequedad de los ojos de cualquier causa incluyendo la exposición al viento o al sol

Retirar la frase “También se puede usar como protección contra una irritación posterior.”

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes. Solo para uso oftálmico.

Precauciones: Para evitar la contaminación no permitir que la punta del gotero toque ninguna superficie. Coloque la tapa de nuevo después de usar. Suspenda el producto y consulte al médico si experimenta dolor en el ojo, cambios en la visión, enrojecimiento constante o irritación del ojo o si los síntomas persisten o se agravan por más de 72 horas.

Advertencias: Para uso externo solamente.

Reacciones adversas: Los eventos adversos asociados a los colirios con Carboximetilcelulosa y Glicerina son muy infrecuentes y entre estos hiperemia ocular es el más frecuente durante su uso (1%). Las reacciones de hipersensibilidad son raras y pueden ser desencadenadas por el principio activo o por sus excipientes. Usualmente las reacciones de hipersensibilidad o alergias son locales, aunque algunos principios activos pueden tener eventos adversos sistémicos durante su instilación en la superficie ocular como los betabloqueadores o los corticosteroides. Esto no sucede con los agentes viscosantes como la Carboximetilcelulosa y la Glicerina que no tienen absorción por la superficie ocular. Las infecciones secundarias con la instilación frecuente se reducen con la manipulación adecuada de los colirios al evitar la manipulación

y el contacto de la punta con superficies contaminadas. Los eventos adversos de la Glicerina se observan por sus efectos deshidratantes a altas concentraciones durante su administración oral como diarrea, cefalea, sed e hiperglucemia. La Glicerina al usarse a bajas concentraciones como excipiente no es usual su asociación con ningún evento adverso.

Entre los eventos adversos reportados durante el uso de esta combinación se han descrito visión borrosa temporalmente, leve sensación quemante y/o punzante, enrojecimiento ocular y sensibilidad a la luz. La Glicerina puede causar una sensación transitoria de irritación local

Interacciones: Tanto la Carboximetilcelulosa sódica y la Glicerina son usadas como estabilizantes, emolientes, solvente y agentes tonificantes en diversos productos farmacéuticos y en la industria alimenticia. No se han reportado interacciones farmacológicas con su uso. Sin embargo, en otras condiciones, se han reportado incompatibilidades para la Carboximetilcelulosa sódica con soluciones fuertemente ácidas, sales de hierro solubles en agua y de algunos otros metales y con la goma xanthan.

Dosificación y Grupo Etario: Aplicar 1 ó 2 gotas en el saco conjuntival de cada ojo afectado a necesidad o según indicación médica.

Vía de Administración: Exclusivamente para uso externo ocular.

Condición de Venta: Venta Libre

Norma Farmacológica: 11.3.12.0.N10

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

3.1.6.2. ZALTRAP®

Expediente : 20078785
Radicado : 2014075160
Fecha : 2014/06/20
Interesado : Sanofi-aventis de Colombia S.A.

Acta No. 16 de 2014

Página 213 de 377

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Fabricante : Sanofi-Aventis Deutschland GMBH

Composición: Cada vial por 1 mL contiene aflibercept 25 mg

Forma farmacéutica: Concentrado para solución para infusión

Indicaciones: Zaltrap® en combinación con quimioterapia a base de irinotecan-fluoropirimidina está indicado para pacientes con cáncer colorrectal metastásico (CCRM) tratados previamente con un régimen de oxaliplatino.

Contraindicaciones: Zaltrap® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad severa conocida al aflibercept o cualquiera de los excipientes de Zaltrap®

Para las contraindicaciones relacionadas con el irinotecan, 5-FU y leucovorina (ácido folínico), consultar la información actual del producto.

Precauciones y Advertencias:

- Hemorragia:

Los pacientes tratados con Zaltrap® tienen un mayor riesgo de hemorragia, incluyendo eventos de hemorragia severa y en algunas ocasiones hemorragias fatales.

Los pacientes deben ser monitoreados en relación con los signos y síntomas de hemorragia GI y otras hemorragias severas. No administrar ZALTRAP® en pacientes con hemorragia severa

- Perforación Gastrointestinal:

En pacientes tratados con Zaltrap® se ha reportado perforación gastrointestinal (GI) incluyendo la perforación GI fatal.

Los pacientes deben ser monitoreados con respecto a los signos y síntomas de perforación GI. Descontinuar la terapia de Zaltrap® en pacientes que presenten perforación GI.

- Formación de Fístulas

En pacientes tratados con Zaltrap® se ha observado formación de fístulas en sitios gastrointestinales y no gastrointestinales.

Descontinuar la terapia de Zaltrap® en pacientes que desarrollen fístulas.

- Hipertensión:

En pacientes en tratamiento con un régimen Zaltrap®/Folfiri se ha observado un mayor riesgo de hipertensión grado 3-4 (incluyendo hipertensión y un caso de hipertensión esencial).

Durante el tratamiento con Zaltrap® se recomienda monitorear la presión arterial al menos cada dos semanas o según esté clínicamente indicado. En caso de hipertensión, tratar con la terapia antihipertensiva apropiada y monitorear la presión arterial regularmente. Suspender la terapia de Zaltrap® en pacientes con hipertensión no controlada. En caso de recurrencia de hipertensión severa, suspender hasta su control y reducir la dosis de Zaltrap® a 2 mg/kg en ciclos subsecuentes. Zaltrap® se debe descontinuar permanentemente en caso de crisis hipertensiva o encefalopatía hipertensiva.

Tenga precaución cuando se administre Zaltrap® a pacientes con historia de enfermedad cardiovascular clínicamente significativa como enfermedad arterial coronaria, o falla cardíaca congestiva. No hay experiencia en estudios clínicos, en administración de ZALTRAP® a pacientes con insuficiencia cardíaca Clase III o IV (clasificación de la NYHA).

- Eventos Tromboembólicos Arteriales:

En pacientes que han recibido Zaltrap® se han observado eventos tromboembólicos arteriales (ETA) (incluyendo ataque isquémico transitorio, accidente cerebrovascular, angina de pecho, trombo intracardiaco, infarto del miocardio, embolismo arterial y colitis isquémica).

Descontinuar Zaltrap® en pacientes que experimenten un ETA

- Proteinuria :

En pacientes tratados con Zaltrap® se ha observado proteinuria severa, síndrome nefrótico y microangiopatía trombótica (MAT)

Durante la terapia con Zaltrap®, monitorear el desarrollo o empeoramiento de la proteinuria por análisis de orina con tira reactiva y/o la relación proteína -creatinina urinaria (RPCU). En pacientes que presenten más de dos cruces para proteínas en las tiras reactivas o una RPCU ≥ 1 se debe recolectar la orina a lo largo de 24 horas.

Suspender la administración de Zaltrap® en presencia de proteinuria ≥ 2 gramos /24 horas y restablecer cuando la proteinuria sea < 2 gramos/24 horas. En caso de

recurrencia, suspender hasta obtener un valor <2 gramos/24 horas y reducir la dosis de Zaltrap® a 2 mg/kg. Descontinuar la terapia de Zaltrap® en pacientes que desarrollen síndrome nefrótico o MAT.

- Neutropenia y Complicaciones Neutropénicas:

Con el régimen de Zaltrap®/Folfiri se reportó una mayor incidencia de complicaciones neutropénicas (neutropenia febril e infección neutropénica).

Se recomienda el recuento sanguíneo completo con un conteo diferencial a nivel basal y antes del inicio de cada ciclo de Zaltrap®. La administración de Zaltrap®/Folfiri debe retrasarse hasta que el recuento de neutrófilos sea $\geq 1,5 \times 10^9/L$. Se debe considerar el uso terapéutico de G-CSF desde la primera presentación de neutropenia grado ≥ 3 y profilaxis secundaria en pacientes con alto riesgo de complicaciones de neutropenia.

- Diarrea y Deshidratación:

Con el régimen Zaltrap®/Folfiri hubo una mayor incidencia de diarrea severa. Se debe instituir una modificación de la dosis del régimen Folfiri y la administración de medicamentos antidiarreicos y rehidratación.

- Reacciones de Hipersensibilidad:

En el estudio pivotal en pacientes con CCRM, se reportaron reacciones severas de hipersensibilidad en los pacientes tratados con el régimen Zaltrap®/Folfiri.

En caso de que se presente una reacción de hipersensibilidad (incluyendo broncoespasmo, disnea, angioedema y anafilaxia), discontinuar el tratamiento y administrar la terapia médica apropiada.

En caso de una reacción de hipersensibilidad leve a moderada (incluyendo enrojecimiento de la piel, erupción cutánea, urticaria y prurito), suspender temporalmente el tratamiento hasta que se resuelva la reacción. Tratar con corticosteroides y/o antihistamínicos según esté indicado clínicamente. En los siguientes ciclos se puede considerar el pretratamiento con corticosteroides y/o antihistamínicos. Se debe tener precaución al volver a tratar pacientes con reacciones previas de hipersensibilidad ya que se han observado reacciones recurrentes de hipersensibilidad en algunos pacientes a pesar del tratamiento profiláctico.

- Comprometimiento de la Cicatrización de Heridas:

Zaltrap® afecta la cicatrización de heridas en modelos animales:

El tratamiento con Zaltrap® está asociado con un posible comprometimiento de la cicatrización de heridas (dehiscencia de heridas, pérdida a través de la anastomosis).

Suspender Zaltrap® por lo menos durante 4 semanas antes de la cirugía electiva.

Se recomienda no iniciar Zaltrap® por lo menos durante 4 semanas después de una cirugía mayor y hasta que la herida quirúrgica haya cicatrizado completamente. Para una cirugía menor, como la colocación de un puerto de acceso venoso central, una biopsia o extracción dental, Zaltrap® puede iniciarse/restablecerse una vez que la herida quirúrgica haya cicatrizado completamente. Descontinuar Zaltrap® en pacientes con comprometimiento de la cicatrización de la herida que requiera intervención médica.

Síndrome de Leucoencefalopatía Posterior Reversible (SLPR):

En el estudio pivotal de Fase III en pacientes con CCR metastásico no se reportó SLPR [también conocido como Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible (SEPR)]. El SLPR se reportó en pacientes tratados con Zaltrap® en monoterapia y en combinación con otras quimioterapias.

SLPR, puede presentar alteración del estado mental, convulsiones, náuseas, vómitos, dolor de cabeza o alteraciones visuales. El diagnóstico de SLPR se confirma por resonancia magnética cerebral (RM).

Descontinuar Zaltrap® en los pacientes que desarrollan SLPR

No para Administración Intravítrea:

Zaltrap® es una solución hiperosmolar, la cual no está formulada para compatibilidad con el medio intraocular. Zaltrap® no debe ser administrado como una inyección intravítrea.

Reacciones adversas: La seguridad de Zaltrap® en combinación con Folfiri se evaluó en 1216 pacientes con cáncer colorrectal metastásico previamente tratados a los que se dio tratamiento con Zaltrap® 4 mg/kg IV (N=611) o placebo (N=605) cada dos semanas (un ciclo) en un estudio aleatorizado (1:1), doble ciego, controlado con placebo de fase III. Los pacientes recibieron una mediana de 9 ciclos del régimen Zaltrap®/Folfiri y 8 ciclos del régimen placebo/Folfiri.

Las reacciones adversas más comunes (todos los grados, incidencia $\geq 20\%$) reportadas con una incidencia por lo menos 2% mayor para el régimen Zaltrap®/Folfiri en comparación con el régimen placebo/Folfiri en orden decreciente de frecuencia fueron: leucopenia, diarrea, neutropenia, proteinuria, incremento de AST, estomatitis, fatiga, trombocitopenia, incremento en ALT, hipertensión, pérdida de peso, pérdida de apetito,

epistaxis, dolor abdominal, disfonía, incremento en la creatinina sérica y cefalea (Tabla 4).

Las reacciones adversas grado 3-4 más comunes ($\geq 5\%$) reportadas con una incidencia por lo menos 2% mayor para el régimen Zaltrap®/Folfiri en comparación con el régimen placebo/Folfiri en orden decreciente de frecuencia fueron: neutropenia, diarrea, hipertensión, leucopenia, estomatitis, fatiga, proteinuria y astenia (Tabla 4).

La tasa global de discontinuación del tratamiento a causa de reacciones adversas (todos los grados) fue de 26,8% versus 12,1% de los pacientes tratados con el régimen Zaltrap®/Folfiri y el régimen placebo/Folfiri, respectivamente. Las reacciones adversas más frecuentes que condujeron a la discontinuación permanente en $\geq 1\%$ de los pacientes tratados con el régimen Zaltrap®/Folfiri fueron: astenia/fatiga, infecciones, diarrea, deshidratación, hipertensión, estomatitis, eventos de tromboembolismo venoso, neutropenia y proteinuria.

La dosis de Zaltrap® se modificó (reducción y/u omisión) en 16,7% de los pacientes en comparación 4,8% de los pacientes tratados placebo. El retraso >7 días de los ciclos se presentó en 59,7% de los pacientes tratados con el régimen Zaltrap®/Folfiri en comparación con 42,6% de los pacientes tratados con el régimen placebo/Folfiri.

La muerte por causas distintas a la progresión de la enfermedad en los 30 días posteriores a la última administración del tratamiento de estudio se reportó en 16/611 (2,6%) pacientes tratados con el régimen Zaltrap®/Folfiri y 6/605 (1,0%) pacientes tratados con el régimen placebo/Folfiri. Las causas de muerte en los pacientes tratados con el régimen Zaltrap®/Folfiri fueron: infección (incluyendo sepsis neutropénica) en 4 pacientes, deshidratación en 2 pacientes, hipovolemia en 1 paciente, encefalopatía metabólica en 1 paciente, eventos respiratorios (insuficiencia respiratoria aguda, aspiración, neumonía, y embolia pulmonar) en 3 pacientes, trastornos GI (úlcera duodenal hemorrágica, inflamación GI, y obstrucción del intestino grueso) en 3 pacientes y muerte por causa desconocida en 2 pacientes.

La Tabla 4 presenta las reacciones adversas y las anormalidades de laboratorio (todos los grados) reportadas con una mayor incidencia ($\geq 2\%$) en los pacientes tratados con el régimen Zaltrap®/Folfiri en comparación con los pacientes tratados con el régimen de placebo/Folfiri en el estudio de CCRM.

Tabla 4 - Reacciones adversas y anormalidades de laboratorio (todos los grados) reportados con una mayor incidencia ($\geq 2\%$) en los pacientes tratados con el régimen ZALTRAP®/FOLFIRI en comparación con los pacientes tratados con el régimen placebo/FOLFIRI en el estudio de CCRM.

Principales Sistemas Órganos Término Preferente n (%)	Placebo/ FOLFIRI (N=605)		ZALTRAP®/ FOLFIRI (N=611)	
	Todos los grados	Grados 3-4	Todos los grados	Grados 3-4
Infecciones e infestaciones				
Infección del Tracto Urinario	37 (6,1%)	5 (0,8%)	56 (9,2%)	5 (0,8%)
Nasofaringitis	15 (2,5%)	0	28 (4,6%)	0
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático				
Leucopenia*	432 (72,4%)	73 (12,2%)	472 (78,3%)	94 (15,6%)
Neutropenia*	336 (56,3%)	176 (29,5%)	409 (67,8%)	221 (36,7%)
Trombocitopenia*	202 (33,8%)	10 (1,7%)	286 (47,4%)	20 (3,3%)
Neutropenia Febril	10 (1,7%)	10 (1,7%)	26 (4,3%)	26 (4,3%)
Trastornos del metabolismo y la nutrición				
Disminución del apetito	144 (23,8%)	11 (1,8%)	195 (31,9%)	21 (3,4%)
Deshidratación	18 (3,0%)	8 (1,3%)	55 (9,0%)	26 (4,3%)
Trastornos del sistema nervioso				
Cefalea	53 (8,8%)	2 (0,3%)	136 (22,3%)	10 (1,6%)
Trastornos Vasculares				
Hipertensión	65 (10,7%)	9 (1,5%)	252 (41,2%)	117 (19,1%)

Trastornos Respiratorios, torácicos y del mediastino				
Epistaxis	45 (7,4%)	0	169 (27,7%)	1 (0,2%)
Disfonía	20 (3,3%)	0	155 (25,4%)	3 (0,5%)
Disnea	52 (8,6%)	5 (0,8%)	72 (11,8%)	5 (0,8%)
Dolor orofaríngeo	19 (3,1%)	0	46 (7,5%)	1 (0,2%)
Rinorrea	11 (1,8%)	0	38 (6,2%)	0
Trastornos Gastrointestinales				
Diarrea	342 (56,5%)	47 (7,8%)	423 (69,2%)	118 (19,3%)
Estomatitis	199 (32,9%)	28 (4,6%)	306 (50,1%)	78 (12,8%)
Dolor Abdominal	143 (23,6%)	14 (2,3%)	164 (26,8%)	27 (4,4%)
Dolor Abdominal Superior	48 (7,9%)	6 (1,0%)	66 (10,8%)	7 (1,1%)
Hemorroides	13 (2,1%)	0	35 (5,7%)	0
Hemorragia Rectal	15 (2,5%)	3 (0,5%)	32 (5,2%)	4 (0,7%)
Proctalgia	11 (1,8%)	2 (0,3%)	32 (5,2%)	2 (0,3%)
Estomatitis aftosa	14 (2,3%)	0	30 (4,9%)	4 (0,7%)
Dolor de dientes	5 (0,8%)	0	19 (3,1%)	0
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo				
Síndrome de Eritrodisestesia Palmo-Plantar	26 (4,3%)	3 (0,5%)	67 (11,0%)	17 (2,8%)
Hiperpigmentación de la piel	17 (2,8%)	0	50 (8,2%)	0
Trastornos renales y urinarios				
Proteinuria**	246 (40,7%)	7 (1,2%)	380 (62,2%)	48 (7,9%)
Incremento en la creatinina sérica*	108 (18,1%)	3 (0,5%)	136 (22,6%)	0
Trastornos Generales y condiciones en el sitio de administración				
Fatiga	236 (39,0%)	47 (7,8%)	292 (47,8%)	77 (12,6%)
Astenia	80 (13,2%)	18 (3,0%)	112 (18,3%)	31 (5,1%)
Investigaciones				
Incremento en AST*	296 (50,2%)	10 (1,7%)	339 (57,5%)	18 (3,1%)
Incremento en ALT*	221 (37,1%)	13 (2,2%)	284 (47,3%)	16 (2,7%)
Pérdida de Peso	87 (14,4%)	5 (0,8%)	195 (31,9%)	16 (2,6%)
Nota: Las Reacciones Adversas se reportaron usando la versión MedDRA13.1 y se graduaron con el NCI CTC versión 3.0				
* Con base en valores de laboratorio (porcentajes obtenidos con los pacientes con evaluaciones de laboratorio)				
** Recopilación de datos clínicos y de laboratorio				

Acta No. 16 de 2014

Página 220 de 377

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

En el estudio pivotal en CCRM, los eventos adversos y las anormalidades de laboratorio que se presentaron en $\geq 20\%$ de los pacientes y que fueron comparables entre los grupos (sin una incidencia $\geq 2\%$ en el régimen Zaltrap®/Folfiri) fueron: anemia, náusea, vómito, estreñimiento, alopecia, incremento en la fosfatasa alcalina e hiperbilirrubinemia.

- Hemorragia:

Los pacientes tratados con Zaltrap® tuvieron un mayor riesgo de hemorragia, incluyendo eventos de hemorragia severa y en ocasiones fatal. En el estudio pivotal en pacientes con CCRM se reportaron episodios de sangrado/hemorragia (todos los grados) en 37,8% de los pacientes tratados con el régimen Zaltrap®/Folfiri en comparación con 19,0% de los pacientes tratados con el régimen placebo/Folfiri. La forma más común de hemorragia reportada fue epistaxis menor (grado 1-2) en 27,7% de los pacientes tratados con el régimen Zaltrap®/Folfiri. La hemorragia grado 3-4, incluyendo hemorragia gastrointestinal, hematuria y hemorragia posterior al procedimiento se reportó en 2,9% de los pacientes en tratamiento con el régimen Zaltrap®/Folfiri en comparación con 1,7% de los pacientes en tratamiento con el régimen placebo/Folfiri. En otros estudios, se observó hemorragia intracraneal severa y hemorragia pulmonar/hemoptisis incluyendo eventos fatales en pacientes en tratamiento con Zaltrap®.

- Perforación Gastrointestinal:

En pacientes tratados con Zaltrap® se ha reportado perforación gastrointestinal (GI), incluyendo perforación GI fatal. En el estudio pivotal en pacientes con CCRM se reportó perforación GI (todos los grados) en 3 de 611 pacientes (0,5%) tratados con el régimen Zaltrap®/Folfiri y en 3 de 605 pacientes (0,5%) tratados con el régimen placebo/Folfiri. Se observaron eventos de perforación GI grado 3-4 en 3 pacientes (0,5%) tratados con el régimen Zaltrap®/Folfiri y en 2 pacientes (0,3%) tratados con el régimen placebo/Folfiri. En los 3 estudios clínicos controlados con placebo de Fase 3 (poblaciones con cáncer colorrectal, pancreático y pulmonar), la incidencia de perforación GI (todos los grados) fue de 0,8% en los pacientes tratados con Zaltrap® y 0,3% en los pacientes tratados con placebo. Se observaron eventos de perforación GI grado 3-4 en 0,8% de los pacientes tratados con Zaltrap® y 0,2% de los pacientes tratados con placebo.

- Formación de Fístulas:

En pacientes tratados con Zaltrap® se ha observado formación de fístulas en sitios gastrointestinales y no gastrointestinales. En el estudio pivotal en pacientes con CCRM se reportaron fístulas (anales, enterovesicales, enterocutáneas, colovaginales, intestinales) en 9 de 611 pacientes (1,5%) tratados con el régimen Zaltrap®/Folfiri y en 3 de 605 pacientes (0,5%) tratados con el régimen placebo/Folfiri. Se observó formación de fístulas GI grado 3 en 2 pacientes tratados con Zaltrap® (0,3%) y en 1 paciente tratado con placebo (0,2%).

- Hipertensión:

En pacientes tratados con el régimen Zaltrap®/Folfiri se ha observado un incremento en el riesgo de hipertensión grado 3-4 (incluyendo hipertensión y un caso de hipertensión esencial). En el estudio pivotal en pacientes con CCRM, se reportó hipertensión grado 3 (que requiere ajustar la terapia antihipertensiva existente o tratamiento con más de un fármaco) en 1,5% de los pacientes tratados con el régimen placebo/Folfiri y 19,1% de los pacientes tratados con el régimen Zaltrap®/Folfiri. Se reportó hipertensión (crisis hipertensiva) grado 4 en 1 paciente (0,2%) tratado con el régimen Zaltrap®/Folfiri. En 54% de los pacientes tratados con el régimen Zaltrap®/Folfiri que desarrollaron hipertensión grado 3-4, los síntomas iniciaron durante los primeros dos ciclos de tratamiento.

- Eventos Tromboembólicos Arteriales:

En el estudio pivotal en pacientes con CCRM se reportaron ETA (incluyendo ataque isquémico transitorio, accidente cerebrovascular, angina de pecho, trombo intracardíaco, infarto del miocardio, embolismo arterial y colitis isquémica) en 2,6% de los pacientes tratados con el régimen Zaltrap®/Folfiri y 1,5% de los pacientes tratados con el régimen placebo/Folfiri. Los eventos grado 3-4 se presentaron en 11 pacientes (1,8%) tratados con el régimen Zaltrap®/Folfiri y 3 pacientes (0,5%) tratados con el régimen placebo/Folfiri.

- Proteinuria:

En el estudio pivotal en pacientes con CCRM se reportó proteinuria (compilada a partir de los datos clínicos y de laboratorio) en 62,2% de los pacientes tratados con el régimen Zaltrap®/Folfiri en comparación con 40,7% de los pacientes tratados con el régimen placebo/Folfiri. La proteinuria grado 3-4 se presentó en 7,9% de los pacientes tratados con el régimen Zaltrap®/Folfiri en comparación con 1,2% de los pacientes tratados con el régimen placebo/Folfiri. El Síndrome nefrótico se presentó en 2 pacientes (0,5%) tratados con el régimen Zaltrap®/Folfiri en comparación con ninguno

de los pacientes tratados con el régimen placebo/Folfiri. Un paciente tratado con el régimen Zaltrap®/Folfiri que se presentó con proteinuria e hipertensión fue diagnosticado con microangiopatía trombótica (MAT).

- **Neutropenia y Complicaciones neutropénicas:**

En el estudio pivotal en pacientes con CCRM se observó neutropenia grado 3-4 en 36,7% de los pacientes tratados con el régimen Zaltrap®/Folfiri en comparación con 29,5% de los pacientes tratados con el régimen placebo/Folfiri. La complicación neutropénica grado 3-4 más común fue la neutropenia febril con una incidencia de 4,3% en los pacientes tratados con el régimen Zaltrap®/Folfiri en comparación con 1,7% en los pacientes tratados con el régimen placebo/Folfiri. La infección neutropénica/sepsis grado 3-4 se presentó en 1,5% de los pacientes tratados con el régimen Zaltrap®/Folfiri y 1,2% de los pacientes tratados con el régimen placebo/Folfiri.

- **Diarrea y Deshidratación:**

En el estudio pivotal en pacientes con CCRM se reportó diarrea grado 3-4 en 19,3% de los pacientes tratados con el régimen Zaltrap®/Folfiri en comparación con 7,8% de los pacientes tratados con el régimen placebo/Folfiri. Se reportó deshidratación grado 3-4 en 4,3% de los pacientes tratados con el régimen Zaltrap®/Folfiri en comparación con 1,3% de los pacientes tratados con el régimen placebo/Folfiri.

- **Reacciones de Hipersensibilidad:**

En el estudio pivotal en pacientes con CCRM se reportaron reacciones severas de hipersensibilidad en 0,3% de los pacientes tratados con el régimen Zaltrap®/Folfiri y 0,5% de los pacientes tratados con el régimen placebo/Folfiri.

- **Comprometimiento de la Cicatrización de Heridas:**

El tratamiento con Zaltrap® está asociado con un posible comprometimiento de la cicatrización de heridas (dehiscencia de heridas, pérdida a través de la anastomosis). En el estudio pivotal en CCRM se reportó comprometimiento de la cicatrización de heridas en 3 pacientes (0,5%) tratados con el régimen Zaltrap®/Folfiri y 5 pacientes (0,8%) tratados con el régimen placebo/FOLFIRI. Se reportó compromiso de la cicatrización de heridas grado 3 en 2 pacientes (0,3%) tratados con el régimen Zaltrap®/Folfiri y en ninguno de los pacientes tratados con el régimen placebo/Folfiri.

- **Síndrome de Leucoencefalopatía Posterior Reversible (SLPR):**

Acta No. 16 de 2014

Página 223 de 377

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

En el estudio pivotal de Fase III en pacientes con CCR metastásico no se reportó SLPR. El SLPR se reportó en pacientes tratados con Zaltrap® en monoterapia (0,5%) y en combinación con otras quimioterapias.

- **Infecciones:**

Las infecciones se presentaron con mayor frecuencia en pacientes en tratamiento con el régimen Zaltrap®/Folfiri (46,2%, todos los grados; 12,3%, grado 3-4) en comparación con los pacientes en tratamiento con el régimen placebo/Folfiri (32,7%, todos los grados; 6,9%, grado 3-4), incluyendo infección del tracto urinario, nasofaringitis, infección del tracto respiratorio superior, neumonía, infección en el sitio del catéter e infección dental.

- **Eventos de Tromboembolismo Venoso**

Los términos de eventos adversos agrupados dentro de los eventos de tromboembolismo venoso (TEV) incluyen trombosis venosa profunda y embolia pulmonar. En el estudio pivotal en pacientes con CCRM, el TEV en todos los grados se presentó en 9,3% de los pacientes tratados con el régimen ZALTRAP®/FOLFIRI y 7,3% de los pacientes tratados con el régimen placebo/Folfiri. El TEV grado 3-4 se presentó en 7,9% de los pacientes tratados con el régimen Zaltrap®/Folfiri y en 6,3% de los pacientes tratados con el régimen placebo/Folfiri. La embolia pulmonar se presentó en 4,6% de los pacientes tratados con el régimen Zaltrap®/Folfiri y 3,5% de los pacientes tratados con el régimen placebo/Folfiri.

- **Poblaciones Especiales:**

Ancianos:

De los 611 pacientes tratados con el régimen Zaltrap®/Folfiri en el estudio pivotal en pacientes con CCR metastásico, 172 (28,2%) tuvieron ≥ 65 y < 75 años de edad y 33 (5,4%) ≥ 75 años de edad. Los pacientes ancianos (≥ 65 años de edad) pueden ser más propensos a presentar reacciones adversas. La incidencia de diarrea, mareo, astenia, pérdida de peso y deshidratación fue $\geq 5\%$ más alta en pacientes ancianos en comparación con pacientes más jóvenes. Los pacientes ancianos deben ser monitoreados cuidadosamente en relación con el desarrollo de diarrea y posible deshidratación.

Insuficiencia Renal:

Acta No. 16 de 2014

Página 224 de 377

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

En pacientes en tratamiento con Zaltrap®, las reacciones adversas en pacientes con insuficiencia renal leve a nivel basal en los estudios de Fase 3 combinados (N=352) fueron comparables con las de los pacientes sin insuficiencia renal (N=642). Un limitado número de pacientes con insuficiencia renal moderada/severa a nivel basal (N=49) fueron tratados con Zaltrap®. En estos pacientes, los eventos no renales fueron en general comparables a los pacientes sin insuficiencia renal, excepto por una incidencia >10% mayor en la deshidratación (todos los grados).

- Inmunogenicidad:

Al igual que con todas las proteínas terapéuticas, existe potencial de inmunogenicidad con Zaltrap®.

En todos los estudios clínicos oncológicos se observó una incidencia similar en la respuesta de bajo título de anticuerpo antifármaco (AAF) (a partir del valor basal) en el ensayo de AAF en los pacientes tratados con placebo y con Zaltrap® (3,3% y 3,8%, respectivamente). No se detectaron respuestas de altos títulos de anticuerpo en ningún paciente. Diecisiete (17) pacientes tratados con Zaltrap® (1,6 %) y dos (2) pacientes tratados con placebo (0,2%) también fueron positivos en el ensayo de anticuerpos neutralizantes. En el estudio pivotal en pacientes con CCRM, en el ensayo de AAF hubo mayor incidencia de respuestas positivas en los pacientes tratados con el régimen placebo/Folfiri [18/526 (3,4%)] en comparación con el régimen Zaltrap®/Folfiri [8/521 (1,5%)]. Los resultados positivos en el ensayo de anticuerpos neutralizantes en el estudio pivotal en pacientes con CCRM también fueron más altos en los pacientes tratados con el régimen placebo/Folfiri [2/526 (0,38%)] en comparación con el régimen Zaltrap®/Folfiri [1/521 (0,19%)]. No se observó ningún impacto sobre el perfil farmacocinético de aflibercept en pacientes positivos en los ensayos de inmunogenicidad.

Dada la similitud de los resultados en el ensayo de AAF en pacientes tratados con placebo o con Zaltrap®, es muy probable que se sobreestime la incidencia real de inmunogenicidad con Zaltrap® con base en estos ensayos.

Los datos de inmunogenicidad son altamente dependientes de la sensibilidad y especificidad del ensayo. Adicionalmente, la incidencia observada de positividad en un ensayo de anticuerpos puede estar influenciada por diversos factores, incluyendo el manejo de la muestra, el momento de la recolección de la muestra, los medicamentos concomitantes y la enfermedad subyacente. Por estas razones la comparación de la

incidencia de anticuerpos contra Zaltrap® con la incidencia de anticuerpos con otros productos puede ser engañosa.

Interacciones: No se han realizado estudios formales sobre la interacción entre fármacos para aflibercept.

Las concentraciones medidas de aflibercept libre y ligado fueron comparables con las medidas en el estudio de agente único, lo que sugiere que estas combinaciones (incluyendo oxaliplatino, cisplatino, 5-FU, irinotecan, docetaxel, pemetrexed, gemcitabina y erlotinib) no tienen impacto en la farmacocinética de aflibercept.

Con base en los estudios de combinación de Fase 1, y la comparación con datos históricos o publicados, aflibercept no tuvo impacto en la farmacocinética de irinotecan, 5-fluorouracilo (5-FU), oxaliplatino, cisplatino, docetaxel, pemetrexed, gemcitabina y erlotinib.

Dosificación y Grupo Etario: Zaltrap® fue formulado específicamente para administración intravenosa y no debe usarse por otras vías de administración.

A) Dosis Recomendada y Esquema de Tratamiento:

La dosis recomendada de Zaltrap®, administrado en infusión intravenosa de 1 hora, es de 4 mg/kg de peso corporal seguida de un régimen Folfiri.

El régimen Folfiri usado en el estudio fue: irinotecan 180 mg/m² infusión IV de 90 minutos y leucovorina (ácido folínico) (dl racémico) 400 mg/m² infusión IV de 2 horas a la misma hora del día 1 usando una "línea Y", seguida de 5-fluorouracilo (5-FU) 400 mg/m² en bolo IV, seguido de 5-FU 2400 mg/m² en infusión IV continua de 46 horas. Los ciclos de tratamiento se repiten cada 2 semanas.

El tratamiento con Zaltrap® debe continuarse hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Modificaciones de la Dosis/Recomendaciones para el Retraso del Tratamiento:

Descontinuar Zaltrap® por:

- Hemorragia severa
- Perforación gastrointestinal
- Formación de fístulas
- Crisis hipertensiva o encefalopatía hipertensiva

Acta No. 16 de 2014

Página 226 de 377

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

- Eventos tromboembólicos arteriales
 - Síndrome nefrótico o microangiopatía trombótica (MAT)
 - Reacciones severas de hipersensibilidad (incluyendo broncoespasmo, disnea, angioedema y anafilaxia)
 - Comprometimiento de la cicatrización de heridas que requiera intervención médica
 - Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR)
- Suspender temporalmente ZALTRAP® por lo menos durante 4 semanas antes de una cirugía electiva

Retraso del Tratamiento de ZALTRAP®/FOLFIRI	
Neutropenia o Trombocitopenia (ver secciones Advertencias y Reacciones Adversas)	La administración de ZALTRAP®/FOLFIRI debe retrasarse hasta que el recuento de neutrófilos sea $\geq 1,5 \times 10^9/L$ o el recuento de plaquetas sea $\geq 75 \times 10^9/L$.
Reacción de hipersensibilidad leve a moderada (incluyendo enrojecimiento, erupción cutánea, urticaria, y prurito) (ver sección Advertencias)	Suspender temporalmente el tratamiento hasta que la reacción se resuelva. Tratar con corticosteroides y/o antihistamínicos según esté clínicamente indicado. Puede considerarse el pretratamiento con corticosteroides y/o antihistamínicos en ciclos subsecuentes.
Reacciones severas de hipersensibilidad (incluyendo broncoespasmo, disnea, angioedema, y anafilaxia). (ver secciones Advertencias y Contraindicaciones)	Descontinuar ZALTRAP® y administrar la terapia médica apropiada.
ZALTRAP® Retraso del Tratamiento y Modificación de la Dosis	
Hipertensión (ver sección Advertencias)	Suspender temporalmente ZALTRAP® hasta el control de la hipertensión. En caso de recurrencia de hipertensión severa, suspender hasta el control de la hipertensión y reducir la dosis a 2 mg/kg en los ciclos subsecuentes.
Proteinuria (ver sección Advertencias)	Suspender ZALTRAP® con proteinuria ≥ 2 gramos por 24 horas y reiniciar cuando la proteinuria sea < 2 gramos por 24 horas. En caso de recurrencia, suspender hasta < 2 gramos por 24 horas y reducir la dosis a 2 mg/kg.
FOLFIRI, Modificación de la Dosis en combinación con ZALTRAP®	
Estomatitis y Síndrome de Eritrodisestesia Palmo-Plantar Severo	Reducir la dosis de 5-FU en bolo e infusión en un 20%.
Diarrea Severa	Reducir la dosis de irinotecan en un 15-20%. Si la diarrea severa ocurre en el siguiente ciclo, reducir también la dosis de 5-FU en bolo e infusión en un 20%. Si la diarrea severa persiste con la reducción de ambas dosis, descontinuar FOLFIRI. Tratar con medicamentos antidiarreicos y rehidratación según se requiera.
Neutropenia Febril o Sepsis Neutropénica	Reducir la dosis de irinotecan 1 en un 5-20% en ciclos subsecuentes. En caso de recurrencia, reducir también la dosis de 5-FU en bolo e infusión en un 20% en ciclos subsecuentes. Se puede considerar el uso de G-CSF.

Para información adicional sobre la toxicidad relacionada con irinotecan, 5-FU y leucovorina (ácido folínico) consultar la información de prescripción respectiva actual.

B) Poblaciones especiales:

Niños:

No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos.

Ancianos:

No se requiere ajustar la dosis de Zaltrap® en ancianos.

Insuficiencia hepática:

No se han realizado estudios formales con Zaltrap® en pacientes con insuficiencia hepática. Basado en los datos clínicos, la exposición a aflibercept en pacientes con insuficiencia hepática leve y moderada fue similar a aquellos pacientes con función hepática normal. Los datos clínicos sugieren que no se requieren cambios en la dosis de aflibercept en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada. No existen datos respecto a la administración de aflibercept en pacientes con insuficiencia hepática severa.

Insuficiencia renal:

No se han realizado estudios formales con Zaltrap® en pacientes con insuficiencia renal. Basado en los datos clínicos, la exposición a aflibercept en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y severa fue similar a aquellos pacientes con función renal normal. Los datos clínicos sugieren que no se requieren cambios en la dosis inicial en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada. Existen datos muy limitados en pacientes con insuficiencia renal severa: estos pacientes deben ser tratados con precaución

C) Administración:

Zaltrap® se debe administrar bajo la supervisión de un médico experimentado en el uso de productos medicinales antineoplásicos y en áreas apropiadas.

La solución concentrada no debe ser administrada sin diluir. No administrarla como bolo intravenoso (IV). No utilizar para inyección intravítrea.

Al igual que con todos los productos medicinales parenterales, la solución diluida de Zaltrap® se debe inspeccionar visualmente para detectar la posible presencia de partículas y decoloración antes de su administración.

La solución diluida de Zaltrap® se debe administrar usando equipos de infusión hechos de alguno de los siguientes materiales:

Acta No. 16 de 2014

Página 228 de 377

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

- Cloruro de polivinilo (PVC) que contenga bis(2-etilhexil) ftalato (DEHP)
- PVC libre de DEHP que contenga trioctil-trimellitato (TOTM)
- polipropileno
- PVC cubierto de polietileno
- poliuretano

Los equipos de infusión deben contener filtros de polietersulfona de 0,2 micras. No usar filtros hechos de fluoruro de polivinilideno (PVDF) o nylon.

D) Preparación y Manejo:

Recomendación para el manejo seguro:

- Zaltrap® solución para infusión debe ser preparado por un profesional de la salud usando una técnica aséptica y procedimientos seguros de manejo.

Preparación de la solución para infusión:

- No use el vial si hay partículas presentes o decoloración.
- Se deben usar bolsas de infusión hechas de PVC que contengan DEHP o Poliolefina (PVC libre DEHP libre).
- Sólo para infusión IV debido a la hiperosmolaridad (1000 mOsmol/kg) del concentrado de Zaltrap®.
- No usar para inyección intravítrea.
- El concentrado de Zaltrap® debe diluirse. Tome la cantidad necesaria del concentrado de Zaltrap® y dilúyalo hasta el volumen de administración requerido con solución de cloruro de sodio 0,9% o solución de dextrosa 5% para infusión. La concentración final de la solución de Zaltrap® para infusión IV debe mantenerse en el rango de 0,6 – 8 mg/ml de aflibercept. Las soluciones diluidas de Zaltrap® deben usarse inmediatamente. Si no se usan inmediatamente, las soluciones diluidas de Zaltrap® pueden almacenarse entre 2 y 8°C hasta 24 horas, o a 25°C hasta 8 horas ya que las soluciones de Zaltrap® no contienen conservadores.

La solución diluida debe inspeccionarse visualmente.

Disposición de Residuos:

Zaltrap® es un vial para una sola aplicación. Si no se utiliza todo el producto, deseche el sobrante, ya que el producto no tiene conservantes. No vuelva a reintroducir en el vial después de la primera punción.

E) Incompatibilidades / compatibilidades

Aflibercept es compatible con:

- Equipos de infusión hechos de cloruro de polivinilo (PVC) que contenga bis(2-etilhexil) ftalato (DEHP), PVC libre de DEHP que contenga trioctil-trimellitato (TOTM), PVC cubierto de polietileno, poliuretano, o polipropileno;
- Bolsas de infusión hechas de PVC que contenga DEHP o poliolefina;
- Filtros hechos de polietersulfona

No usar filtros hechos de fluoruro de polivinilideno (PVDF) o nylon.

En la ausencia de estudios de compatibilidad, este producto medicinal no debe mezclarse con otros productos medicinales o diluyentes, excepto aquellos mencionados en el ítem Preparación y Manejo.

Vía de Administración: Intravenosa

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aprobación de la evaluación farmacológica de la nueva concentración para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar el producto de la referencia dado que el balance riesgo/beneficio es desfavorable, teniendo en cuenta los datos allegados en tiempo libre de enfermedad, la supervivencia global y los efectos adversos presentados gastrointestinales, cardiovasculares, entre otros, algunos potencialmente graves.

3.1.6.3. ENTEROGERMINA® 4000 millones (4 millardos) /5 mL SUSPENSIÓN ORAL

Expediente : 20078798
Radicado : 2014075244
Fecha : 2014/06/20
Interesado : Sanofi aventis de Colombia S.A.
Fabricante : Sanofi-Aventis S.p.A.

Composición: Cada 5 ml suspensión oral contiene Esporas de *Bacillus clausii* 4000 millones (4 millardos)

Forma farmacéutica: Suspensión oral

Acta No. 16 de 2014

Página 230 de 377

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Indicaciones: Tratamiento y profilaxis de la disbacteriosis intestinal y la disvitaminosis endógena subsecuente.

Terapia de restauración de la flora intestinal alterada durante el tratamiento con antibióticos o agentes quimioterapéuticos.

Desordenes gastrointestinales agudos y crónicos, atribuibles a una intoxicación o disbacteriosis intestinal y disvitaminosis.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes del producto.

Precauciones/Advertencias:

Advertencias especiales: Si los síntomas no cedieran ante el tratamiento después de 2 a 3 días, suspéndase este y consulte al médico. Evítese el uso indiscriminado de este producto debido a que aumenta el riesgo de reacciones adversas. Es aconsejable que tanto la administración de este producto por primera vez, así como su uso prolongado por persistencia de los síntomas, debe hacerse por recomendación del médico. Si está embarazada o en periodo de lactancia consulte al médico antes de usar este producto.

La presencia posible de partículas visibles en los frascos de Enterogermina®, se debe a agregados de *Bacillus clausii* y, por lo tanto, no indica que el producto haya sufrido algún cambio. Agitar el frasco antes de usar.

Precauciones para el uso: Si el paciente recibe terapia con antibiótico, el producto debe ser administrado en el intervalo entre una dosis de antibiótico y la próxima dosis.

Mantener fuera del alcance de los niños

Reacciones adversas: Durante la comercialización del producto, ha habido reportes de reacciones de hipersensibilidad, incluyendo erupción cutánea y urticaria.

Dosificación y Grupo Etario: Infantes y niños: 1 frasco al día (4000 Millones = 4 Millardos de esporas de *Bacillus clausii* al día). Adultos: 1 frasco al día (4000 Millones = 4 Millardos de esporas de *Bacillus clausii* al día). Ingerir el contenido del frasco directamente o dilúyalo en agua o en otras bebidas (ej. leche, té o jugo de naranja).

Vía de Administración: Oral

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción:

No se han realizado estudios sobre interacciones. No hay interacciones conocidas consecutivas al uso concomitante con otros medicamentos.

Embarazo y lactancia: No hay contraindicaciones con respecto al uso del producto durante el embarazo y la lactancia.

Efectos sobre la capacidad para conducir y operar maquinas: El medicamento no interfiere con la capacidad para conducir vehículos u operar maquinas.

Efectos indeseables: Hasta el presente, no se ha informado sobre efectos secundarios con el uso de este producto medicinal. Durante la comercialización del producto, ha habido reportes de reacciones de hipersensibilidad, incluyendo erupción cutánea y urticaria.

Sobredosis.

Hasta el presente no se ha informado sobre manifestaciones clínicas causadas por una Sobredosis

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora Evaluación Farmacocinética del producto de la referencia e inclusión en normas farmacológicas de la nueva concentración. Adicionalmente el interesado solicita aprobación de inserto e información para prescribir.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, únicamente con la siguiente información:

Composición: Cada 5 ml suspensión oral contiene Esporas de *Bacillus clausii* 4000 millones (4 millardos)

Forma farmacéutica: Suspensión oral

Indicaciones: Tratamiento de la disbacteriosis intestinal. Terapia de restauración de la flora intestinal alterada durante el tratamiento con antibióticos o agentes quimioterapéuticos.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes del producto.

Precauciones y Advertencias:

Advertencias especiales: Si los síntomas no cedieran ante el tratamiento después de 2 a 3 días, suspéndase este y consulte al médico. Evítese el uso indiscriminado de este producto debido a que aumenta el riesgo de reacciones adversas. Es aconsejable que tanto la administración de este producto por primera vez, así como su uso prolongado por persistencia de los síntomas, debe hacerse por recomendación del médico. Si está embarazada o en periodo de lactancia consulte al médico antes de usar este producto.

La presencia posible de partículas visibles en los frascos de Enterogermina®, se debe a agregados de *Bacillus clausii* y, por lo tanto, no indica que el producto haya sufrido algún cambio. Agitar el frasco antes de usar.

Precauciones para el uso: Si el paciente recibe terapia con antibiótico, el producto debe ser administrado en el intervalo entre una dosis de antibiótico y la próxima dosis.

Mantener fuera del alcance de los niños

Reacciones adversas: Durante la comercialización del producto, ha habido reportes de reacciones de hipersensibilidad, incluyendo erupción cutánea y urticaria.

Dosificación y Grupo Etario: Infantes y niños: 1 frasco al día (4000 Millones = 4 Millardos de esporas de *Bacillus clausii* al día). Adultos: 1 frasco al día (4000 Millones = 4 Millardos de esporas de *Bacillus clausii* al día). Ingerir el contenido del frasco directamente o dilúyalo en agua o en otras bebidas (ej. leche, té o jugo de naranja).

Vía de Administración: Oral

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción:

No se han realizado estudios sobre interacciones. No hay interacciones conocidas consecutivas al uso concomitante con otros medicamentos.

Embarazo y lactancia: No hay contraindicaciones con respecto al uso del producto durante el embarazo y la lactancia.

Efectos sobre la capacidad para conducir y operar maquinas: El medicamento no interfiere con la capacidad para conducir vehículos u operar maquinas.

Efectos indeseables: Hasta el presente, no se ha informado sobre efectos secundarios con el uso de este producto medicinal. Durante la comercialización del producto, ha habido reportes de reacciones de hipersensibilidad, incluyendo erupción cutánea y urticaria.

Sobredosis.

Hasta el presente no se ha informado sobre manifestaciones clínicas causadas por una
Sobredosis

Condición de Venta: Sin fórmula médica

Norma Farmacológica: 8.1.13.0.N10

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe ajustar el inserto y la Información para prescribir a la indicación conceptuada y reenviar el documento para su evaluación.

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

Por último, la Sala recomienda unificar las Indicaciones para los productos Enterogermina®, quedando así:

Indicaciones: Tratamiento de la disbacteriosis intestinal. Terapia de restauración de la flora intestinal alterada durante el tratamiento con antibióticos o agentes quimioterapéuticos.

3.1.6.4. CAPRIMIDA D FORTE

Expediente : 20078528
Radicado : 2014072891
Fecha : 17/06/2014
Interesado : Laboratorios Synthesis S.A.S
Fabricante : Laboratorio Franco Colombiano

Acta No. 16 de 2014

Página 234 de 377

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Composición:

Cada tableta recubierta contiene: Citrato de Calcio tetrahidrato 1.500 mg, equivalente a 315 mg de Calcio elemental, Isoflavonas de soya 25 mg, Vitamina D₃ seca tipo 100 sd/s, equivalente a Vitamina D3 1000 UI.

Forma farmacéutica: Tableta recubierta.

Indicaciones: Coadyuvante en el tratamiento de las deficiencias orgánicas de Calcio, prevención y tratamiento de la Osteoporosis

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes. Hipercalcemia y/o hipercalciuria. Adminístrese con precaución en pacientes con litiasis o insuficiencia renal. Evítese la administración concomitante con medicamentos digitálicos o diuréticos tiazídicos

Precauciones:

- Cuando se administran dosis terapéuticas de suplementos de Calcio con o sin Vitamina D por un tiempo prolongado, puede producirse hipercalcemia e hipercalciuria. Para evitarlo, se sugiere monitorización frecuente de los niveles de Calcio en plasma y orina.
- Los diuréticos tiazídicos disminuyen la excreción de Calcio por vía renal, y por lo tanto su asociación con suplementos de Calcio y/o Vitamina D puede producir hipercalcemia; no se recomienda la administración concomitante de Caprimida D forte con este tipo de medicamentos.
- Los suplementos de Calcio, incrementan el efecto y/o la toxicidad de los medicamentos digitálicos. No se recomienda el uso de Caprimida D forte, en pacientes que reciben este tipo de medicamentos.
- En caso de insuficiencia hepática, se puede producir una incapacidad para absorber Colecalciferol, ya que no hay producción de sales biliares. De la misma manera, el hígado es necesario para que se produzca Calcifediol, por lo que en caso de una insuficiencia hepática grave, puede que no se produzca la forma activa de la Vitamina D.
- En los pacientes con insuficiencia renal grave (CLcr < 30 mL/min), existe una disminución en la producción de Calcitriol. En este tipo de pacientes, puede haber una disminución en el efecto farmacológico esperado.
- En los pacientes con litiasis renal, se debe controlar la calcemia y la calciuria en forma regular, debido a que la suplementación de Calcio y Vitamina D puede exacerbar el cuadro clínico. No se recomienda el uso de Caprimida D forte en

este tipo de pacientes, excepto que la evaluación médica haya demostrado que los beneficios superan los riesgos.

- Se ha reportado la eliminación de las isoflavonas en la leche materna, pero su significancia clínica no ha sido evaluada suficientemente. De igual manera, no se recomienda el uso de isoflavonas de Soya durante el embarazo

Dosificación y Grupo Etario: Una tableta al día o según recomendación médica por vía oral.

Grupo Etario: Mujeres mayores de 18 años.

Vía de Administración: Oral.

Interacciones:

Para el Citrato de Calcio y la Vitamina D:

- Diuréticos tiazídicos: Los diuréticos tiazídicos pueden favorecer la reabsorción tubular de Calcio. Se debe evitar la administración en forma concomitante de Caprimida D forte con este tipo de medicamentos, pues se puede inducir hipercalcemia.
- Digitálicos: El Calcio incrementa los niveles y/o los efectos de los glucósidos digitálicos; por lo tanto, el uso concomitante de suplementos de Calcio y/o Vitamina D, puede precipitar intoxicación digitálica en este grupo de pacientes. No se recomienda el uso de Caprimida D forte en este tipo de personas.
- Compuestos de Aluminio: El citrato de Calcio puede incrementar la absorción de Aluminio desde el tracto gastrointestinal; de ésta manera los pacientes con falla renal que tomen compuestos de Aluminio, no deben tomar Caprimida D forte.
- Sales de Magnesio: El colecalciferol favorece la absorción de Magnesio, por lo que podría dar lugar a hipermagnesemia cuando se administra con sales de Magnesio en individuos con insuficiencia renal. De ésta manera los pacientes con falla renal que tomen sales de Magnesio, no deben tomar Caprimida D forte.
- Las sales de calcio pueden disminuir la absorción de bisfosfonatos, fluoroquinolonas y tetraciclinas. Por esta razón, es deseable mantener un intervalo de tiempo de por lo menos tres (3) horas entre la ingesta de Caprimida D forte y este tipo de medicamentos.
- El consumo de medicamentos de metabolismo hepático como Ketoconazol y antiepilépticos como Fenitoína, Fenobarbital o Primidona, puede disminuir los niveles séricos y/o los efectos de Vitamina D. Además, la Fenitoína podría

reducir la absorción de calcio. El tratamiento con Caprimida D forte, en este tipo de pacientes requiere de un seguimiento médico estricto.

- Resinas de intercambio iónico: (Colestiramina, Colestipol). Las resinas de intercambio iónico podrían disminuir la absorción de Vitamina D cuando se administran conjuntamente, existiendo la posibilidad de un fracaso terapéutico. Por consiguiente, se recomienda espaciar la administración de Caprimida D forte con estos compuestos.
- Para las isoflavonas de Soya:
- La administración de los inhibidores de la bomba de protones o los antagonistas de los receptores H2 al igual que los antibióticos, pueden reducir la eficacia de los suplementos de isoflavonas.
- Estrógenos: Las isoflavonas son sustancias que ocurren naturalmente y se encuentran habitualmente en la dieta; por esta razón se espera que los medicamentos con combinaciones hormonales y las isoflavonas de Soya sean compatibles.
- Warfarina: Como sucede con cualquier cambio de dieta o adición de un suplemento dietético en pacientes anticoagulados con Warfarina, se debe vigilar con regularidad el INR

Efectos Adversos: Ocasionalmente se puede presentar pirosis, náuseas o molestias epigástricas; estreñimiento o diarrea. Se debe recordar que la administración crónica de Calcio podría inducir hipercalcemia y/o hipercalcemia

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

- Inclusión en normas farmacológicas.
- Aprobación de la concentración
- Aprobación de la forma farmacéutica
- Aprobación de las indicaciones
- Aprobación de las contraindicaciones, precauciones y advertencias
- Aprobación de la dosificación y grupo etario
- Aprobación de la condición de venta.
- Aprobación de la información para prescribir allegada con el radicado de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición:

Cada tableta recubierta contiene: Citrato de Calcio tetrahidrato 1.500 mg, equivalente a 315 mg de Calcio elemental, Isoflavonas de soya 25 mg, Vitamina D₃ seca tipo 100 sd/s, equivalente a Vitamina D₃ 1000 UI.

Forma farmacéutica: Tableta recubierta.

Indicaciones: Coadyuvante en el tratamiento de las deficiencias orgánicas de Calcio, prevención y tratamiento de la Osteoporosis

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes. Hipercalcemia y/o hipercalciuria. Adminístrese con precaución en pacientes con litiasis o insuficiencia renal. Evítese la administración concomitante con medicamentos digitálicos o diuréticos tiazídicos

Precauciones:

- Cuando se administran dosis terapéuticas de suplementos de Calcio con o sin Vitamina D por un tiempo prolongado, puede producirse hipercalcemia e hipercalciuria. Para evitarlo, se sugiere monitorización frecuente de los niveles de Calcio en plasma y orina.
- Los diuréticos tiazídicos disminuyen la excreción de Calcio por vía renal, y por lo tanto su asociación con suplementos de Calcio y/o Vitamina D puede producir hipercalcemia; no se recomienda la administración concomitante de Caprimida D forte con este tipo de medicamentos.
- Los suplementos de Calcio, incrementan el efecto y/o la toxicidad de los medicamentos digitálicos. No se recomienda el uso de Caprimida D forte, en pacientes que reciben este tipo de medicamentos.
- En caso de insuficiencia hepática, se puede producir una incapacidad para absorber Colecalciferol, ya que no hay producción de sales biliares. De la misma manera, el hígado es necesario para que se produzca Calcifediol, por lo que en caso de una insuficiencia hepática grave, puede que no se produzca la forma activa de la Vitamina D.
- En los pacientes con insuficiencia renal grave (CLcr < 30 mL/min), existe una disminución en la producción de Calcitriol. En este tipo de pacientes, puede haber una disminución en el efecto farmacológico esperado.

- En los pacientes con litiasis renal, se debe controlar la calcemia y la calciuria en forma regular, debido a que la suplementación de Calcio y Vitamina D puede exacerbar el cuadro clínico. No se recomienda el uso de Caprimida D forte en este tipo de pacientes, excepto que la evaluación médica haya demostrado que los beneficios superan los riesgos.
- Se ha reportado la eliminación de las isoflavonas en la leche materna, pero su significancia clínica no ha sido evaluada suficientemente. De igual manera, no se recomienda el uso de isoflavonas de Soya durante el embarazo

Dosificación y Grupo Etario: Una tableta al día o según recomendación médica por vía oral.

Grupo Etario: Mujeres mayores de 18 años.

Vía de Administración: Oral.

Interacciones:

Para el Citrato de Calcio y la Vitamina D:

- **Diuréticos tiazídicos:** Los diuréticos tiazídicos pueden favorecer la reabsorción tubular de Calcio. Se debe evitar la administración en forma concomitante de Caprimida D forte con este tipo de medicamentos, pues se puede inducir hipercalcemia.
- **Digitálicos:** El Calcio incrementa los niveles y/o los efectos de los glucósidos digitálicos; por lo tanto, el uso concomitante de suplementos de Calcio y/o Vitamina D, puede precipitar intoxicación digitálica en este grupo de pacientes. No se recomienda el uso de Caprimida D forte en este tipo de personas.
- **Compuestos de Aluminio:** El citrato de Calcio puede incrementar la absorción de Aluminio desde el tracto gastrointestinal; de ésta manera los pacientes con falla renal que tomen compuestos de Aluminio, no deben tomar Caprimida D forte.
- **Sales de Magnesio:** El colecalciferol favorece la absorción de Magnesio, por lo que podría dar lugar a hipermagnesemia cuando se administra con sales de Magnesio en individuos con insuficiencia renal. De ésta manera los pacientes con falla renal que tomen sales de Magnesio, no deben tomar Caprimida D forte.

- Las sales de calcio pueden disminuir la absorción de bisfosfonatos, fluoroquinolonas y tetraciclinas. Por esta razón, es deseable mantener un intervalo de tiempo de por lo menos tres (3) horas entre la ingesta de Caprimida D forte y este tipo de medicamentos.
- El consumo de medicamentos de metabolismo hepático como Ketoconazol y antiepilépticos como Fenitoína, Fenobarbital o Primidona, puede disminuir los niveles séricos y/o los efectos de Vitamina D. Además, la Fenitoína podría reducir la absorción de calcio. El tratamiento con Caprimida D forte, en este tipo de pacientes requiere de un seguimiento médico estricto.
- Resinas de intercambio iónico: (Colestiramina, Colestipol). Las resinas de intercambio iónico podrían disminuir la absorción de Vitamina D cuando se administran conjuntamente, existiendo la posibilidad de un fracaso terapéutico. Por consiguiente, se recomienda espaciar la administración de Caprimida D forte con estos compuestos.
- Para las isoflavonas de Soya:
- La administración de los inhibidores de la bomba de protones o los antagonistas de los receptores H2 al igual que los antibióticos, pueden reducir la eficacia de los suplementos de isoflavonas.
- Estrógenos: Las isoflavonas son sustancias que ocurren naturalmente y se encuentran habitualmente en la dieta; por esta razón se espera que los medicamentos con combinaciones hormonales y las isoflavonas de Soya sean compatibles.
- Warfarina: Como sucede con cualquier cambio de dieta o adición de un suplemento dietético en pacientes anticoagulados con Warfarina, se debe vigilar con regularidad el INR

Efectos Adversos: Ocasionalmente se puede presentar pirosis, náuseas o molestias epigástricas; estreñimiento o diarrea. Se debe recordar que la administración crónica de Calcio podría inducir hipercalcemia y/o hipercalcemia

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 8.2.6.0.N20

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

**3.1.6.6. MONAVRI® XR 500 mg
MONAVRI® XR 750 mg**

Expediente : 20070411
Radicado : 2013141644 / 2014074315
Fecha : 19/05/2014
Interesado : Laboratorios Biopas S.A.
Fabricante : UCB Pharma, SA

Composición:

Cada tableta de liberación prolongada contiene 500mg de Levetiracetam.
Cada tableta de liberación prolongada contiene 750mg de Levetiracetam.

Forma farmacéutica: tableta de liberación prolongada

Indicaciones: Monavri® XR está indicado como monoterapia en el tratamiento de las crisis parciales con o sin generalización secundaria en pacientes mayores de 16 años con diagnóstico reciente de epilepsia.

Monavri® XR está indicado como terapia de adición en el tratamiento de:

- Las crisis parciales en adultos y adolescentes mayores de 16 años con Epilepsia.
- Las crisis mioclónicas en adultos y adolescentes mayores de 16 años con Epilepsia Mioclónica juvenil.
- En las crisis tónico-clónicas generalizadas primarias en adultos con Epilepsia idiopática generalizada

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al levetiracetam, a otros derivados de la pirrolidona o a cualquiera de los componentes de la fórmula

Precauciones y advertencias: Suspensión del medicamento

De acuerdo a la práctica clínica actual, si Monavri® XR debe suspenderse se recomienda retirarlo de manera gradual. En adultos y adolescentes que pesen 50 kg o más, decrementos de 500 mg dos veces al día cada dos a cuatro semanas.

Insuficiencia renal

La administración de Monavri® XR a pacientes con insuficiencia renal puede requerir que se ajuste la dosis. En los pacientes con insuficiencia hepática severa se recomienda un estudio de la función renal antes de seleccionar la dosis.

Acta No. 16 de 2014

Página 241 de 377

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

- Suicidio:

Se han reportado suicidios, intentos de suicidio, e ideación suicida en pacientes tratados con levetiracetam, por lo que los pacientes deben ser informados que en caso de presentar cualquier síntoma de depresión y/o ideas suicidas, deben avisar inmediatamente a su médico tratante.

- Efectos sobre capacidad de conducir y utilizar máquinas:

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Debido a las posibles diferencias de sensibilidad individual algunos pacientes pueden experimentar somnolencia u otros síntomas relacionados con el sistema nervioso central, especialmente al inicio del tratamiento o después de un incremento de la dosis. Por tanto, se recomienda precaución a los pacientes cuando realicen tareas que requieran habilidad específica, p. ej., conducir vehículos o utilizar maquinaria.

Efectos Adversos: Estudios clínicos

- Panorama General

Levetiracetam ha sido administrado a más de 3,000 sujetos y pacientes. En estudios clínicos controlados han participado 1,023 pacientes con epilepsia. Los datos de seguridad agrupados de estos estudios conducidos en pacientes adultos demostraron que 46.4% y 42.2% de los pacientes experimentaron reacciones adversas en los grupos con levetiracetam y placebo respectivamente y que 2.4 % y 2 % de los pacientes presentaron efectos adversos serios en los grupos con levetiracetam y placebo respectivamente.

Las reacciones adversas reportadas más comúnmente fueron somnolencia, astenia y mareos.

En el análisis de seguridad, no hubo evidencia de relación dosis –respuesta aunque la incidencia y severidad de reacciones adversas relacionados con el sistema nervioso central disminuyó con el tiempo.

Con monoterapia, el 49.8% de los sujetos experimentaron cuando menos una reacción adversa relacionada con el medicamento. Las reacciones adversas más frecuentemente reportadas fueron fatiga y somnolencia.

- Listado de las Reacciones adversas al medicamento

- Infecciones e infestaciones

Común: infección, nasofaringitis

- Trastornos hematológicos
Común: trombocitopenia
- Trastornos del metabolismo y nutrición
Común: anorexia, aumento de peso
- Trastornos psiquiátricos
Común: depresión, hostilidad, agresión, insomnio, nerviosismo, irritabilidad, trastornos de la personalidad, pensamientos anormales, labilidad afectiva / cambios bruscos de estado de ánimo, agitación,
- Trastornos del sistema nervioso
Muy común: somnolencia
Común: convulsiones, trastorno del equilibrio, mareo, temblores, amnesia, pérdida de memoria, coordinación anormal/ ataxia, dolor de cabeza, déficit de atención, hipercinesia,
- Trastornos oftálmicos
Común: diplopía, visión borrosa
- Trastornos del oído y del laberinto
Común: vértigo
- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos
Común: tos
- Trastornos gastrointestinales
Común: dolor abdominal, diarrea, dispepsia, náuseas, vómito
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Común: eczema, prurito, salpullido
- Trastornos musculo esqueléticos y del tejido conectivo
Común: mialgia
- Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración:
Muy común: astenia/fatiga
- Lesiones, envenenamiento y complicaciones del procedimiento
Común: lesión

- Descripción de reacciones adversas seleccionadas

El riesgo de anorexia es mayor cuando se co-administra topiramato con levetiracetam.

En varios casos de alopecia, se observó la recuperación cuando se suspendió el levetiracetam.

Experiencia postcomercialización

En la experiencia postcomercialización, las alteraciones psiquiátricas o del sistema nervioso son los datos más frecuentemente reportados.

Además de las reacciones adversas reportadas durante el desarrollo de los estudios clínicos, los siguientes eventos adversos han sido reportados en la experiencia postcomercialización. Los datos son insuficientes para soportar un estimado de su incidencia en la población a ser tratada.

- Trastornos hematológicos y del sistema linfático: leucopenia, neutropenia, pancitopenia (con supresión de médula ósea identificada en algunos de los casos).
- Trastornos psiquiátricos: suicidio realizado, intento de suicidio, ideación suicida, trastornos sicóticos, comportamiento anormal, alucinación, ira, estado de confusión, ataques de pánico, ansiedad,
- Trastornos del sistema nervioso: parestesia, coreoatetosis, discinesia, letargo
- Trastornos gastrointestinales: pancreatitis
- Trastornos hepatobiliares: hepatitis, insuficiencia hepática
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme y alopecia
- Trastornos musculo-esqueléticos y del tejido conectivo: debilidad muscular
- Pruebas de laboratorio: Prueba de la función hepática anormal, disminución de peso

Dosificación y Grupo Etario: Las tabletas de liberación prolongada deben ser administradas por vía oral, tragadas con líquido.

La dosis diaria para las tabletas de liberación prolongada es una vez al día.

No se recomienda el uso de las tabletas de liberación prolongada de levetiracetam en niños menores de 16 años debido a que no han sido establecidas su seguridad y eficacia.

Monoterapia

La dosis inicial recomendada es de 500 mg una vez al día la cual debe aumentarse hasta la dosis terapéutica inicial de 1,000 mg una vez al día después de 2 semanas.

La dosificación diaria se puede ajustar en incrementos de 500mg cada 2 semanas a una dosis diaria recomendada máxima de 3,000 mg.

Terapia de adición

La dosis terapéutica inicial es de 1,000 mg/día. Esta dosis puede ser iniciada desde el primer día de tratamiento.

Dependiendo de la respuesta clínica y la tolerabilidad, la dosis diaria puede incrementarse hasta 3,000 mg/día. Los cambios en la dosis pueden hacerse en incrementos o decrementos de 1,000 mg/día cada dos a cuatro semanas.

- Ancianos (desde 65 años):

Se recomienda el ajuste de dosis en pacientes ancianos con función renal comprometida.

- Pacientes con insuficiencia renal:

La dosis diaria de Monavri[®] XR debe individualizarse de acuerdo con la función renal. Refiérase a las siguientes tablas y ajuste la dosis como se indica. Para utilizar las tablas de dosificación, es necesario un estimado de la depuración de creatinina (CLcr) del paciente en ml/min/1.73 m².

Para adultos, el CLcr en ml/min puede calcularse a partir de la determinación de creatinina sérica (mg/dl) utilizando la siguiente fórmula:

Posteriormente, el CLcr es ajustado por el área de superficie corporal (ASC), como sigue:

Ajuste de dosis para adultos y adolescentes con insuficiencia renal que pesen 50 kg o más

Grupo	Depuración de creatinina (ml/min /1.73m ²)	Dosis y frecuencia
-------	--	--------------------

Acta No. 16 de 2014

Página 245 de 377

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Normal	> 80	1000 a 3000 mg/día
Leve	50-79	1000 a 2000 mg/día
Moderado	30-49	500 a 1500 mg/día
Severo	< 30	500 a 1000 mg/día

- Pacientes con insuficiencia hepática:

No es necesario hacer un ajuste en la dosis en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada. En pacientes con Insuficiencia hepática severa, la depuración de creatinina puede subestimar la insuficiencia renal. Por lo tanto, se recomienda una reducción del 50% en la dosis de mantenimiento diaria cuando la depuración de creatinina es $< 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$

Vía de Administración: Oral

Interacciones:

- Medicamentos Antiepilépticos

Los datos indican que levetiracetam no influye en las concentraciones séricas de los medicamentos antiepilépticos conocidos (fenitoína, carbamazepina, ácido valproico, fenobarbital, lamotrigina, gabapentina y primidona) y estos medicamentos no influyen en la farmacocinética de levetiracetam. Levetiracetam no tiene efecto sobre las concentraciones plasmáticas de carbamazepina, valproato, topiramato o lamotrigina.

- Probenecid:

Se ha comprobado que probenecid (500 mg cuatro veces al día), un agente bloqueador de la secreción tubular renal, inhibe la depuración renal del metabolito primario pero no del levetiracetam. Sin embargo los niveles del metabolito se mantienen bajos. Es de esperar que otros fármacos que se excretan por secreción tubular activa puedan reducir también la depuración renal del metabolito. No se ha estudiado el efecto del levetiracetam sobre el probenecid y no se conoce el efecto de levetiracetam sobre otros fármacos secretados activamente, p. ejemplo AINES, sulfonamidas y metotrexato.

- Anticonceptivos orales y otras interacciones farmacocinéticas

Dosis diarias de 1,000 mg de levetiracetam no influyen en la farmacocinética de los anticonceptivos orales (etinilestradiol y levonorgestrel); no se modifican los parámetros endocrinos (hormona luteinizante y progesterona). Dosis diarias de 2,000 mg de levetiracetam no influyeron en la farmacocinética de la digoxina y de la warfarina; no se

Acta No. 16 de 2014

Página 246 de 377

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

modificó el tiempo de protrombina. La coadministración con digoxina, anticonceptivos orales y warfarina no tuvo influencia sobre la farmacocinética del levetiracetam.

Antiácidos

No hay resultados disponibles de la influencia de los antiácidos sobre la absorción del levetiracetam.

Alimentos y Bebidas

El grado de absorción de levetiracetam no se ve alterado por los alimentos aunque la velocidad de absorción se redujo ligeramente.

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

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al concepto emitido en el acta 03 de 2014, numeral 3.1.6.2, en el sentido de allegar carta certificando que los estudios de biodisponibilidad y disolución se realizaron con la preparación que se desea registrar. Así mismo se anexa estudio de bioequivalencia de la concentración de 750mg frente a la de 500mg con fin de continuar con el proceso de aprobación:

- Nueva concentración
- Inclusión en normas farmacológicas.
- Aprobación de prospecto del producto: Información para el usuario CCDS Levetiracetam C2012-027, fecha de revisión Oct 2013

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

3.1.7. INCLUSIÓN EN NORMAS FARMACOLÓGICAS

3.1.7.1. BETAMETASONA 0.1g + GENTAMICINA 0.1g

Expediente : 20069906
Radicado : 2013136524
Fecha : 2014/06/25
Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S

Composición: Gentamicina Sulfato Equivalente A Gentamicina Base - Betametasona Valerato Equivalente A Betametasona Base -

Forma farmacéutica: Crema tópica

Indicaciones: Afecciones inflamatorias de la piel producidas por gérmenes sensibles a la gentamicina.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes, lesiones tuberculosas, fungosas o virales de la piel.

Se solicita amablemente a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, incluir en norma farmacológica a la asociación de principios activos: Betametasona como valerato 0.1% y gentamicina como sulfato 0.1%.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda incluir el producto de la referencia en la Norma Farmacológica: 13.1.10.0.N20

3.1.9 MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN

3.1.9.1. ENBREL® 25 mg SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN ENBREL® 50 mg SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN

Expediente : 19978839/19978841
Radicado : 2014075233
Fecha : 2014/06/20
Interesado : Pfizer S.A.S.
Fabricante : Pfizer Ireland Pharmaceuticals

Composición:

Cada jeringa prellenada contiene etanercept 25 mg

Cada jeringa prellenada contiene etanercept 50 mg

Indicaciones: Reducir los signos y síntomas e inhibir la progresión del daño estructural en pacientes con artritis reumatoidea temprana activa moderada a severa. Etanercept puede ser usado sólo o indicado en combinación con metotrexato para el tratamiento de la artritis reumatoidea activa en adultos cuando la respuesta a una o más drogas

Acta No. 16 de 2014

Página 248 de 377

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

antirreumáticas modificadoras de la enfermedad (DAMES) ha sido inadecuada incluyendo el metotrexato (a menos que esté contraindicado). Tratamiento de la artritis reumatoidea juvenil crónica de curso poliarticular en niños y adolescentes a partir de los 2 años de edad cuando la respuesta a una o más dames ha sido inadecuada. Reducir los signos y síntomas en pacientes con espondilitis anquilosante. Reducir los signos y síntomas e inhibir la progresión del daño estructural de la artritis activa en pacientes con artritis psoriásica. Etanercept puede ser usado en combinación con metotrexato en pacientes que no han respondido adecuadamente a metotrexato solo. tratamiento de pacientes adultos de 18 años de edad o mayores con psoriasis en placas crónica de moderada a severa, que sean candidatos para la terapia sistémica o fototerapia. Enbrel está indicado para el tratamiento de la psoriasis en placas severa en niños y adolescentes de 6 años en adelante que no se han controlado adecuadamente utilizando otras terapias sistémicas o fototerapias o que no toleren esta clase de terapias.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al etanercept o a cualquier componente del producto. Sepsis o riesgo de sepsis. El tratamiento con Enbrel® no debe ser iniciado en pacientes con infecciones activas serias, incluyendo infecciones crónicas o localizadas. Embarazo, lactancia, niños menores de 2 años en artritis reumatoidea. Y niños menores de 6 años en psoriasis.

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

- Modificación de Dosificación:

Uso en adultos:

Artritis Reumatoide, Artritis psoriásica, Espondilitis Anquilosante y Espondiloartritis Axial no Radiográfica:

Pacientes de 18 años de edad ó mayores: 50 mg de etanercept administrados una vez a la semana, en dosis única como inyección subcutánea.

En adultos, el tratamiento con metotrexato, glucocorticoides, salicilatos, medicamentos antiinflamatorios no esteroides (AINEs) o analgésicos puede continuar durante el tratamiento con Enbrel®.

Psoriasis en Placas:

La dosis de Enbrel® es de 50 mg una vez a la semana. Se pueden alcanzar mayores respuestas si se inicia con una dosis de 50 mg suministrada dos veces a la semana por hasta 12 semanas, seguidas, por una dosis de 50 mg una vez a la semana.

Los pacientes adultos se pueden tratar intermitente o continuamente, con base en el criterio médico y las necesidades específicas del paciente. El tratamiento se debe discontinuar en pacientes que no presentan ninguna respuesta después de 12 semanas. Durante la utilización intermitente, los ciclos del tratamiento posteriores al ciclo inicial deben utilizar una dosis de 50 mg una vez a la semana.

- Población pediátrica:

La dosificación de Enbrel® en pacientes pediátricos se basa en el peso corporal. Los pacientes que pesan menos de 62,5 kg se deben dosificar de forma exacta por mg/kg (para información sobre dosificación en indicaciones específicas ver más adelante). Los pacientes que pesan 62,5 kg o más se pueden dosificar utilizando una jeringa prellenada de dosis fija o un autoinyector.

Artritis idiopática juvenil (2 años de edad y mayores):

Niños (≥ 2 a < 18 años): 0,4 mg/Kg (hasta un máximo de 25 mg por dosis) dos veces por semana (con un intervalo de 72 a 96 horas entre las dosis), o 0.8 mg/kg (hasta un máximo de 50 mg por dosis) una vez por semana.

En niños, el tratamiento con glucocorticoides, medicamentos antiinflamatorios no esteroides (AINES) o analgésicos se puede continuar durante el tratamiento con Enbrel®.

Enbrel® no ha sido estudiado aún en niños < 2 años de edad.

Psoriasis pediátrica en placas (6 años de edad y mayores):

Niños (≥ 6 a < 18 años): 0,8 mg/kg (hasta un máximo de 50 mg por dosis) una vez a la semana hasta por 24 semanas. El tratamiento se debe discontinuar en los pacientes que no presentan respuesta al tratamiento después de 12 semanas.

Si está indicado el retratamiento con Enbrel®, se debe acatar la recomendación anterior relacionada con la duración del tratamiento. La dosis debe ser de 0,8 mg/kg (hasta un máximo de 50 mg por dosis) una vez a la semana.

- Ancianos (≥ 65 años de edad):

No se requiere ajuste de la dosis.

- Deterioro renal:

No se requiere ajuste de la dosis.

- Deterioro hepático:
No se requiere ajuste de la dosis.

- Modificación de Indicaciones:

Enbrel® 25 mg y 50 mg Solución para inyección:

Reducir los signos y síntomas e inhibir la progresión del daño estructural en pacientes con artritis reumatoidea temprana activa moderada a severa. Etanercept puede ser usado sólo o indicado en combinación con Metotrexato para el tratamiento de la artritis reumatoidea activa en adultos cuando la respuesta a una o más drogas antirreumáticas modificadoras de la enfermedad (DAMES) ha sido inadecuada incluyendo el metotrexato (a menos que esté contraindicado). Tratamiento de la artritis reumatoidea juvenil crónica de curso poliarticular en niños y adolescentes a partir de los 2 años de edad cuando la respuesta a una o más DAMES ha sido inadecuada. Tratamiento de poliartritis y oligoartritis prolongada en niños y adolescentes a partir de los 2 años de edad que han presentado una respuesta inadecuada o intolerancia al metotrexato. Tratamiento de la artritis psoriasica en adolescentes a partir de los 12 años de edad que han presentado una respuesta inadecuada o intolerancia al metotrexato. Tratamiento de la entesitis relacionada con artritis en adolescentes a partir de los 12 años que han presentado respuesta inadecuada o intolerancia a la terapia convencional. Reducir los signos y síntomas en pacientes con espondilitis anquilosante. Espondiloartritis axial no radiográfica: Tratamiento de adultos con espondiloartritis axial no radiográfica grave con indicios objetivos de inflamación indicados por la PCR elevada y/o indicios en IRM, que hayan tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional o presenten intolerancia a ella. Reducir los signos y síntomas e inhibir la progresión del daño estructural de la artritis activa en pacientes con artritis psoriásica. Etanercept puede ser usado en combinación con metotrexato en pacientes que no han respondido adecuadamente a metotrexato solo. Tratamiento de pacientes adultos de 18 años de edad o mayores con psoriasis en placas crónica de moderada a severa, que sean candidatos para la terapia sistémica o fototerapia. Enbrel está indicado para el tratamiento de la psoriasis en placas severa en niños y adolescentes de 6 años en adelante que no se han controlado adecuadamente utilizando otras terapias sistémicas o fototerapias o que no toleren esta clase de terapias.

- Inserto basado en CDS versión 36.0 de Marzo 25 de 2014
- IPP basada en CDS versión 36.0 de Marzo 25 de 2014

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que se

Acta No. 16 de 2014

Página 251 de 377

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

debe esperar los resultados de los estudios clínicos en curso que permitan definir claramente el papel del medicamento en las indicaciones propuestas dada la complejidad de la evaluación de su utilidad real.

3.1.9.2. LITAK

Expediente : 20036307
Radicado : 2014062176
Fecha : 26/05/2014
Interesado : ZonePharma S.A.S

Composición: Cada mL contiene 2mg de Cladribina

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Litak está indicado para el tratamiento de la leucemia de células pilosas.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Embarazo y lactancia.

Pacientes menores de 18 años. Insuficiencia renal de moderada a grave (depuración de creatinina .50 ml/min) o con insuficiencia hepática de moderada a grave (clasificación de child-pugh = 6) uso concomitante de otros medicamentos mielosupresores. Precauciones y advertencias: la cladribina es un antineoplásico e inmunosupresor que puede provocar reacciones adversas tóxicas de importancia considerable, tales como una mielosupresión e inmunosupresión, linfocitopenia prolongada e infecciones oportunistas. Los pacientes bajo tratamiento con la cladribina deben ser controlados permanentemente para detectar todo signo de toxicidad hematológica y no hematológica. Se aconseja proceder con especial precaución y evaluar cuidadosamente los riesgos y beneficios de la administración de cladribina en pacientes con un mayor riesgo de infección, de insuficiencia o de infiltración medular manifiesta, en aquellos que hayan recibido tratamientos mielosupresores previos, así como en personas con insuficiencia renal o hepática sospechada o manifiesta. Los pacientes con una infección activa deben ser tratados de esta afección subyacente antes de recibir tratamiento con cladribina. Si bien no se recomienda por lo general una profilaxis contra la infección, esta puede ser aconsejable antes del tratamiento con cladribina en pacientes con sistema inmunológico comprometido o en pacientes con una agranulocitosis de fondo. Ante la aparición de signos de toxicidad grave, el médico

Acta No. 16 de 2014

Página 252 de 377

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

debería considerar la posibilidad de postergar o interrumpir el tratamiento con el medicamento hasta que se resuelvan las complicaciones graves. En el caso de infecciones, se debe iniciar un tratamiento antibiotico adecuado. Se recomienda administrar a pacientes tratados con cladribina productos/componentes de células sanguíneas irradiadas para prevenir una reacción de rechazo injerto frente a huésped, relacionada con las transfusiones (ta-gvhd).

Tumores malignos secundarios: como ocurre con todos los análogos de nucleosidos, el tratamiento con cladribina está asociado a una mielosupresion y a una inmunosupresion profunda y prolongada. El tratamiento con estas sustancias está asociado a la aparición de tumores malignos secundarios. Tumores secundarios pueden aparecer en pacientes con leucemia de células pilosas. Su frecuencia varía ampliamente del 2% al 21%. El mayor riesgo se presenta a los 2 años del diagnostico, con una mediana de entre 40 y 66 meses. Las frecuencias acumulativas de tumores malignos secundarios después del diagnóstico de una leucemia de células pilosas son del 5% después de 5 años, del 10–12% después de 10 años y del 13–14% después de 15 años, respectivamente. Después del tratamiento con cladribina, la incidencia de tumores malignos secundarios es del 0% al 9,5% después de una mediana de periodo de observación de 2,8 a 8,5 años. La frecuencia de aparición de tumores malignos secundarios después de un tratamiento con litak fue del 3,4% en los 232 pacientes con leucemia de células pilosas tratados durante un periodo de 10 años. La mayor incidencia de tumores malignos secundarios con litak fue del 6,5% después de una mediana de seguimiento de 8,4 años. Por tal razón, los pacientes tratados con cladribina deben ser controlados regularmente. Toxicidad hematológica: durante el primer mes siguiente al tratamiento, la mielosupresión es más notable y pueden ser necesarias transfusiones de eritrocitos o de plaquetas. Los pacientes con síntomas de depresión medular deben ser tratados con precaución, ya que cabe esperar que este fenómeno se acentúe. Hay que evaluar cuidadosamente los riesgos y los beneficios terapéuticos en pacientes con infecciones activas o sospechadas. En pacientes con una infiltración medular relacionada con la enfermedad o con antecedentes de tratamiento mielosupresor aumenta el riesgo de mielotoxicidad grave e inmunodepresión prolongada. En esos casos son precisos la reducción de la dosis y el control regular del paciente. La pancitopenia es normalmente reversible, y la intensidad de la aplasia medular depende de la dosis. Cabe esperar una mayor incidencia de infecciones oportunistas durante el tratamiento y 6 meses después de la terapia con cladribina. Un control regular y meticuloso del conteo de células sanguíneas es esencial durante el tratamiento y 2 a 4 meses después de la terapia con cladribina, para detectar posibles reacciones adversas y las consiguientes complicaciones (anemia, neutropenia, trombocitopenia, infecciones, hemólisis o hemorragias), y para vigilar la recuperación hematológica. Fiebre de origen desconocido suele aparecer en pacientes tratados por leucemia de células pilosas. Esta

fiebre se manifiesta con mayor frecuencia durante las primeras 4 semanas de tratamiento. El origen de estos episodios febriles debe ser investigado mediante análisis de laboratorio y estudios radiológicos. Menos de una tercera parte de estos accesos febriles está asociada a una infección documentada. En caso de fiebre relacionada con infecciones o una agranulocitosis, está indicado un tratamiento con antibióticos. Insuficiencia renal y hepática: no se dispone de datos fiables sobre el uso de litak en pacientes con insuficiencia renal o hepática. La experiencia clínica es muy limitada, y todavía no se ha establecido la seguridad de litak en estos pacientes. En los pacientes con insuficiencia hepática o renal, conocida o sospechada, es necesario un tratamiento muy cuidadoso. Se aconseja una evaluación periódica de las funciones renal y hepática, si está clínicamente indicado, de todos los pacientes tratados con litak. Pacientes de edad avanzada: los pacientes de edad avanzada deben recibir tratamiento después de una evaluación individual y una adecuada valoración de los recuentos sanguíneos, y de las funciones renal y hepática. El riesgo requiere una evaluación individual en cada caso. Prevención del síndrome de lisis tumoral en los pacientes con una elevada carga tumoral deben iniciarse, 24 horas antes de comenzar con la quimioterapia, un tratamiento profiláctico con alopurinol para controlar los niveles séricos del ácido úrico así como una hidratación adecuada o incrementada. Se recomienda una dosis oral diaria de 100 mg de alopurinol durante 2 semanas. En caso de acumulación de ácido úrico sérico por encima de los valores normales, la dosis de alopurinol puede aumentarse hasta 300 mg/día. Fertilidad: se recomienda a los hombres que están siendo tratados con cladribina no engendrar hijos hasta 6 meses después del tratamiento y asesorarse acerca de la crioconservación de espermatozoides antes del tratamiento, debido a la posibilidad de infertilidad a consecuencia del tratamiento con cladribina. Embarazo y lactancia embarazo: la cladribina causa malformaciones congénitas graves si se administra durante el embarazo. Los estudios en animales y los estudios in vitro con líneas celulares humanas demostraron la teratogenia y la mutagenia de la cladribina. La cladribina está contraindicada en el embarazo. Las mujeres en edad de procrear deben usar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con cladribina y durante seis meses después de la última dosis de cladribina. En caso de quedar embarazadas durante el tratamiento con cladribina, deben ser informadas sobre los posibles riesgos para el feto. Lactancia: se desconoce si la cladribina es excretada en la leche materna. Dada la posibilidad de reacciones adversas graves en los lactantes, la lactancia está contraindicada durante el tratamiento con cladribina y durante seis meses después de la última dosis de cladribina. Fertilidad: no se han estudiado los efectos de la cladribina sobre la fertilidad.

Sin embargo, en un estudio de toxicidad realizado en monos cynomolgus, se ha demostrado que la cladribina suprime la maduración de las células que se generan rápidamente, incluidas las células testiculares. Se desconoce el efecto sobre la fertilidad

en los seres humanos. Podría esperarse que los fármacos antineoplásicos, como la cladribina, que interfieren con la síntesis de ADN, ARN y proteínas, tengan efectos adversos sobre la gametogénesis en los seres humanos. Se recomienda a los hombres que están siendo tratados con cladribina que no engendren hijos hasta 6 meses después del tratamiento y asesorarse acerca de la criopreservación de esperma antes del tratamiento, debido a la posibilidad de infertilidad a consecuencia del tratamiento con cladribina. Reacciones adversas: las reacciones adversas muy frecuentes observadas en los tres ensayos clínicos principales con cladribina en 279 pacientes tratados por distintas indicaciones, y en 62 pacientes con leucemia de células pilosas (hcl) fueron mielosupresión, en especial neutropenia grave 41% (113/279), hcl en el 98% (61/62), trombocitopenia grave (21% (58/279), hcl en el 50% (31/62)) y anemia grave (14% (21/150), hcl en el 55% (34/62)), así como inmunodepresión /linfopenia grave (63% (176/279), hcl en el 95% (59/62)), infecciones (39% (110/279), hcl en el 58% (36/62)) y fiebre (hasta el 64%). Fiebre con cultivo negativo después del tratamiento con cladribina se produce en el 10 al 40% de los pacientes con leucemia de células pilosas (tricoleucemia) y rara vez se observa en personas con otras afecciones neoplásicas. Se describen exantemas cutáneos (2.31%) principalmente en los pacientes a los que se administran otros medicamentos de forma concomitante (antibióticos y/o alopurinol) con este tipo de acción conocida. Durante el tratamiento con cladribina se ha informado de reacciones adversas gastrointestinales como náuseas (5 al 28%), vómitos (1 al 13%) y diarreas (3 al 12%), así como fatiga (2 al 48%), cefaleas (1 al 23%) y disminución del apetito (1 al 22%). Es improbable que la cladribina cause alopecia; una alopecia leve y transitoria ha sido observada durante pocos días en 4 de 523 pacientes durante el tratamiento, pero esta no ha podido ser claramente asociada a la cladribina. En la tabla siguiente se indican las reacciones adversas notificadas, y clasificadas por su frecuencia y según la clasificación de órganos y sistemas.

Las frecuencias se definen del siguiente modo: muy frecuentes (1/10), frecuentes (1/100 a < 1/10), poco frecuentes (1/1.000 a < 1/100), raros (1/10.000 a < 1/1.000), muy raros (< 1/10.000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Puede consultarse su gravedad en la tabla siguiente. Infecciones e infestaciones

Muy frecuentes: infecciones (por ejemplo, neumonía, septicemia)

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

Frecuentes: neoplasias malignas secundarias raros: síndrome de lisis tumoral

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Muy frecuentes: pancitopenia /mielosupresión, neutropenia, trombocitopenia, anemia, linfopenia poco frecuentes: anemia hemolítica raros: hipereosinofilia muy raros: amiloidosis

Trastornos del sistema inmunológico

Muy frecuentes: inmunosupresión raros: reacción de rechazo injerto frente a huésped

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Muy frecuente: disminución del apetito poco frecuentes: caquexia

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: cefaleas, mareos frecuentes: insomnio, ansiedad poco frecuentes: somnolencia, parestesia, debilidad, letargo, polineuropatía, confusión, ataxia raros: apoplejía, trastornos neurológicos del habla y de la deglución muy raros: depresión, convulsiones epilépticas

Trastornos oculares

Poco frecuentes: conjuntivitis muy raros: blefaritis

Trastornos cardíacos

Frecuentes: taquicardia, soplo cardíaco, hipotensión, epistaxis, isquemia miocárdica. Muy raros: insuficiencia cardíaca, fibrilación auricular, descompensación cardíaca trastornos vasculares

Muy frecuentes: púrpura frecuentes: petequias, hemorragias poco frecuentes: flebitis

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Muy frecuentes: ruidos respiratorios anormales, ruidos torácicos anormales, tos. Frecuentes: dificultad para respirar, infiltrados intersticiales pulmonares de etiología principalmente infecciosa, mucositis. Poco frecuentes: faringitis muy raros: embolia pulmonar

Trastornos gastrointestinales

Trastornos gastrointestinales muy frecuentes: náuseas, vómitos, estreñimiento, diarrea. Frecuentes: dolor gastrointestinal, flatulencia raros: íleo

Trastornos hepato biliares

Frecuentes: aumentos reversibles, principalmente leves, de la bilirrubina y las transaminasas. Raros: insuficiencia hepática. Muy raros: colecistitis.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy frecuentes: erupción cutánea, exantema localizado, diaforesis. Frecuentes: prurito, dolor cutáneo, eritema, urticaria. Raros: síndrome de stevens-johnson, síndrome de lyell

Trastorno musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuentes: mialgia, artralgia, artritis, dolores óseos

Trastornos renales y urinarios
Raros: insuficiencia renal.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Muy frecuentes: reacciones en el lugar de la inyección, fiebre, fatiga, escalofríos, astenia. Frecuentes: edema, malestar, dolor. Reacciones adversas no hematológicas: las reacciones adversas no hematológicas son generalmente de intensidad leve a moderada. No suele ser necesario el tratamiento de las náuseas con antieméticos. Las reacciones adversas asociadas con la piel y el tejido subcutáneo son en su mayoría de leves a moderadas y transitorias, y desaparecen por lo general en un intervalo de 30 días. Recuentos sanguíneos: dado que los pacientes con leucemia de células pilosas evolutiva presentan generalmente recuentos sanguíneos bajos, en especial de neutrófilos, más del 90% de ellos sufren neutropenias graves transitorias ($< 1,0 \times 10^9/l$). El uso de factores de crecimiento hematopoyéticos ni mejora la recuperación del número de neutrófilos ni reduce la incidencia de fiebre. Se observan trombocitopenias graves ($< 50 \times 10^9/l$) en un 20% a 30% de todos los pacientes. Pueden esperarse una linfocitopenia de varios meses de duración y una inmunosupresión acompañada de un mayor riesgo de infecciones. La recuperación de los linfocitos T citotóxicos y de las células asesinas naturales exige de 3 a 12 meses. La recuperación completa de las células T auxiliares y de los linfocitos B puede llevar hasta 2 años. La cladribina induce una reducción grave y prolongada de los linfocitos T CD4+ y CD8+. En la actualidad no se tiene experiencia sobre las posibles consecuencias a largo plazo de esta inmunosupresión. Infecciones: se han notificado, en casos raros, linfocitopenias prolongadas y graves que, sin embargo, no pudieron asociarse a complicaciones infecciosas tardías. Las complicaciones graves muy frecuentes, en algunos casos con pronóstico mortal, son las infecciones oportunistas (por ejemplo, las causadas por *pneumocystis carinii*, *toxoplasma gondii*, listeria, candida, el virus del herpes, el citomegalovirus y las micobacterias atípicas). El cuarenta por ciento de los pacientes que fueron tratados con litak a una dosis de 0,7 mg/kg de peso corporal por ciclo tuvieron infecciones. Como media, estas infecciones fueron más graves que las manifestadas en el 27% de todos los pacientes que recibieron una dosis reducida de 0,5 mg/kg de peso corporal por ciclo. El 43% de los pacientes con una leucemia de células pilosas tuvo complicaciones infecciosas con una pauta de dosis estándar. Una tercera parte de esas infecciones deben considerarse como graves (por ejemplo, septicemia, neumonía). Se han notificado al menos diez casos con anemia hemolítica autoinmune aguda. Todos los pacientes fueron tratados satisfactoriamente con corticoesteroides.

Reacciones adversas raras: Las reacciones adversas graves como el íleo, insuficiencia hepática grave, insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca, fibrilación auricular, descompensación cardíaca, apoplejía, trastornos neurológicos del habla y la deglución, síndrome de lisis tumoral con insuficiencia renal aguda, reacción del injerto frente al huésped relacionada con una transfusión, síndrome de stevens-johnson / síndrome de lyell (necrosis epidérmica tóxica), anemia hemolítica, hipereosinofilia (con exantema eritematoso, prurito y edema facial) son raras. Desenlace mortal la mayoría de las muertes relacionadas con el medicamento se debe a complicaciones infecciosas. Otros casos raros con desenlace mortal, notificados en asociación con la quimioterapia con litak, fueron segundas neoplasias malignas, infartos cerebrovasculares y cardiovasculares, reacciones del injerto frente al huésped causadas por múltiples transfusiones de sangre no irradiada, así como el síndrome de lisis tumoral con hiperuricemia, acidosis metabólica e insuficiencia renal aguda. Sobredosis: los síntomas de sobredosis observados con mayor frecuencia son náuseas, vómitos, diarreas, depresión medular grave (incluidas anemia, trombocitopenia, leucopenia y agranulocitosis), insuficiencia renal aguda, así como toxicidad neurológica irreversible (paraparesia/cuadriparesia), síndrome de guillain-barre y síndrome de brown-sequard. Se han descrito casos de neurotoxicidad y nefrotoxicidad agudas e irreversibles en pacientes individuales tratados con una dosis 4 veces superior al régimen recomendado para la leucemia de células pilosas. No existe un antídoto específico. La interrupción inmediata del tratamiento, la observación atenta y la toma inmediata de medidas de apoyo apropiadas (transfusiones de sangre, diálisis, hemofiltración, terapia antiinfecciosa, etc.) Son el tratamiento indicado en los casos de sobredosis de cladribina. Los pacientes que han recibido una sobredosis de cladribina deben ser controlados desde el punto de vista hematológico al menos durante cuatro semanas.

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

- Modificación de dosificación.
- Modificación de vía de administración
- Modificación de indicaciones
- Modificación de precauciones y advertencias
- Aprobación de inserto versión revisión Mayo 2014
- Aprobación de la información para prescribir versión revisión Mayo de 2014

Nuevas Dosificación:

Posología y método de administración

Acta No. 16 de 2014

Página 258 de 377

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Leucemia de células pilosas:

Subcutáneo: el tratamiento recomendado para leucemia de células pilosas es un ciclo único de LITAK suministrado por inyección subcutánea en bolo a dosis de 0.14mg/kg/día (5.6mg/m²/día) por 5 días consecutivos.

Endovenoso: el tratamiento recomendado para Leucemia de células pilosas es un ciclo único de LITAK suministrado por infusión endovenosa continua por 7 días consecutivos a dosis de 0.09mg/kg/día (3.6mg/m²/día).

No se recomienda desviaciones de este régimen de dosificación. Los médicos deberían considerar retrasar o discontinuar el medicamento si ocurre neurotoxicidad ó nefrotoxicidad.

Leucemia linfocítica crónica y Linfoma no Hodgkin de bajo grado:

Subcutáneo: la dosis recomendada es de 0.1mg/kg en 5 días consecutivos (4mg/m²/día) suministrados en intervalos mensuales. La experiencia con tratamientos de más de 3 ciclos es limitada.

Endovenoso: en pacientes con Leucemia linfocítica crónica, el tratamiento recomendado consiste en una infusión continua endovenosa de LITAK por 2 horas en los días 1 al 5, en ciclos de 28 días a una dosis de 0.1mg/kg/día (4mg/m²/día).

La respuesta del paciente a la terapia debe ser determinada cada 2 ciclos de tratamiento. Es recomendado que se administren 2 ciclos después de obtener la máxima respuesta, hasta un máximo de 6 ciclos. La terapia debe ser discontinuada después de 2 ciclos en pacientes no respondedores. La respuesta al tratamiento es definida como una reducción del conteo de linfocitos del 50% o más, ej.; si el conteo de linfocitos se reduce un 50% o más, administrar 2 ciclos adicionales y reevaluar la respuesta para definir si se administran otros 2 ciclos, hasta un máximo de 6 ciclos.

Niños:

La seguridad y eficacia en niños no ha sido establecida.

Los factores de riesgo específicos que predisponen a una toxicidad aumentada con LITAK no han sido definidos. En vista de las toxicidades conocidas con agentes terapéuticos de esta clase, sería prudente proceder cuidadosamente en pacientes con diagnóstico o sospecha de insuficiencia renal de cualquier etiología. Los pacientes deben ser monitoreados estrictamente por toxicidad renal, hematológica y hepática.

Nueva vía de administración:

Acta No. 16 de 2014

Página 259 de 377

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Subcutánea/ Perfusión intravenosa

Nuevas indicaciones:

- Leucemia de células pilosas.
- Leucemia linfocítica crónica.
- Segunda línea de tratamiento para linfoma no Hodgkin de bajo grado.

Nuevas Contraindicaciones precauciones y advertencias:

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Embarazo y lactancia. Pacientes menores de 18 años. Insuficiencia renal de moderada a grave (depuración de creatinina $<50\text{mL/min}$) o con insuficiencia hepática de moderada a grave (clasificación de Child- Pugh = 6). Uso concomitante de otros medicamentos mielosupresores.

Precauciones y advertencias:

LITAK es un potente agente antineoplásico con efectos adversos significativos potenciales. Debe ser administrado bajo la supervisión de un médico experto en terapia antineoplásica.

Leucemia linfocítica crónica:

Los pacientes con antecedente o conversión a test de Coombs positivo deben ser monitoreados cuidadosamente por ocurrencia de hemólisis.

Leucemia linfocítica crónica y Linfoma no Hodgkin de bajo grado:

Los pacientes deben ser monitoreados estrechamente por riesgo de infecciones. Pacientes con infección activa deben ser tratados por la causa subyacente antes de recibir tratamiento con LITAK.

Pacientes con alta carga tumoral o quienes están considerados con alto riesgo de desarrollar hiperuricemia como resultado de erradicación tumoral deben recibir tratamiento profiláctico apropiado.

Supresión de médula ósea

La supresión de la función de la médula ósea debe ser anticipada. Ésta es usualmente reversible y parece ser dosis dependiente. La supresión severa de la médula ósea, incluyendo neutropenia, anemia y trombocitopenia, ha sido comúnmente observada con LITAK, especialmente a altas dosis. Al inicio del tratamiento, la mayoría de los pacientes en estudios clínicos presentaron compromiso hematológico como manifestación de Leucemia de células pilosas o Leucemia linfocítica crónica activa.

Acta No. 16 de 2014

Página 260 de 377

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

En fases iniciales de tratamiento con LITAK se acentúa el compromiso hematológico, por lo que se recomienda proceder cuidadosamente en pacientes con compromiso severo de la función de la médula ósea por cualquier etiología, por lo cual debe anticiparse una posterior supresión de la función de la médula ósea.

Leucemia de células pilosas:

Durante las primeras 2 semanas después de iniciado el tratamiento, el conteo promedio de plaquetas, conteo absoluto de neutrófilos y la concentración de hemoglobina disminuyen para subsecuentemente aumentar hasta normalización de conteos promedio en el día 15, la semana 5 y la semana 8 respectivamente.

Los efectos mielosupresores de LITAK fueron más notables durante el primer mes de tratamiento. Cuarenta y tres por ciento (43%) de los pacientes recibieron transfusiones de glóbulos rojos y 13% recibieron transfusiones de plaquetas durante el primer mes. Es recomendado el monitoreo hematológico cuidadoso, especialmente durante las primeras 4 a 8 semanas después de iniciado el tratamiento con LITAK.

Leucemia linfocítica crónica y Linfoma no Hodgkin de bajo grado:

Durante los 2 primeros ciclos de terapia con LITAK, la concentración de hemoglobina, conteo de plaquetas y conteo absoluto de neutrófilos disminuyen hacia un nadir observado usualmente en el segundo ciclo. Aparentemente no se evidencia toxicidad acumulativa con la administración de ciclos adicionales. Es recomendado un monitoreo hematológico cuidadoso durante la administración de LITAK.

Neurotoxicidad

Se ha reportado neurotoxicidad severa (incluyendo paraparesia y cuadriparesia irreversibles) en pacientes quienes recibieron LITAK por infusión continua a dosis altas (de 4 a 9 veces más concentración que la dosis recomendada para Leucemia de células pilosas). La toxicidad neurológica parece ser dosis dependiente. Sin embargo, en casos excepcionales se ha reportado neurotoxicidad severa con la dosis recomendada. Los médicos tratantes deben considerar posponer o suspender el tratamiento si aparecen signos de neurotoxicidad.

Fiebre/Infección

Leucemia de células pilosas:

Fiebre (temperatura mayor o igual a 37.8 °C) fue asociada con el uso de cladribina en aproximadamente 40 – 72% de los pacientes. La mayoría de los episodios febriles ocurrieron durante el primer mes.

Aunque el 70% de los pacientes fueron tratados empíricamente con antibióticos endovenosos, menos de 1/3 de los episodios febriles fueron asociados a infección documentada.

Leucemia linfocítica crónica:

Se reportó fiebre en 22 – 44% de los pacientes durante el ciclo 1 de terapia con LITAK y menos del 3% de los pacientes durante los ciclos subsecuentes. Cuarenta de 123 pacientes (32.5%) reportaron al menos una infección durante el ciclo 1. Las infecciones que ocurrieron en el 5% o más fueron: infección respiratoria/inflamación (8.9%), neumonía (7.3%), infección bacteriana (5.7%) e infecciones cutáneas virales (5.7%).

Aproximadamente 50 – 70% de los pacientes tuvieron al menos 1 infección durante todo el periodo de estudio de 6 años incluyendo tratamiento y seguimiento.

Linfoma no Hodgkin de bajo grado:

Infecciones, especialmente de piel con virus del herpes y bronconeumonía han sido reportados en 23 – 48% de los pacientes durante el periodo de estudio de 4 años, incluyendo tratamiento y seguimiento.

Dado que la mayoría de episodios febriles ocurrieron en pacientes neutropénicos, éstos deben ser monitoreados estrechamente durante el primer mes de tratamiento; debe iniciarse antibióticos empíricos según situación clínica. De acuerdo a los efectos mielosupresores de LITAK, los médicos tratantes deben evaluar cuidadosamente los riesgos y beneficios de administrar el medicamento en pacientes con infecciones activas. Dado que la fiebre podría acompañarse de pérdidas aumentadas de fluidos, los pacientes deben mantenerse bien hidratados. Casos raros de Síndrome de lisis tumoral se han reportado en pacientes con malignidades hematológicas de alta carga tumoral.

Efectos en la función renal y hepática

Algunos pacientes han desarrollado insuficiencia renal aguda con altas dosis de LITAK. Adicionalmente, no hay datos suficientes de dosificación en pacientes con insuficiencia renal o hepática. Por lo tanto se recomienda precaución al administrar el medicamento a pacientes con diagnóstico o sospecha de insuficiencias renal y hepática. En todos los pacientes se debe monitorear la función hepática y renal.

Pruebas de laboratorio

Durante y después del tratamiento, el perfil hematológico del paciente debe ser monitoreado regularmente para determinar el grado de supresión hematopoyética. En pacientes con Leucemia de células pilosas, el aspirado de médula ósea y biopsia deben ser realizados para confirmar la respuesta al tratamiento con Litak después de

que los conteos periféricos se hayan normalizado. Los eventos febriles deben ser investigados con pruebas de laboratorio y radiológicas adecuadas. Al igual que con otros agentes quimioterapéuticos potentes, el monitoreo de la función renal y hepática debe ser realizado, especialmente en pacientes con disfunción hepática o renal concomitante.

Carcinogénesis/mutagénesis

No se han conducido estudios de carcinogenicidad en animales con Litak. La Cladribina es mutagénica en cultivos celulares de mamíferos. La Cladribina no fue mutagénica en bacterias y no indujo síntesis extemporánea de ADN en cultivos de hepatocitos de ratones.

Disminución de la fertilidad

Al administrarse el medicamento de forma endovenosa se evidenció supresión de células testiculares en monos. El efecto en la fertilidad humana es desconocido.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Litak debe administrarse con precaución junto con otros medicamentos mielosupresores.

Lactancia/embarazo

Litak es teratogénico en ratones y conejos y por ende tiene el potencial de causar daños fetales cuando se administra a mujeres embarazadas; no hay datos en humanos pero Litak está contraindicado en embarazo.

Se ha observado un aumento significativo en variaciones fetales en ratones que recibieron 1.5mg/kg/día (4.5mg/m²); aumento en la resorción, disminución del tamaño de los restos y malformaciones fetales fueron observadas en conejos que recibieron 3mg/kg/día (33mg/m²). No se evidenciaron efectos fetales en ratones con dosis de 0.5mg/kg/día (1.5mg/m²) o en conejos con dosis de 1mg/kg/día (11mg/m²).

Aunque no hay evidencia de teratogenicidad en humanos con el uso de Litak, otros medicamentos que inhiben la síntesis de ADN (ej.; Metrotexate y Aminopterina) han reportado ser teratogénicos en humanos.

Litak ha mostrado ser embriotóxico en ratones al recibir dosis equivalentes a las recomendadas. Se desconoce si el medicamento es excretado en la leche materna. Al poder ser excretado en leche materna y de acuerdo a su potencial de generación de efectos adversos serios en lactantes, LITAK no debe ser suministrado a mujeres en lactancia.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Dado la condición médica subyacente de los pacientes y el perfil de seguridad de LITAK se debe tener cuidado cuando un paciente esté ejecutando actividades que requieran bienestar físico sustancial.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar las indicaciones propuestas para el producto de la referencia, por cuanto en los estudios presentados no es posible establecer una evidencia sólida sobre la utilidad y seguridad del producto, teniendo en cuenta la baja casuística, la dispersión metodológica y la importante toxicidad del producto.

Teniendo en cuenta lo anterior, la Sala recomienda ajustar la Dosificación, Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias, Inserto y la Información para prescribir.

3.1.11. NUEVA VIA DE ADMINISTRACIÓN

3.1.11.1. NOVORAPID 100 U/ML

Expediente : 19910693
Radicado : 2014062011
Fecha : 2014/05/23
Interesado : Novo - Nordisk A/S Medical System

Composición: Cada 1 mL de solución inyectable contiene: insulina aspartato (origen ADN recombinante, *saccharomyces cerevisiae*). Una unidad de insulina aspartato corresponde a 6 NMOL, equivalente A 0,035 mg de sal-libre de insulina asparto anhidro.

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Tratamiento de la diabetes mellitus en adultos, adolescentes y niños de 2 años de edad o más

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento o a cualquiera de sus componentes. Hipoglucemia. Embarazo y lactancia.

El grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar sobre el cambio en la vía de administración para el producto de la referencia de: Subcutánea, a: Subcutánea e intravenosa. El interesado aclara que por error en la solicitud de evaluación farmacológica para continuar con el trámite de renovación de registro sanitario del producto no se solicitó explícitamente la modificación de la vía de administración sin embargo la información anexa a la presente solicitud fue allegada mediante radicado No. 2013047352 de 03/05/2013 (Evaluación farmacológica) y además en el inserto STF 8-9500-00-001-1 basado en STF Q1 2013, recomendado en concepto emitido en Acta 36 de 2013, numeral 3.1.3.5 contiene en método de administración y en instrucciones para uso de paciente la información sobre uso intravenoso.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda modificar la Vía de Administración para el producto de la referencia, quedando así: Intravenosa y Subcutánea

3.2. ESTUDIOS FARMACOCINÉTICOS

3.2.1. FENTANILO 12.5 µg/h

Expediente : 20078111
Radicado : 2014068890
Fecha : 2014/06/09
Interesado : Novartis de Colombia S.A.
Fabricante : Hexal AG, Germany

Composición: Cada parche de 31.5 cm² contiene 12.6 mg de fentanilo

Forma farmacéutica: Parche transdérmico

Indicaciones: Fentanilo alivia el dolor crónico severo que se puede tratar únicamente con analgésicos fuertes (opioides)

Contraindicaciones: No tome Fentanilo si:

- Es alérgico al Fentanilo o cualquier otro ingrediente en este medicamento
- Sufre de dolores que duran poco tiempo
- Sufre de insuficiencia severa del sistema nervioso central

Acta No. 16 de 2014

Página 265 de 377

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

- Es niño menor a 2 años que sufre dolor
- Es niño que no ha sido tratado anteriormente con analgésicos fuertes como la morfina
- Su respiración es superficial y corta

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar sobre los estudios farmacocinéticos para continuar con la aprobación del producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los estudios farmacocinéticos para el producto de la referencia, como evidencia del sistema de absorción.

3.2.2. QUEXEL® SR

Expediente : 20077786
Radicado : 2014066088
Fecha : 2014/06/03
Interesado : Sanofi-aventis de Colombia S.A.
Fabricante : Sanofi-Aventis de Argentina S.A./Laboratorio Elea S.A.C.I.F. y A.

Composición:

Cada comprimido de liberación prolongada de 500mg contiene: Metformina clorhidrato 95%: 526,3 mg (equivalente a 500 mg de metformina clorhidrato)

Cada comprimido de liberación prolongada de 850mg contiene: Metformina clorhidrato 95%: 894,7 mg (equivalente a 850 mg de metformina clorhidrato)

Cada comprimido de liberación prolongada de 1000mg contiene: Metformina clorhidrato 95%: 1053,0 mg (equivalente a 1000 mg de metformina clorhidrato)

Forma farmacéutica: Comprimido de liberación prolongada

Indicaciones: Quexel® SR está indicado como adyuvante de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en pacientes adultos con diabetes tipo 2.

Contraindicaciones: Quexel® SR está contraindicado en los siguientes casos:

- Pacientes con enfermedad o disfunción renal (sugerido por niveles de creatinina sérica de $\geq 1,5$ mg/dl en hombres y $\geq 1,4$ mg/dl en mujeres, o valores anormales de

Acta No. 16 de 2014

Página 266 de 377

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

clearance de creatinina) la cual puede deberse a otras condiciones tales como shock, infarto agudo de miocardio y/o septicemia.

- Antecedentes de hipersensibilidad a la metformina o a cualquiera de los integrantes de la fórmula.
- Acidosis metabólica aguda o crónica, incluyendo cetoacidosis diabética con o sin coma. La cetoacidosis diabética debería ser tratada con insulina.

La administración de metformina debería ser temporariamente discontinuada si el paciente va a ser sometido a estudios radiológicos que impliquen la administración intravascular de sustancias de contraste, en tales circunstancias podría precipitarse una alteración aguda de la función renal.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aprobación de los estudios farmacocinéticos para el producto de la referencia. Adicionalmente el interesado solicita aprobación del inserto/información prescriptiva armonizada versión Quexel SR_sav001/Dic10.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar la validación de la metodología analítica y el tamaño del lote del que se extrajeron las muestras para el estudio.

3.2.3. PREGABALINA 75 mg PREGABALINA 150 mg

Expediente : 20078414
Radicado : 2014071499
Fecha : 13/06/2014
Interesado : Actifarma S.A.

Composición:

Cada capsula dura contiene 75mg de Pregabalina

Cada capsula dura contiene 150mg de Pregabalina

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Coadyuvante de convulsiones parciales, con o sin generalización secundaria, en pacientes a partir de los 12 años de edad. Tratamiento del dolor neuropático periférico en adultos. Tratamiento de dolor neuropático central en adultos.

Acta No. 16 de 2014

Página 267 de 377

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Manejo de síndrome de fibromialgia. Para el manejo del trastorno de la ansiedad generalizada (TAG).

Contraindicaciones: Hipersensibilidad conocida al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aprobar el estudio farmacocinético y perfiles de disolución para los productos de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar la validación de la metodología analítica usada adjuntando los soportes correspondientes.

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe aclarar cuál es el tamaño del lote usado en el estudio, ya que este debe ser representativo del lote industrial, y los resultados de la prueba de solubilidad del principio activo en la concentración más alta empleada en las formulaciones evaluadas, en mínimo 3 pHs y en 250 mL de agua.

3.2.4. METOPROLOL TARTRATO 50mg

Expediente : 20078287
Radicado : 2014070427
Fecha : 12/06/2014
Interesado : Laboratorios Coaspharma
Fabricante : Laboratorios Coaspharma

Composición: Cada tableta contiene 50mg metoprolol tartrato

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Antianginoso, antiarritmico, antihipertensor

Contraindicaciones: El Metoprolol Tartrato está contraindicado en los pacientes con infarto miocardio y frecuencia cardiaca inferior a 45 o 50 latidos/min, intervalo P-R superior a 0,24s, presión sistólica inferior a 100mmHg o insuficiencia cardiaca grave. Hipoglicemia, acidosis metabólica, bloqueo cardiaco parcial, embarazo, lactancia.

Acta No. 16 de 2014

Página 268 de 377

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Insuficiencia cardiaca incipiente o manifestación a menos que el paciente haya sido previamente tratado.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aprobar los estudios farmacocinéticos para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe aclarar cuál es el tamaño del lote usado en el estudio, ya que este debe ser representativo del lote industrial, y los resultados de la prueba de solubilidad del principio activo en la concentración más alta empleada en las formulaciones evaluadas, en mínimo 3 pHs y en 250 mL de agua.

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe allegar los perfiles de disolución a 3 pHs (1.2, 4,5 y 6,8) , dado que sólo se allegaron a pH 1.2

3.2.5. DULOXETINA SANDOZ

Expediente : 20078029
Radicado : 2014068194
Fecha : 06/06/2014
Interesado : Novartis de Colombia S.A
Fabricante : Alembic Pharmaceuticals Limited

Composición:

Duloxetine Sandoz 30 mg cápsulas de liberación retardada
Duloxetine Sandoz 60 mg cápsulas de liberación retardada

Forma farmacéutica: Capsula de liberación retardada

Indicaciones: Duloxetine es un Inhibidor de la Recaptura de Serotonina y Norepinefrina (IRSNS) indicado para el tratamiento de:

1. Trastorno Depresivo Mayor: implica un prominente y relativamente persistente (casi todos los días durante al menos 2 semanas) estado de ánimo deprimido o disfórico que normalmente interfiere con el funcionamiento diario, e incluye por lo menos 5 de los 9 síntomas siguientes: estado de ánimo depresivo, pérdida de interés en actividades habituales, el cambio significativo en el peso y/o apetito,

Acta No. 16 de 2014

Página 269 de 377

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

insomnio o hipersomnia, agitación o retardo psicomotor, aumento de la fatiga, sentimientos de culpa o inutilidad, pensamiento lento o con problemas de concentración, o un intento de suicidio o ideación suicida.

2. Trastorno de Ansiedad Generalizada: ansiedad excesiva y preocupación que se presenta por lo menos durante 6 meses, difíciles de controlar y debe causar malestar o deterioro significativo de las actividades cotidianas. Debe estar asociada con al menos 3 de los 6 siguientes síntomas: inquietud o sensación de excitación o nerviosismo, fatigarse con facilidad, dificultad para concentrarse o tener la mente en blanco, irritabilidad, tensión muscular y/o trastornos del sueño.

3. Dolor Neuropático Periférico Diabético

Contraindicaciones: No tome Duloxetina si:

- Está en tratamiento con inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAOs). El uso de IMAOs dentro de los 5 días posteriores a la suspensión del tratamiento con Duloxetina está contraindicado debido a un mayor riesgo de síndrome serotoninérgico. El uso de Duloxetina dentro de los 14 días posteriores a la suspensión de IMAOs también está contraindicado.
- Está siendo tratado con linezolid o azul de metileno intravenoso.
- Está en tratamiento con inhibidores de CYP1A2 o tioridazina (agente antipsicótico). Sufre de glaucoma de ángulo cerrado no controlado. En ensayos clínicos, la Duloxetina se asoció con un mayor riesgo de midriasis, por lo tanto, su uso debe evitarse en pacientes con glaucoma de ángulo cerrado no controlado.
- No tome Duloxetina si los anteriores aplican a su caso.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aprobar los estudios farmacocinéticos para los productos de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar la validación de la metodología analítica y los perfiles de disolución comparativos a 3 pHs (1,2, 4,5 y 6,8), entre la presentación de 60mg vs. la presentación de 30mg.

En cuanto al inserto, la Sala considera que se debe incluir hipersensibilidad en el ítem de Contraindicaciones.

Acta No. 16 de 2014

Página 270 de 377

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

3.2.6. LEVESVITAE

Expediente : 20078014
Radicado : 201408019
Fecha : 06/06/2014
Interesado : Laboratorios merey
Fabricante : Pharmathen

Composición: Cada Tableta contiene 1000 mg de Levetiracetam

Forma farmacéutica: Tabletas

Indicaciones: Alternativa o coadyuvante en epilepsias parciales con o sin generalización secundaria, refractarias a otros tratamientos en pacientes epilépticos adultos.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al Levetiracetam y otros derivados de la pirrolidona o alguno de los excipientes. Se recomienda ajustar la dosis en los pacientes con función renal comprometida. No se dispone de información para recomendar el uso en niños y adolescentes menores de 16 años

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aprobar los estudios farmacocinéticos para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los estudios farmacocinéticos para el producto de la referencia, como evidencia del sistema de absorción.

3.2.7. ETERSA

Expediente : 20072361
Radicado : 2014006557/2014067714
Fecha : 24/01/2014
Interesado : Laboratorios Synthesis S.A.S.

Composición: Cada tableta contiene 100 mg de dasatinib

Acta No. 16 de 2014

Página 271 de 377

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Forma farmacéutica: Tabletas recubiertas

Indicaciones: Tratamiento de adultos con leucemia mieloide crónica (LMC) en fase crónica, acelerada o mieloblástica o linfoblástica con resistencia o sin tolerancia a tratamiento previo. Indicado también en el tratamiento de adultos con leucemia linfoblástica aguda de cromosoma philadelphia positivo (LLA Ph+) con resistencia o falta de tolerancia al tratamiento previo.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al dasatinib o a cualquiera de los componentes del producto.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al concepto emitido en el acta 05 de 2014, numeral 3.2.14, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los estudios farmacocinéticos para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presento respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 05 de 2014, numeral 3.2.14., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los estudios farmacocinéticos para el producto de la referencia, como evidencia del sistema de absorción.

**3.2.8. IPCALAM-50
IPCALAM-100**

Expediente : 20072193
Radicado : 14050132 / 2014004181
Fecha : 26/05/2014
Interesado : IPCA Laboratories Limited.

Composición:
Cada tableta contiene 50 mg de lamotrigina.
Cada tableta contiene 100 mg de lamotrigina.

Forma farmacéutica: Tabletas

Indicaciones: Antiepiléptico indicado en niños y adultos, útil en epilepsia parcial con o sin convulsiones tónico-clónicas generalizadas secundarias y en convulsiones tónico-clónicas generalizadas primarias. Trastorno bipolar, como alternativo cuando hay predominio de componentes depresivos.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto. Embarazo y lactancia. Daño hepático. La suspensión repentina del producto puede provocar convulsión de rebote: este riesgo puede evitarse con la reducción paulatina de la dosificación a lo largo de un periodo de dos semanas. Adminístrese con precaución en pacientes con falla renal.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al concepto emitido en el acta 05 de 2014, numeral 3.2.13, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los estudios farmacocinéticos para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presento respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 05 de 2014, numeral 3.2.13., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los estudios farmacocinéticos para los productos de la referencia, como evidencia del sistema de absorción.

3.2.9. PREBICTAL® 50 mg CÁPSULAS

Expediente : 20067024
Radicado : 2013105528
Fecha : 2013/09/17
Interesado : Tecnofarma

Composición: Cada cápsula dura contiene pregabalina 50 mg.

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Indicaciones: Manejo del dolor neuropático asociado con neuropatía diabética periférica. Tratamiento de la neuralgia postherpética. Epilepsia: está indicado como terapia adjunta en adultos con crisis parciales con o sin generalización secundaria. Tratamiento de la fibromialgia. Trastorno de ansiedad generalizada. Manejo del dolor neuropático asociado con lesión de la médula espinal.

Acta No. 16 de 2014

Página 273 de 377

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Contraindicaciones: Contraindicaciones y advertencias: hipersensibilidad conocida al principio activo o a cualquiera de los excipientes. La pregabalina incrementa el riesgo de presentar ideas de autolesión y conductas suicidas.

El Grupo técnico de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora definir mediante concepto: 1) La información farmacológica para el producto, conforme lo allegado en los folios 1953 – 1971 (indicaciones, contraindicaciones, advertencias, precauciones, interacciones, condición de venta, etc.) y 2) La solicitud para la aprobación del inserto / prospecto allegado en los folios 1972 - 1991 para el producto de la referencia, el cual a la fecha cursa con trámite para la concesión de Registro Sanitario nuevo.

Adicional a lo anterior, los interesados en el radicado adjuntan copias de los conceptos emitidos por la SEMPB en el Acta No. 60 de 2010, numeral 3.2.5 y Acta No. 03 de 2011, numeral 3.12.17, en donde al parecer, manifiestan acogerse a los conceptos de dichas Actas, con el fin de solicitar la bioexención en los estudios de Biodisponibilidad / Bioequivalencia mediante el estudios farmacocinéticos para el producto Prebictal® a través de perfiles de disolución para la concentración de 50 mg. Sin embargo, el Grupo de Registros Sanitarios encontró lo siguiente:

1. Que revisada toda la información allegada con el radicado de la referencia (Rad. No. 2013105528 de 17/09/2013) no se allegan perfiles de disolución comparativos entre la concentración de 300 mg y 50 mg. Lo anterior, considerando que para la concentración de 300 mg del producto Prebictal®, la Sala Especializada de Comisión Revisora mediante Acta No. 60 de 2010, numeral 3.2.5 aprobó los estudios farmacocinéticos allegados para la misma mediante Radicado No. 2010101775 de 23/09/2010. Solamente se allegan resultados para la prueba de disolución del producto en cápsulas, conforme Farmacopea USP, de lo cual el Grupo de Registros adjunta copia para que se tenga presente y sea evaluado por la Sala.

2. Que revisada la documentación allegada por el interesado en su momento, en el radicado No. 2010101775 de 23/09/2010, en los folios 1121 – 1629, únicamente se encuentran perfiles de disolución comparativos entre la concentración de 300 mg con respecto a las concentraciones de 75 mg y 150 mg. Consultada la base de datos del Instituto, para el producto en la concentración de 50 mg, no se encuentran estudios farmacocinéticos para perfiles de disolución comparativos.

Por lo tanto, adicional a lo anterior, el Grupo de Registros solicita también concepto a la Sala Especializada a partir de la documentación allegada, considerando que se debería requerir a los interesados sobre tales estudios farmacocinéticos para el producto de la referencia, mediante perfiles de disolución comparativos entre la concentración 50 mg con respecto a la de 300 mg, puesto que el concepto del Acta No. 03 de 2011, numeral 3.12.17, únicamente sería aplicable para las concentraciones de 75 mg y 150 mg del producto.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar perfiles de disolución comparativos para la concentración de 50 mg.

3.2.10. DICLOFENACO SÓDICO

Expediente : 20061397
Radicado : 2014025027/2013043737
Fecha : 06/03/2014
Interesado : Novamed S.A.

Composición: Diclofenaco sódico 100 mg / cápsula de liberación prolongada.

Forma Farmacéutica: Capsula de liberación prolongada

Indicaciones: Analgésico, Antiinflamatorio No Esteroideo

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a sus excipientes. Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico. Reacciones alérgicas a ácido acetilsalicílico o aines. Úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedentes de enfermedad ácido péptica. Disfunción hepática severa.

El grupo Técnico de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Comisión Revisora conceptuar acerca de los perfiles de disolución comparativos allegados mediante radicado No. 2014025027 de 06/03/2014 en respuesta al requerimiento emitido en el Acta 45 de 2013, numeral 3.2.16, en la cual se informó al interesado que el concepto del Acta No. 11 de 2013, numeral 3.10.8, no era aplicable al producto de la referencia y dado que es un producto nuevo, debía presentar estudios que demostraran la eficacia del sistema de entrega del producto. Por lo tanto, se espera pronta respuesta de la Sala con el fin de proseguir con el trámite de

Acta No. 16 de 2014

Página 275 de 377

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Registro Sanitario Nuevo solicitado mediante escrito No. 2013043737 radicado de fecha 25/04/2013

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presento respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 45 de 2013, numeral 3.2.16., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, recomienda aprobar los estudios farmacocinéticos para el producto de la referencia, como evidencia del sistema de absorción.

3.3. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES

3.3.1. PERJETA 420 mg

Expediente : 20060320
Radicado : 2014075173
Fecha : 2014/06/20
Interesado : Productos Roche S.A.

Composición: Cada vial contiene 420 mg de pertuzumab

Forma farmacéutica: Solución concentrada para infusión

Indicaciones: Está indicado en combinación con trastuzumab y docetaxel para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico her2 positivo quienes no han recibido terapia previa con antiher2 o quimioterapia para la enfermedad metastásica.

Contraindicaciones: Perjeta está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a pertuzumab o a cualquiera de sus excipientes. Embarazo (categoría D).

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

Nuevas Indicaciones: Perjeta está indicado en combinación con trastuzumab y docetaxel para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama HER2-positivo metastásico que no hayan recibido tratamiento previo con un antiHER2 o quimioterapia para la enfermedad metastásica. Adicionalmente, Perjeta está indicado en combinación

con Herceptin y docetaxel para el tratamiento neoadyuvante de pacientes con cáncer de mama HER2-positivo, localmente avanzado, inflamatorio o precoz (>2 cm de diámetro) como parte de un régimen que contenga fluorouracilo, epirubicina y ciclofosfamida (FEC) o carboplatino.

- Inserto Versión Mayo de 2013 e IPP Versión Mayo de 2013

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

**3.3.2. REVLIMID® 5 mg CÁPSULAS
REVLIMID® 10 mg CÁPSULAS
REVLIMID® 15 mg CÁPSULAS
REVLIMID® 25 mg CÁPSULAS**

Expediente : 19999701 / 19999700 / 19999773 / 19999772
Radicado : 2014062203
Fecha : 26/05/2014
Interesado : Tecnofarma S.A.

Composición:

Cada cápsula contiene 5 mg de Lenalidomida
Cada cápsula contiene 10 mg de Lenalidomida
Cada cápsula contiene 15 mg de Lenalidomida
Cada cápsula contiene 25 mg de Lenalidomida

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Indicaciones: Síndrome mielodisplásico de riesgo bajo a intermedio y con delección 5 q y en mieloma múltiple en combinación con dexametasona en pacientes que han recibido una terapia anterior

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes, embarazo y lactancia, menores de 18 años y pacientes con insuficiencia renal. Acontecimiento tromboémbolicas arteriales y venosos asociados al uso de este medicamento.

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

- Modificación de indicaciones.
- Aprobación de inserto versión 3 de Mayo de 2014

Nuevas Indicaciones:

Síndrome mielodisplásico de riesgo bajo a intermedio y con delección 5Q y en mieloma múltiple en combinación con dexametasona en pacientes que han recibido una terapia anterior. Linfoma de células del manto (LCM), cuya enfermedad haya recaído progresado después de dos tratamientos previos, uno de los cuales haya incluido bortezomib.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que se deben esperar los resultados de los estudios en curso, teniendo en cuenta que a la fecha de corte del informe, el 84 % de los pacientes fueron retirados por progresión de la enfermedad, por lo que con la actual información no es posible concluir con la verdadera eficacia del producto en la indicación propuesta. Adicional a lo anterior, la Sala considera que se deben allegar estudios clínicos fase III, con un comparador usado en primera línea para el tratamiento de la indicación solicitada.

3.3.3. LINFONEX 250

Expediente : 20043078
Radicado : 2014072166
Fecha : 16/06/2014
Interesado : Laboratorios Synthesis S.A.S

Composición: Cada tableta contiene 250mg de Micofenolato de Mofetilo

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: Para profilaxis del rechazo de órganos y para el tratamiento del rechazo de órganos resistente en pacientes sometidos a alotransplantes renal durante la fase aguda. Debe utilizarse concomitantemente con ciclosporina y corticosteroides. Indicado

en la prevención del rechazo agudo de injertos en pacientes sometidos a alotransplante hepático.

Contraindicaciones: Está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al micofenolato mofetilo (MMF) o al ácido micofenólico y a cualquiera de sus excipientes. El MMF está contraindicado en mujeres en periodo de lactancia, embarazo. Así como en los pacientes tratados con regímenes de inmunosupresores que incluyan combinaciones de fármacos, los que reciben MMF como parte de un régimen inmunosupresor presentan un riesgo mayor de desarrollar linfomas u otros tumores malignos, en particular de la piel. El riesgo estaría relacionado con la intensidad y la duración de la inmunosupresión más que con el uso de cualquier agente específico.

Precauciones y advertencias: la supresión excesiva del sistema inmunitario puede aumentar la vulnerabilidad a las infecciones, incluidas las oportunistas, las mortales y las sepsis. Como con todos los pacientes con riesgo incrementado de cáncer de piel, debe limitarse la exposición a la luz solar y a los rayos UV utilizando vestimenta protectora y bronceador con alto factor de protección. Los pacientes tratados con MMF deben comunicar inmediatamente cualquier evidencia de infección, hematoma, hemorragia o cualquier síntoma de depresión de la médula ósea. En los pacientes tratados con MMF, conviene controlar la aparición de neutropenia, la cual podría estar relacionada con el propio MMF, con medicaciones concomitantes, con infecciones virales o con cualquier asociación de estos tres factores. En pacientes tratados con MMF se deben realizar hemogramas completos una vez por semana durante el primer mes, dos veces por mes en el transcurso del segundo mes o tercer mes y una vez por mes durante todo el resto del primer año. Frente a la aparición de una neutropenia se debería interrumpir o finalizar el tratamiento con MMF. En pacientes tratados con MMF se han informado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), a veces con desenlace fatal. Dado que el tratamiento con MMF se ha asociado con un aumento de la incidencia de reacciones adversas digestivas, incluidos algunos casos de úlcera, hemorragias y perforaciones gastrointestinales, el MMF debe ser administrado con precaución en pacientes con enfermedad activa del aparato digestivo. Dado que el MMF es un inhibidor de la inosina monofosfato deshidrogenasa (IMPDH), sobre bases teóricas debe evitarse en pacientes con deficiencia hereditaria rara de hipoxantina guanina - fosforibosil - transferasa, tales como el síndrome de lesch-nyhan y el de kelley - segmiller. Se debe mantener en estricta vigilancia los pacientes con insuficiencia renal que reciban simultáneamente MMF y ganciclovir.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aprobar la modificación de indicaciones para el producto de la referencia

Nuevas Indicaciones:

Para profilaxis del rechazo de órganos y para el tratamiento del rechazo de órganos resistente en pacientes sometidos a alotransplante renal durante la fase aguda. Debe utilizarse concomitantemente con Ciclosporina y corticoides. Profilaxis de rechazo agudo en pacientes sometidos a trasplante cardiaco y aumento de la supervivencia del injerto y del paciente. Indicado en la prevención del rechazo agudo de injertos en pacientes sometidos a alotransplante hepático. Tratamiento de nefropatías lúpicas grados III, IV y V que han respondido a la terapia de inducción

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la modificación de indicaciones, para el producto de la referencia, únicamente así:

Nuevas Indicaciones:

Para profilaxis del rechazo de órganos y para el tratamiento del rechazo de órganos resistente en pacientes sometidos a alotransplante renal durante la fase aguda. Debe utilizarse concomitantemente con Ciclosporina y corticoides. Profilaxis de rechazo agudo en pacientes sometidos a trasplante cardiaco y aumento de la supervivencia del injerto y del paciente. Indicado en la prevención del rechazo agudo de injertos en pacientes sometidos a alotransplante hepático.

3.3.4. LINFONEX 500

Expediente : 20043076
Radicado : 2014072169
Fecha : 16/06/2014
Interesado : Laboratorios Synthesis S.A.S

Composición: Cada tableta contiene 500mg de Micofenolato de Mofetilo

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: Para profilaxis del rechazo de órganos y para el tratamiento del rechazo de órganos resistente en pacientes sometidos a alotransplantes renal durante la fase aguda. Debe utilizarse concomitantemente con ciclosporina y corticosteroides. Indicado en la prevención del rechazo agudo de injertos en pacientes sometidos a alotransplante hepático.

Contraindicaciones: Está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al micofenolato mofetilo (MMF) o al ácido micofenólico y a cualquiera de sus excipientes. El MMF está contraindicado en mujeres en periodo de lactancia, embarazo. Así como en los pacientes tratados con regímenes de inmunosupresores que incluyan combinaciones de fármacos, los que reciben MMF como parte de un régimen inmunosupresor presentan un riesgo mayor de desarrollar linfomas u otros tumores malignos, en particular de la piel. El riesgo estaría relacionado con la intensidad y la duración de la inmunosupresión más que con el uso de cualquier agente específico.

Precauciones y advertencias: la supresión excesiva del sistema inmunitario puede aumentar la vulnerabilidad a las infecciones, incluidas las oportunistas, las mortales y las sepsis. Como con todos los pacientes con riesgo incrementado de cáncer de piel, debe limitarse la exposición a la luz solar y a los rayos UV utilizando vestimenta protectora y bronceador con alto factor de protección. Los pacientes tratados con MMF deben comunicar inmediatamente cualquier evidencia de infección, hematoma, hemorragia o cualquier síntoma de depresión de la médula ósea. En los pacientes tratados con MMF, conviene controlar la aparición de neutropenia, la cual podría estar relacionada con el propio MMF, con medicaciones concomitantes, con infecciones virales o con cualquier asociación de estos tres factores. En pacientes tratados con MMF se deben realizar hemogramas completos una vez por semana durante el primer mes, dos veces por mes en el transcurso del segundo mes o tercer mes y una vez por mes durante todo el resto del primer año. Frente a la aparición de una neutropenia se debería interrumpir o finalizar el tratamiento con MMF. En pacientes tratados con MMF se han informado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), a veces con desenlace fatal. Dado que el tratamiento con MMF se ha asociado con un aumento de la incidencia de reacciones adversas digestivas, incluidos algunos casos de úlcera, hemorragias y perforaciones gastrointestinales, el MMF debe ser administrado con precaución en pacientes con enfermedad activa del aparato digestivo. Dado que el MMF es un inhibidor de la inosina monofosfato deshidrogenasa (IMPDH), sobre bases teóricas debe evitarse en pacientes con deficiencia hereditaria rara de hipoxantina guanina - fosforibosil - transferasa, tales como el síndrome de lesch-nyhan y el de kelley - segmiller. Se debe mantener en estricta vigilancia los pacientes con insuficiencia renal que reciban simultáneamente MMF y ganciclovir.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aprobar modificación de indicaciones para el producto de la referencia.

Nuevas Indicaciones:

Para profilaxis del rechazo de órganos y para el tratamiento del rechazo de órganos resistente en pacientes sometidos a alotransplante renal durante la fase aguda. Debe utilizarse concomitantemente con Ciclosporina y corticoides. Profilaxis de rechazo agudo en pacientes sometidos a trasplante cardiaco y aumento de la supervivencia del injerto y del paciente. Indicado en la prevención del rechazo agudo de injertos en pacientes sometidos a alotransplante hepático. Tratamiento de nefropatías lúpicas grados III, IV y V que han respondido a la terapia de inducción.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la modificación de indicaciones, para el producto de la referencia, únicamente así:

Nuevas Indicaciones:

Para profilaxis del rechazo de órganos y para el tratamiento del rechazo de órganos resistente en pacientes sometidos a alotransplante renal durante la fase aguda. Debe utilizarse concomitantemente con Ciclosporina y corticoides. Profilaxis de rechazo agudo en pacientes sometidos a trasplante cardiaco y aumento de la supervivencia del injerto y del paciente. Indicado en la prevención del rechazo agudo de injertos en pacientes sometidos a alotransplante hepático.

3.3.5. ULTRA TECHNEKOW DTE

Expediente : 226508
Radicado : 2014071618
Fecha : 13/06/2014
Interesado : Mallinckrodt Colombia S.A.S.

Composición: Cada 1mL de solución contiene no más del límite USP de 0.15000 kBq Molibdeno Mo 99 (Producido por Fisión), 1.00000 MBq de Pertecnetato de Sodio Tecnecio TC 99, 10.00000 mcg de Iones Aluminio (Elusión del Generador)

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones: El pertecnetto de sodio Tc 99 m se usa en adultos como agente para imágenes del cerebro incluyendo angiografía de radinuclido cerebral imágenes de la tiroides imágenes de las glandulas salivales localizacion. De la placenta imágenes del torrente sanguineo incluyendo angiografía de radionuclido imágenes de la vejiga urinaria cistografía isotopica directa para la detención de reflujo vesico uretral.

Acta No. 16 de 2014

Página 282 de 377

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Imágenes del sistema de drenaje nasolacrimal dacrioscintigrafía. El permetato de sodio TC 99 m. Se usa en pacientes pediátricos como agentes para imágenes de la tiroides imágenes del torrente sanguíneo incluyendo angiografía de radionuclido. Imágenes de la vejiga urinaria (cistografía isotópica directa para la detección de reflujo vesico-uretral).

Contraindicaciones: Ninguna conocida.

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

- Modificación de indicaciones.
- Aprobación de inserto versión A901IS Ultra-Technekow™ V4 (Technetium Tc-99m Generator) package insert

Nuevas Indicaciones:

El pertecnetato de sodio TC 99 M se usa en adultos como agente para imágenes de la tiroides, imágenes de las glándulas salivales localización. De la placenta, imágenes de la vejiga urinaria cistografía isotópica directa para la detención de reflujo vesico-uretral. Imágenes del sistema de drenaje nasolacrimal dacrioscintigrafía. El pertecnetato de sodio TC 99 M se usa en pacientes pediátricos como agente para imágenes de la tiroides, imágenes de la vejiga urinaria (cistografía isotópica directa para la detección de reflujo vesico-uretral).

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

- Modificación de indicaciones.
- Aprobación de inserto versión A901IS Ultra-Technekow™ V4 (Technetium Tc-99m Generator) package insert

Nuevas Indicaciones:

El pertecnetato de sodio TC 99 M se usa en adultos como agente para imágenes de la tiroides, imágenes de las glándulas salivales localización. De la placenta, imágenes de la vejiga urinaria cistografía isotópica directa para la detención de reflujo vesico-uretral. Imágenes del sistema de drenaje nasolacrimal dacrioscintigrafía. El pertecnetato de sodio TC 99 M se usa en pacientes

pediátricos como agente para imágenes de la tiroides, imágenes de la vejiga urinaria (cistografía isotópica directa para la detección de reflujo vesico-uretral).

3.3.6. DOGMATIL® SOLUCIÓN

Expediente : 41588
Radicado : 2013147785/2014068953
Fecha : 09/06/2014
Interesado : Sanofi-Aventis de Colombia S.A.

Composición: Cada 100 mL de jarabe contiene 0.5 g de sulpirida

Forma farmacéutica: Solución Oral

Indicaciones: Neuroléptico

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a las fenotiazinas, feocromocitoma, primer trimestre del embarazo, menores de 3 años, adminístrese con precaución a pacientes con hipertensión.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al concepto emitido en el Acta No. 05 de 2014, numeral 3.3.10, en el sentido de acoger el concepto emitido en la misma, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Aprobación de indicaciones.
- Aprobación de la información prescriptiva versión CCSIV10 de 31/01/2014

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 05 de 2014, numeral 3.3.10., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la información prescriptiva versión ccsiv10 de 31/01/2014, para el producto de la referencia.

3.3.7. OZURDEX®

Expediente : 20017684

Acta No. 16 de 2014

Página 284 de 377

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Radicado : 2014073509
Fecha : 18/06/2014
Interesado : Allergan INC.

Composición: Cada implante contiene 700 µg de Dexametasona

Forma farmacéutica: Implantes y sistemas intrauterinos e intraoculares

Indicaciones: Indicado para el tratamiento de pacientes adultos con edema macular debido a oclusión de las venas retíneas ramales (BRVO) o a oclusión de las venas retíneas centrales (CRVO).

Tratamiento uveítis no infecciosa que afecta el segmento posterior del ojo.

Contraindicaciones: Pacientes con una infección ocular o periocular activa o sospechosa, incluyendo la mayoría de las patologías virales de la córnea y la conjuntiva, en aquellas queratitis simple por herpes epitelial activo (queratitis dendrítica), vaccinia, varicela, infecciones micobacteriales y patologías micóticas. Pacientes con glaucoma avanzado.

Pacientes con hipersensibilidad a la dexametasona o a cualquiera de los demás componentes del producto.

Advertencias y precauciones: el tratamiento con el dex 700 es exclusivamente para inyección intravítrea.

Las inyecciones intravítreas han sido asociadas con endoftalmitis, inflamación intraocular, aumento de la presión intraocular (PIO) y desprendimiento de retina. Siempre se deberán utilizar las técnicas de inyección aséptica apropiadas. Adicionalmente, a los pacientes se les deberá monitorear después de la inyección para permitir el tratamiento oportuno si se presenta una infección o aumento de la pio. A los pacientes se les deberá dar instrucciones de reportar cualquier síntoma sugerente de endoftalmitis o de cualquiera de los eventos arriba mencionados sin demora alguna.

El uso de corticosteroides puede producir cataratas subcapsulares posteriores, aumento de la pio, glaucoma y puede incrementar el establecimiento de infecciones oculares secundarias debido a bacterias, hongos o virus. Los corticosteroides se deben utilizar con precaución en los pacientes con una historia de herpes ocular simple. No se deben emplear corticosteroides en el herpes ocular simple activo.

Adicionalmente se recomienda autorizar la información para prescribir del producto de la referencia.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de indicaciones para el producto de la referencia.

Nuevas Indicaciones:

Tratamiento de pacientes adultos con edema macular debido a la oclusión de las venas retíneas ramales (BRVO) o a oclusión de las venas retíneas centrales (CRVO), Tratamiento de uveítis no infecciosa que afecta el segmento posterior del ojo. Edema macular diabético

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

**3.3.8. VALIXA POLVO PARA SOLUCION ORAL 50 mg /ml
VALIXA® TABLETAS LACADAS 450 mg**

Expediente : 19996372 / 19927730
Radicado : 2014068940
2014068942
Fecha : 09/04/2014
Interesado : F. Hoffmann-La Roche Ltd.

Composición:
Cada mL contiene 50 mg de Valganciclovir
Cada tableta contiene 450mg de Valganciclovir

Forma farmacéutica:
-Tableta cubierta con película
Polvo para reconstituir a solución oral

Indicaciones: Tratamiento de la retinitis por citomegalovirus (retinitis por CMV) en pacientes con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida). Transplante de órganos sólidos.

Contraindicaciones: Contraindicado a pacientes alérgicos al valganciclovir, el ganciclovir o cualquier otro componente del producto. Puede producirse una reacción cruzada de hipersensibilidad entre el Aciclovir y valaciclovir. Debe considerarse potencialmente teratogénico y cancerígeno. Es probable que inhiba transitoria o permanentemente la espermatogénea. Se han descrito leucopenia, neutropenia, anemia, trombocitopenia, pancitopenia, depresión medular y anemia aplásica en los pacientes tratados con el fármaco. Se contraindica en embarazo, lactancia y en niños menores.

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

- Modificación de indicaciones.
- Aprobación de inserto versión octubre de 2013
- Aprobación de la información para prescribir versión Octubre de 2013.

Nuevas Indicaciones: Adicional a las ya aprobadas

Valixa está indicado para la prevención de la infección citomegalovírica (infección/enfermedad por CMV) en pacientes adultos y pediátricos con riesgo sometidos a trasplantes de órganos sólidos (TOS).

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

- Modificación de indicaciones.
- Inserto versión octubre de 2013
- Información para prescribir versión Octubre de 2013.

Nuevas Indicaciones:

Tratamiento de la retinitis por citomegalovirus (retinitis por CMV) en pacientes con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). Transplante de órganos sólidos. Valixa está indicado para la prevención de la infección citomegalovírica (infección/enfermedad por CMV) en pacientes adultos y pediátricos con riesgo sometidos a trasplantes de órganos sólidos (TOS).

3.3.9. OCTAGAM® 5 g/100 ml
OCTAGAM® 1g/ 20 ml
OCTAGAM® 2,5 g/50 ml
OCTAGAM® 2g/20 ml
OCTAGAM® 5g/50 ml
OCTAGAM® 10 g/100 ml
OCTAGAM® 20g/200 ml

Expediente : 19982369 / 19982370 / 19982371 / 20024146 / 20024147 / 20024145 / 20024148
Radicado : 2014072503
Fecha : 17/06/2014
Interesado : Octapharma A.G.

Composición:

Cada 100mL contiene 5000mg de Inmunoglobulina G humana normal
Cada 20mL contiene 1000mg de Inmunoglobulina G humana normal
Cada 50mL contiene 2500mg de Inmunoglobulina G humana normal
Cada mL contiene 100mg de Inmunoglobulina G humana normal
Cada mL contiene 100mg de Inmunoglobulina G humana normal
Cada mL contiene 100mg de Inmunoglobulina G humana normal
Cada mL contiene 100mg de Inmunoglobulina G humana normal

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Terapia de sustitución. Síndromes de inmunodeficiencia primaria, agamaglobulinemia e hipogamaglobulinemia congénitas, inmunodeficiencia variable común inmunodeficiencias combinadas severas, síndrome de wiskott aldrich, mieloma o leucemia linfática crónica con hipogamaglobulinemia secundaria severa e infecciones recurrentes. Niños con sida congénito que han tenido repetitivas infecciones bacterianas. Efectos inmunomodulatorio: púrpura trombocitopénica idiopática en adultos o niños con alto riesgo de sangría o antes de una cirugía para corregir el recuento de las plaquetas. Síndrome de Guillain – Barré, enfermedad de kawasaki, transplante de médula ósea alogénica.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a inmunoglobulinas homólogas, especialmente en caso mucho raros de deficiencia de inmunoglobulina a (IGA) cuando el paciente tiene anticuerpos contra iga. Octagam® es contraindicado en pacientes que tienen un histórico de reacción alérgica a cualquier preparación de inmunoglobulina humana o a cualquier componente de Octagam®.

Acta No. 16 de 2014

Página 288 de 377

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

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

Nuevas Indicaciones:

- Terapia de sustitución.
- Síndromes de inmunodeficiencia primaria, Agamaglobulinemia e hipogamaglobulinemia congénitas.
- Inmunodeficiencia variable común
- Inmunodeficiencias combinadas severas.
- Síndrome de Wiskott Aldrich.
- Mieloma o leucemia linfática crónica con hipogamaglobulinemia secundaria severa e infecciones recurrentes.
- Niños con sida congénito que han tenido repetitivas infecciones bacterianas.
- Efectos inmunomodulatorio: púrpura trombocitopénica idiopática en adultos o niños con alto riesgo de sangría o antes de una cirugía para corregir el recuento de las plaquetas. síndrome de Guillain – barré, enfermedad de kawasaki, trasplante de médula ósea alogénica.
- Polirradiculopatía desmielinizante crónica inflamatoria (PDCI).
- Esclerosis Múltiple de recaída-remisión posparto (RRMS)
- Miastenia Gravis (MG).
- Rechazo en trasplante renal
- Anemia hemolítica del recién nacido
- Dermatomiositis Poliomyositis
- Necrólisis epidérmica tóxica (NET).
- Pemphigus Vulgaris (PV)

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar las indicaciones propuestas para el producto de la referencia, por cuanto la información es insuficiente para concluir sobre su balance riesgo beneficio en la misma, teniendo en cuenta la casuística limitada y diseños no comparables entre los diferentes estudios, lo que conduce a conclusiones contradictorias.

3.3.10. EQUILID® CÁPSULAS 50 mg

Expediente : 19934906

Radicado : 2013147783 / 2014068955

Acta No. 16 de 2014

Página 289 de 377

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Fecha : 09/06/2014
Interesado : Sanofi-Aventis de Colombia S.A.

Composición: Cada cápsula dura contiene 50 mg de sulpirida

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Indicaciones: Neuroléptico

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a las fenotiazinas, feocromocitoma, primer trimestre del embarazo, menores de tres años. Adminístrese con precaución a pacientes con hipertensión.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al concepto emitido en el Acta No. 05 de 2014, numeral 3.3.8, en el sentido de aclarar que las actualizaciones son recibidas del Área Corporativa de la Compañía, siguiendo un programa estricto de Farmacovigilancia para todos los productos y se determinan en un comité conformado por las Directivas de Médico, Farmacovigilancia, Regulatorio, Legal y Rotulado, en reuniones periódicas.

Adicionalmente que desde 2012 han sometido a su consideración las versiones anteriores (CCSIV7 de 6/12/2011, CCSIV8 de 21/03/2013 y CCSIV9 de 16/09/2013), en las cuales han recibido objeción en la expresión del ítem de indicaciones, dado el tiempo transcurrido es que presentamos a la fecha esta última versión CCSIV10 ajustada a lo indicado por la Sala y para la cual solicitan la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Respuesta a concepto de Acta No. 10 de 2013, numeral 3.3.4.
- Aprobación de indicaciones
- Aprobación de la información prescriptiva actualización según CCSI V7 de 06/12/2012, CCSI V8 de 21/03/2013 y CCSI V9 16/09/2013

Nuevas Indicaciones:

- Neuroléptico.
- Tratamiento de segunda línea en el manejo del vértigo en caso de falla de los tratamientos usuales antivertiginosos.

Acta No. 16 de 2014

Página 290 de 377

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

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

- Aprobación de indicaciones
- Información prescriptiva actualización según CCSI V7 de 06/12/2012, CCSI V8 de 21/03/2013 y CCSI V9 16/09/2013

Nuevas Indicaciones:

- **Neuroléptico.**
- **Tratamiento de segunda línea en el manejo del vértigo en caso de falla de los tratamientos usuales antivertiginosos.**

3.3.11. METADOXIL® TABLETAS 500 mg

Expediente : 17352
Radicado : 2013144574 / 2013144574
Fecha : 19/06/2014
Interesado : Eurodrug Laboratories B.V.

Composición: Cada tableta contiene 500 mg de metadoxina

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Coadyudante en la disfunción hepática secundaria a alcoholismo agudo y crónico.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento. Se debe tener especial precaución con los enfermos de Parkinson tratados con L-dopa ya que el metadoxil puede antagonizar el efecto de este medicamento. Embarazo y lactancia.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al concepto emitido en el Acta No. 05 de 2014, numeral 3.3.19, en el sentido de allegar los estudios clínicos solicitados en dicha acta, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de producto de la referencia.

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

3.3.12. PONTI OFTENNO

Expediente : 20051507
Radicado : 2014075227
Fecha : 20/06/2014
Interesado : Laboratorios Sophia S.A. de C.V.

Composición: Cada mL contiene 5mg de Clorhidrato de Tetracaina

Forma farmacéutica: Solución oftálmica

Indicaciones: Anestesia local para tonometría, gonioscopia, extracción de cuerpos extraños, suturas, procedimientos de cornea y conjuntiva.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad. Su uso prolongado puede producir queratitis y opacidad corneal.

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

- Modificación de indicaciones.
- Modificación de contraindicaciones.
- Aprobación de inserto versión 01-32622
- Aprobación de la información para prescribir versión 01, Mayo 2014

Nuevas Indicaciones:

Ponti Ofteno® está indicado en procedimientos para los cuales se requiere una anestesia tópica oftálmica. Además la tetracaína puede aplicarse sin problemas en pacientes alérgicos a la proparacaína.

Nuevas Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula. Este producto no debe ser prescrito para que el paciente lo use regularmente. No debe aplicarse cuando requiere toma de

Acta No. 16 de 2014

Página 292 de 377

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

muestras de córnea y conjuntiva para diagnóstico de queratoconjuntivitis o úlceras infecciosas.

Nuevas Precauciones y Advertencias:

El uso prolongado de soluciones anestésicas tópicas puede resultar en daño tóxico al epitelio corneal, puede retrasar el tiempo de cicatrización al inhibir la mitosis, predisponiendo así a la aparición de epitelopatía punteada superficial, infiltrados estromales úlceras o infecciones corneales. Por lo anterior este producto debe ser usado exclusivamente bajo vigilancia del médico tratante

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aprobar las nuevas Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias, para el producto de la referencia, quedando así:

Nuevas Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula. Este producto no debe ser prescrito para que el paciente lo use regularmente. No debe aplicarse cuando requiere toma de muestras de córnea y conjuntiva para diagnóstico de queratoconjuntivitis o úlceras infecciosas.

Nuevas Precauciones y Advertencias:

El uso prolongado de soluciones anestésicas tópicas puede resultar en daño tóxico al epitelio corneal, puede retrasar el tiempo de cicatrización al inhibir la mitosis, predisponiendo así a la aparición de epitelopatía punteada superficial, infiltrados estromales úlceras o infecciones corneales. Por lo anterior este producto debe ser usado exclusivamente bajo vigilancia del médico tratante

En cuanto a la modificación de indicaciones, la Sala considera que el interesado debe sustentar la indicación: Además la tetracaína puede aplicarse sin problemas en pacientes alérgicos a la proparacaína, por cuanto no allega información para la misma.

Por último, la Sala considera que el interesado debe ajustar el Inserto y la Información para prescribir al presente concepto y reenviarlos para su evaluación.

3.3.13. PROTOS 2 g

Expediente : 19960555
Radicado : 2014065044 / 2014065044 / 2014070552
Fecha : 30/05/2014
Interesado : LES Laboratories Servier

Composición: Cada sobre de 4g contiene 2000mg de Ranelato de Estroncio Anhidro

Forma farmacéutica: Gránulos

Indicaciones: Tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas a fin de reducir el riesgo de fracturas vertebrales y de cadera tratamiento de la osteoporosis en hombres con riesgo elevado de fractura

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Episodios de trombo embolismo venoso (TEV) actuales o previos, incluyendo trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar. Inmovilización permanente o temporal debida p. Ej. A recuperación post-quirúrgica o reposo prolongado en cama. Episodios actuales o antecedentes de cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica y/o enfermedad cerebro vascular. Hipertensión arterial no controlada.

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

- Aprobación de indicaciones.
- Aprobación de inserto fecha última revisión 04.2014

Nuevas Indicaciones:

Tratamiento de la osteoporosis severa:

- en mujeres posmenopáusicas,
- en hombres adultos, con alto riesgo de fracturas, para los que el tratamiento con otros medicamentos aprobados para el tratamiento de la osteoporosis no es posible debido a, por ejemplo, contraindicaciones o intolerancia. En mujeres posmenopáusicas, el ranelato de estroncio reduce el riesgo de fracturas vertebrales y de cadera

La decisión de prescribir ranelato de estroncio debe estar basada en la valoración individual de los riesgos globales de cada paciente

Acta No. 16 de 2014

Página 294 de 377

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Mediante radicado 2014065044/2014070552 el interesado desiste del trámite de la solicitud de ampliación de indicaciones para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora acusa recibo del desistimiento al trámite solicitado con el radicado 2014070552 y procede de conformidad.

3.3.14. EQUILID® COMPRIMIDOS 200 mg

Expediente : 41589
Radicado : 2013147777 / 2014068954
Fecha : 09/06/2014
Interesado : Sanofi-Aventis de Colombia S.A.

Composición: Cada tableta contiene 200 mg de sulpirida.

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Neuroléptico. Tratamiento de segunda línea en el manejo del vértigo en caso de falla de los tratamientos usuales antivertiginosos.

Contraindicaciones: Feocromocitoma, primer trimestre del embarazo, menores de tres años y pacientes con excitación manifiesta. Adminístrese con precaución a pacientes con hipertensión.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora al concepto emitido en el Acta No. 05 de 2014, numeal 3.3.9, en el sentido de acoger las indicaciones conceptuadas en dicha acta, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Aprobación de indicaciones.
- Aprobación de la información prescriptiva versión CCSIV10 de 31/01/2014

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

Acta No. 16 de 2014

Página 295 de 377

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

- Aprobación de indicaciones
- Información prescriptiva versión CCSIV10 de 31/01/2014

Nuevas Indicaciones:

- Neuroléptico.
- Tratamiento de segunda línea en el manejo del vértigo en caso de falla de los tratamientos usuales antivertiginosos.

3.3.15. ZINTREPID® TABLETAS 10 mg/10 mg
ZINTREPID® TABLETAS 10 mg/20 mg
ZINTREPID® TABLETAS 10 mg/40 mg
ZINTREPID® TABLETAS 10 mg/80 mg

Expediente : 19951293/19951295/19951290/19985321
Radicado : 2013152672 / 2014074283
Fecha : 19/06/2014
Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S

Composición:

Cada tableta contiene 10 mg de ezetimiba + 10 mg de simvastatina
Cada tableta contiene 10 mg de ezetimiba + 20 mg de simvastatina
Cada tableta contiene 10 mg de ezetimiba + 40 mg de simvastatina
Cada tableta contiene 10 mg de ezetimiba + 80 mg de simvastatina

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Alternativo en aquellos casos de pacientes no controlados apropiadamente con una estatina o ezetimiba administradas solas. Pacientes controlados con simvastatina y ezetimiba a la concentración disponible en zintrepid.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de este producto. Enfermedad hepática activa o aumento persistente inexplicable de las transaminasas séricas.

Embarazo y lactancia. Cuando se administre Zintrepid con fenofibrato, por favor referirse a la información para prescripción del fenofibrato. La administración concomitante de inhibidores potentes del CYP3A4 (p.ej., itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, inhibidores de la proteasa de HIV, boceprevir, telaprevir,

Acta No. 16 de 2014

Página 296 de 377

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

eritromicina, claritromicina, telitromicina y nefazodona). La administración concomitante de gemfibrozilo, ciclosporina, o danazol. Niños menores de 10 años de edad.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al concepto emitido en el Acta No. 05 de 2014, numeral 3.3.1, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Aprobación de modificación de indicaciones.
- Aprobación de modificaciones contraindicaciones y advertencias.
- Aprobación del inserto versión 10-2013
- Aprobación de la información de la información para prescribir versión 10-2013.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para los productos de la referencia, así:

- Aprobación de modificaciones Contraindicaciones
- Inserto versión 10-2013
- Información de la información para prescribir versión 10-2013.

Nuevas Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de este producto.

Enfermedad hepática activa o aumento persistente inexplicable de las transaminasas séricas.

Embarazo y lactancia.

Cuando se administre Zintrepid con fenofibrato, por favor referirse a la información para prescripción del fenofibrato.

La administración concomitante de inhibidores potentes del CYP3A4 (p.ej., itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, Inhibidores de la proteasa de HIV, boceprevir, telaprevir, eritromicina, claritromicina, telitromicina, nefazodona y medicamentos que contengan cobicistat).

**La administración concomitante de gemfibrozilo, ciclosporina, o danazol.
Niños menores de 10 años de edad.**

3.3.16. FLUIMUCIL 300 mg / 3 ml INYECTABLE

Expediente : 19940454
Radicado : 2013119898
Fecha : 2014/06/05
Interesado : Arbofarma S.A.S.

Composición: N-Acetilcisteína 300mg ampolla por 3mL

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Coadyuvante en el tratamiento de intoxicación con acetaminofen.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento. Adminístrese con precaución en pacientes con insuficiencia respiratoria severa y a pacientes asmáticos.

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

3.4. MODIFICACIÓN DE CONTRAINDICACIONES

3.4.1. ZILOKLINE® 10 mg ZILOKLINE® 5 mg

Expediente : 20042018/20041985
Radicado : 2014075730
Fecha : 2014/06/24
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene clorhidrato de donepecilo 10 mg
Cada tableta recubierta contiene clorhidrato de donepecilo 5 mg

Forma farmacéutica: Tableta cubierta con película

Indicaciones: Tratamiento sintomático de la demencia del tipo Alzheimer leve, moderada y grave. El diagnóstico de demencia tipo Alzheimer se debe realizar teniendo en cuenta las directrices aceptadas (por ejemplo: DSM IV, IC vD10).

Contraindicaciones: Contraindicado en aquellos pacientes con hipersensibilidad conocida al producto, o a los derivados de piperidina.

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

- Modificación en Contraindicaciones, precauciones o advertencias
- Inserto e información para prescribir versión 03 de fecha 26 de Febrero de 2013

Nuevas Contraindicaciones:

Donepecilo está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al clorhidrato de donepecilo, derivados de piperidina, o a cualquier excipiente de la formulación.

Nuevas Advertencias y precauciones:

- Otros tipos de demencia:

No se ha investigado el uso de donepecilo en pacientes con demencia grave por Alzheimer, otros tipos de demencia, u otros tipos de deterioro de la memoria (por ejemplo, disminución cognitiva relacionada con la edad).

- Anestesia:

Donepecilo, como un inhibidor de la colinesterasa, tiene el potencial de exagerar la relajación muscular inducida por succinilcolina durante la anestesia (véase la sección de Interacciones).

- Afecciones cardiovasculares:

Debido a su acción farmacológica, los inhibidores de la colinesterasa podrían tener efectos vagotónicos sobre la frecuencia cardíaca (por ejemplo, bradicardia). El potencial de esta acción puede ser particularmente importante en pacientes con “síndrome del

seno enfermo” u otras afecciones de la conducción cardiaca supraventricular, como bloqueo sinoauricular o auriculoventricular.

Se han presentado reportes de síncope y convulsiones. Al investigar a dichos pacientes, se debe contemplar la posibilidad de un bloqueo cardiaco o pausas sinusales largas.

- Afecciones gastrointestinales:

Se deben monitorear los síntomas de pacientes con mayor riesgo de desarrollar úlceras, por ejemplo, aquellos con antecedentes de enfermedad ulcerosa o que reciban concomitantemente fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID). Sin embargo, los estudios clínicos con donepecilo no mostraron aumento alguno, en relación con placebo, en la incidencia de enfermedad por úlcera péptica o sangrado gastrointestinal.

Por esto se debe hacer un seguimiento cercano a los pacientes para detectar síntomas de sangrado gastrointestinal (GI) activo u oculto, en especial en aquellos con un mayor riesgo de desarrollar úlceras

- Afecciones genitourinarias:

A pesar de que no se ha observado en estudios clínicos de donepecilo, los colinomiméticos podrían ocasionar una obstrucción del flujo de salida de la vejiga.

- Afecciones neurológicas:

Se cree que los colinomiméticos tienen potencial de ocasionar convulsiones generalizadas. Sin embargo, la actividad epiléptica también puede ser una manifestación de la enfermedad de Alzheimer.

Los colinomiméticos pueden tener el potencial de exacerbar o inducir síntomas extrapiramidales.

- Síndrome neuroléptico maligno (SNM):

La ocurrencia de SNM, una condición potencialmente riesgosa para la vida que se caracteriza por hipertermia, rigidez muscular, inestabilidad autónoma, alteración de la conciencia y niveles de creatinina fosfoquinasa en plasma elevados, ha sido reportada ocasionalmente en relación con el donepezilo, en particular, en pacientes que reciben también antipsicóticos en forma concomitante. Los síntomas adicionales pueden incluir

Acta No. 16 de 2014

Página 300 de 377

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

mioglobulinuria (rabdomiólisis) e insuficiencia renal aguda. Si un paciente desarrolla signos y síntomas indicativos de SNM o se presenta con fiebre alta no justificada sin manifestaciones clínicas adicionales de SNM, deberá suspenderse el tratamiento con donepezilo.

- Afecciones pulmonares:

Debido a sus acciones colinomiméticas, los inhibidores de colinesterasa deben ser prescritos con precaución en pacientes con antecedentes de asma o enfermedad pulmonar obstructiva.

Se debe evitar la administración concomitante de donepecilo con otros inhibidores de la acetilcolinesterasa, agonistas o antagonistas del sistema colinérgico.

- Mortalidad en estudios clínicos sobre demencia vascular:

Se llevaron a cabo tres estudios clínicos de 6 meses de duración para estudiar a individuos que cumplen con los criterios NINDS-AIREN respecto a una probable o posible demencia vascular (VaD). Los criterios NINDS-AIREN están diseñados para identificar a los pacientes cuya demencia parece deberse únicamente a causas vasculares, y para excluir a los pacientes con enfermedad de Alzheimer. En el primer estudio, las tasas de mortalidad fueron de 2/198 (1.0%) con clorhidrato de donepecilo 5 mg, 5/206 (2.4%) con clorhidrato de donepecilo 10 mg y 7/199 (3.5%) con placebo. En el segundo estudio, las tasas de mortalidad fueron de 4/208 (1.9%) con clorhidrato de donepecilo 5 mg, 3/215 (1.4%) con clorhidrato de donepecilo 10 mg y 1/193 (0.5%) con placebo. En el tercer estudio, las tasas de mortalidad fueron de 11/648 (1.7%) con clorhidrato de donepecilo 5 mg y 0/326 (0%) con placebo. La tasa de mortalidad para los tres estudios sobre VaD combinados en el grupo de clorhidrato de donepecilo (1.7%) fue numéricamente mayor que en el grupo placebo (1.1%); sin embargo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa. La mayoría de las muertes en pacientes que tomaban ya sea clorhidrato de donepecilo o placebo parecen ser el resultado de varias causas relacionadas con el sistema vascular, lo cual podría esperarse en esta población de ancianos con enfermedad vascular subyacente. Un análisis de todos los eventos vasculares serios, tanto fatales como no fatales, no mostró diferencia alguna en la tasa de ocurrencia en el grupo de clorhidrato de donepecilo, en relación con el placebo.

En estudios combinados de la enfermedad de Alzheimer (n = 4146), y cuando estos estudios de la enfermedad de Alzheimer fueron combinados con otros estudios de demencia, incluyendo los estudios de demencia vascular (n total = 6888), la tasa de

mortalidad en los grupos placebo excedió numéricamente la observada en los grupos de clorhidrato de donepecilo.

- Diarrea, Nauseas y Vomito:

Zilokline puede causar diarrea, náuseas y vómito como una consecuencia predecible de sus propiedades farmacológicas. Los pacientes deben ser observados de cerca al inicio del tratamiento y después de los aumentos de dosis

- Lactosa:

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con raros problemas hereditarios de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa, no deben tomar este medicamento.

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

- **Modificación en Contraindicaciones, precauciones o advertencias**
- **Inserto e información para prescribir versión 03 de fecha 26 de Febrero de 2013**

Nuevas Contraindicaciones:

Donepecilo está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al clorhidrato de donepecilo, derivados de piperidina, o a cualquier excipiente de la formulación.

Nuevas Advertencias y precauciones:

- **Otros tipos de demencia:**

No se ha investigado el uso de donepecilo en pacientes con demencia grave por Alzheimer, otros tipos de demencia, u otros tipos de deterioro de la memoria (por ejemplo, disminución cognitiva relacionada con la edad).

- **Anestesia:**

Donepecilo, como un inhibidor de la colinesterasa, tiene el potencial de exagerar la relajación muscular inducida por succinilcolina durante la anestesia (véase la sección de Interacciones).

- Afecciones cardiovasculares:

Debido a su acción farmacológica, los inhibidores de la colinesterasa podrían tener efectos vagotónicos sobre la frecuencia cardíaca (por ejemplo, bradicardia). El potencial de esta acción puede ser particularmente importante en pacientes con “síndrome del seno enfermo” u otras afecciones de la conducción cardíaca supraventricular, como bloqueo sinoauricular o auriculoventricular.

Se han presentado reportes de síncope y convulsiones. Al investigar a dichos pacientes, se debe contemplar la posibilidad de un bloqueo cardíaco o pausas sinusales largas.

- Afecciones gastrointestinales:

Se deben monitorear los síntomas de pacientes con mayor riesgo de desarrollar úlceras, por ejemplo, aquellos con antecedentes de enfermedad ulcerosa o que reciban concomitantemente fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID). Sin embargo, los estudios clínicos con donepecilo no mostraron aumento alguno, en relación con placebo, en la incidencia de enfermedad por úlcera péptica o sangrado gastrointestinal.

Por esto se debe hacer un seguimiento cercano a los pacientes para detectar síntomas de sangrado gastrointestinal (GI) activo u oculto, en especial en aquellos con un mayor riesgo de desarrollar úlceras

- Afecciones genitourinarias:

A pesar de que no se ha observado en estudios clínicos de donepecilo, los colinomiméticos podrían ocasionar una obstrucción del flujo de salida de la vejiga.

- Afecciones neurológicas:

Se cree que los colinomiméticos tienen potencial de ocasionar convulsiones generalizadas. Sin embargo, la actividad epiléptica también puede ser una manifestación de la enfermedad de Alzheimer.

Los colinomiméticos pueden tener el potencial de exacerbar o inducir síntomas extrapiramidales.

- Síndrome neuroléptico maligno (SNM):

La ocurrencia de SNM, una condición potencialmente riesgosa para la vida que se caracteriza por hipertermia, rigidez muscular, inestabilidad autónoma, alteración de la conciencia y niveles de creatinina fosfoquinasa en plasma elevados, ha sido reportada ocasionalmente en relación con el donepezilo, en particular, en pacientes que reciben también antipsicóticos en forma concomitante. Los síntomas adicionales pueden incluir mioglobinuria (rabdomiólisis) e insuficiencia renal aguda. Si un paciente desarrolla signos y síntomas indicativos de SNM o se presenta con fiebre alta no justificada sin manifestaciones clínicas adicionales de SNM, deberá suspenderse el tratamiento con donepezilo.

- Afecciones pulmonares:

Debido a sus acciones colinomiméticas, los inhibidores de colinesterasa deben ser prescritos con precaución en pacientes con antecedentes de asma o enfermedad pulmonar obstructiva.

Se debe evitar la administración concomitante de donepecilo con otros inhibidores de la acetilcolinesterasa, agonistas o antagonistas del sistema colinérgico.

- Mortalidad en estudios clínicos sobre demencia vascular:

Se llevaron a cabo tres estudios clínicos de 6 meses de duración para estudiar a individuos que cumplen con los criterios NINDS-AIREN respecto a una probable o posible demencia vascular (VaD). Los criterios NINDS-AIREN están diseñados para identificar a los pacientes cuya demencia parece deberse únicamente a causas vasculares, y para excluir a los pacientes con enfermedad de Alzheimer. En el primer estudio, las tasas de mortalidad fueron de 2/198 (1.0%) con clorhidrato de donepecilo 5 mg, 5/206 (2.4%) con clorhidrato de donepecilo 10 mg y 7/199 (3.5%) con placebo. En el segundo estudio, las tasas de mortalidad fueron de 4/208 (1.9%) con clorhidrato de donepecilo 5 mg, 3/215 (1.4%) con clorhidrato

Acta No. 16 de 2014

Página 304 de 377

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

de donepecilo 10 mg y 1/193 (0.5%) con placebo. En el tercer estudio, las tasas de mortalidad fueron de 11/648 (1.7%) con clorhidrato de donepecilo 5 mg y 0/326 (0%) con placebo. La tasa de mortalidad para los tres estudios sobre VaD combinados en el grupo de clorhidrato de donepecilo (1.7%) fue numéricamente mayor que en el grupo placebo (1.1%); sin embargo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa. La mayoría de las muertes en pacientes que tomaban ya sea clorhidrato de donepecilo o placebo parecen ser el resultado de varias causas relacionadas con el sistema vascular, lo cual podría esperarse en esta población de ancianos con enfermedad vascular subyacente. Un análisis de todos los eventos vasculares serios, tanto fatales como no fatales, no mostró diferencia alguna en la tasa de ocurrencia en el grupo de clorhidrato de donepecilo, en relación con el placebo.

En estudios combinados de la enfermedad de Alzheimer (n = 4146), y cuando estos estudios de la enfermedad de Alzheimer fueron combinados con otros estudios de demencia, incluyendo los estudios de demencia vascular (n total = 6888), la tasa de mortalidad en los grupos placebo excedió numéricamente la observada en los grupos de clorhidrato de donepecilo.

- **Diarrea, Nauseas y Vomito:**

Zilokline puede causar diarrea, náuseas y vómito como una consecuencia predecible de sus propiedades farmacológicas. Los pacientes deben ser observados de cerca al inicio del tratamiento y después de los aumentos de dosis

- **Lactosa:**

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con raros problemas hereditarios de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa, no deben tomar este medicamento.

**3.4.2. TARKA® SR TABLETAS
TARKA® SR 240/4 TABLETAS**

Expediente : 19980087 / 230359
Radicado : 2014072805 / 2014072804
Fecha : 17/06/2014
Interesado : Abbott Laboratories de Colombia S.A.

Acta No. 16 de 2014

Página 305 de 377

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Composición:

Cada tableta contiene 180mg de trandolapril y 2mg de verapamilo

Cada tableta contiene 240mg de trandolapril y 4mg de verapamilo

Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada

Indicaciones: Medicamento alternativo para aquellos pacientes hipertensos que no han respondido a la monoterapia y que han logrado ajustarse a la administración combinada de ieca y un antihipertensivo.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad conocida al trandonapril o a cualquier otro ieca y/o verapamilo. Antecedentes de edema angioneurotico asociado al tratamiento previo con ieca. Hiperaldosteronismo primario. Infarto reciente del miocardio - bloqueo sinoauricular, insuficiencia cardiaca congestiva, cirrosis hepática. Embarazo, lactancia, niños.

Es necesario vigilar la función renal en los pacientes con insuficiencia renal moderada. Puede producir hiperpotasemia en enfermos con disfunción renal. Alteraciones graves de la función hepática no se dispone de experiencia en estos enfermos, ancianos se recomienda medir la función renal al comienzo del tratamiento. Hipersensibilidad a las sustancias activas o a cualquiera de los ingredientes inactivos, choque cardiogénico, bloqueo auriculoventricular de segundo y tercer grados, síndrome del seno mórbido, excepto en pacientes con un marcapasos de funcionamiento artificial; fibrilación/palpitations auriculares y síndrome concomitante de wolff-parkinson-whitney, historia de angioedema asociado con la administración de un inhibidor de la eca, embarazo y período de lactancia.

No se administre con jugo de toronja.

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

- Modificación de Contraindicaciones, Precavuciones y Advertencias
- Aprobación del inserto versión 2014.
- Aprobación de la información para prescribir versión CCDS: SOLID 1000311530

Nuevas Contraindicaciones:

Tarka® está contraindicado en:

Acta No. 16 de 2014

Página 306 de 377

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

- Hipersensibilidad a las sustancias activas o a cualquiera de los ingredientes inactivos.

En niños y adolescentes <18 años.

- Pacientes tratados concomitantemente con antagonistas del β -adreno receptor intravenosos (excepción: unidad de cuidado intensivo).

El uso concomitante de Tarka® con productos que contienen aliskireno, está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o deterioro renal ($GFR > 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$).

A causa del componente del Tarka®, el verapamilo clorhidrato, este producto (Tarka®) está contraindicado en:

- Choque cardiogénico
- Bloqueo atrioventricular de segundo o de tercer grados (excepto en pacientes con un marcapasos de funcionamiento artificial)
- Síndrome del seno mórbido, excepto en pacientes con un marcapasos de funcionamiento artificial
- Falla cardíaca con fracción de eyección reducida $< 35\%$ y/o presión de cuña pulmonar sobre 20 mm Hg
- Fibrilación /flutter auricular en presencia de un tracto accesorio (ej: síndromes de Wolff-Parkinson-White y Lown-Ganong-Levine). Estos pacientes están en riesgo de desarrollar taquiarritmia ventricular incluyendo fibrilación ventricular en caso que el verapamilo clorhidrato sea administrado.

Debido al componente trandolapril, Tarka® está contraindicado en:

- Historia de angioedema asociado con la administración de un inhibidor de la ECA.
- Angioedema idiopático/hereditario.
- Segundo y tercer trimestre del embarazo
- Daño renal severo (depuración de creatinina $< 30 \text{ ml/min}$)

- Dialisis
- Cirrosis hepática con ascitis

Nuevas Advertencias y Precauciones:

Debido al componente trandolapril, son aplicables al Tarka® las siguientes advertencias:

➤ Angioedema

El trandolapril puede producir angioedema, que incluye hinchazón del rostro, extremidades, lengua, glotis y/o de la laringe. Los inhibidores de la ECA han mostrado una tasa más alta de angioedema en los pacientes negros que en los pacientes no pertenecientes a la raza negra.

También se han reportado casos de angioedema intestinal en pacientes tratados con inhibidores de la ECA. Esto debe ser considerado en pacientes con trandolapril que presenten dolor.

Los pacientes que experimentan edema angioneurótico deben suspender inmediatamente la terapia y ser vigilados hasta la resolución del edema.

El angioedema de la cara por lo general se resuelve espontáneamente. El edema que no sólo involucra la cara, sino también la glotis puede ser peligroso para la vida, debido al riesgo de obstrucción de la vía aérea

El angioedema que afecta la lengua, glotis o laringe requiere la administración subcutánea inmediata de 0.3-0,5 ml de solución de adrenalina (1:1000), junto con otras medidas terapéuticas, según proceda.

Pacientes con hipertension renovascular:

Los inhibidores de la ECA pueden ser de utilidad hasta que el tratamiento curativo de la hipertensión renovascular pueda efectuarse, o si tal procedimiento no se lleva a cabo.

El riesgo de hipotensión arterial severa e insuficiencia renal es mayor cuando los pacientes con estenosis previa de la arteria renal unilateral o bilateral se tratan con un inhibidor de la ECA

Los diuréticos pueden aumentar aún más el riesgo. La pérdida de la función renal puede

Acta No. 16 de 2014

Página 308 de 377

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

ocurrir con sólo pequeños cambios en la creatinina sérica, incluso en pacientes con estenosis de la arteria renal unilateral. Para estos pacientes debe iniciarse un tratamiento en el hospital bajo estrecha vigilancia médica con dosis bajas y el ajuste de dosis cuidadoso. El tratamiento con diuréticos se debe interrumpir, y la función renal y el potasio sérico se deben monitorizar durante las primeras semanas de tratamiento

➤ Deterioro renal

Los pacientes con un aclaramiento de creatinina menor de 30 mL/min pueden requerir dosis reducidas del trandolapril. La evaluación de los pacientes hipertensos debe incluir siempre la valoración de la función renal.

En los pacientes con insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca congestiva, estenosis bilateral de la arteria renal o estenosis unilateral de la arteria renal, en individuos en quienes funciona un solo riñón (por ejemplo, pacientes con transplante renal), existe un riesgo de deterioro de la función renal. Algunos pacientes hipertensos, sin enfermedad renal preexistente aparente, pueden desarrollar aumentos del nitrógeno ureico en sangre y de la creatinina en suero, cuando se administra el trandolapril simultáneamente con un diurético.

Proteinuria

Proteinuria puede ocurrir particularmente en pacientes con daño existente de la función renal o con dosis relativamente altas de los inhibidores de la ECA.

➤ Hipercalemia

Tarka® puede producir hipercalemia en pacientes hipertensos, especialmente aquellos que presentan disfunción renal.

Los factores de riesgo para el desarrollo de hiperpotasemia incluyen insuficiencia renal, diuréticos ahorradores de potasio, el uso concomitante de agentes para el tratamiento de la hipopotasemia, la diabetes mellitus y / o disfunción ventricular izquierda después de un infarto de miocardio

Tos:

Durante el tratamiento con un inhibidor de la ECA, una tos seca y no productiva puede ocurrir, la cual desaparece con la interrupción del tratamiento.

Embarazo:

Los inhibidores de la ECA no deben iniciarse durante el embarazo. Salvo que se considere esencial continuar la terapia con inhibidores de la ECA, las pacientes que

Acta No. 16 de 2014

Página 309 de 377

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

planeen quedar embarazadas deben cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo.

Cuando se diagnostique un embarazo, el tratamiento con inhibidores de la ECA debe interrumpirse inmediatamente y, en su caso, la terapia alternativa se debe iniciar

Lactancia

El uso de trandolapril / verapamilo no se recomienda en mujeres en periodo de lactancia

➤ Hipotensión sintomática

En los pacientes con hipertensión no complicada, se ha observado hipotensión sintomática después de la dosis inicial del trandolapril, así como también después del incremento de la dosis del trandolapril. Es más probable que ocurra en los pacientes que han reducido drásticamente el volumen o la sal con una terapia prolongada con diurético, restricción de sal en la dieta, diálisis, diarrea o vómito. Por consiguiente, en estos pacientes debe discontinuarse la terapia diurética y debe corregirse el volumen y/o la reducción drástica de sal antes de comenzar la terapia con el trandolapril.

➤ Agranulocitosis y Depresión de la Médula Ósea

En los pacientes tratados con inhibidores de la ECA, se ha observado agranulocitosis y depresión de la médula ósea. El riesgo de neutropenia parece ser relacionada con el tipo y dosis y es dependiente del estado clínico del paciente.

Estas reacciones son más frecuentes en pacientes con insuficiencia renal, especialmente aquellos que tienen una enfermedad vascular del colágeno. No obstante, debe considerarse el monitoreo regular de los recuentos de células blancas sanguíneas y de los niveles de proteína en la orina en los pacientes con la enfermedad vascular del colágeno [por ejemplo, lupus eritematoso y esclerodermia (esclerosis sistémica)], asociados especialmente con el deterioro de la función renal y con la terapia concomitante, especialmente con corticosteroides y los antimetabolitos.

Es reversible después de la interrupción del inhibidor de la ECA.

- Estenosis Aortica/Obstrucción del flujo de salida

El trandolapril no se debe usar en pacientes con estenosis aórtica u obstrucción del flujo sanguíneo.

- Deterioro de la función hepática

Acta No. 16 de 2014

Página 310 de 377

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Como el trandolapril es una prodroga metabolizada a su fracción activa en el hígado, debe tenerse precaución especial y hacerse monitoreo cercano a los pacientes con deterioro de la función hepática.

➤ Cirugía/anestesia

En los pacientes sometidos a cirugía o durante la anestesia con agentes que producen hipotensión, el trandolapril puede bloquear la formación de la angiotensina II, secundaria a la liberación compensatoria de la renina.

➤ Desensibilización

Se pueden desarrollar reacciones anafilactoides (en algunos casos que amenazan la vida) en los pacientes que reciben inhibidores de la ECA y desensibilización concomitante contra venenos animales.

➤ Aferesis LDL

Las reacciones anafilácticas que amenazan la vida se han presentado en pacientes con aféresis de LDL que toman inhibidores de la ECA al mismo tiempo.

Debido al componente clorhidrato de verapamilo, son aplicables al Tarka® las siguientes advertencias:

➤ Infarto Agudo al miocardio

Debido al componente verapamilo, debe usarse con cuidado en pacientes con infarto agudo al miocardio complicado por bradicardia, marcada hipotensión o disfunción ventricular izquierda.

➤ Bloqueo cardiaco/bloqueo AV de primer grado/Bradicardia/asistolia

El clorhidrato de verapamilo afecta los nodos AV y SA y prolonga el tiempo de conducción. Use con cuidado ya que el desarrollo de bloqueo AV de segundo y tercer grado (contraindicación) así como un bloqueo de rama unifascicular, bifascicular o trifascicular requiere la discontinuación de dosis subsecuentes o la discontinuación del verapamilo clorhidrato e instauración de la terapia apropiada si es necesario.

El clorhidrato de verapamilo afecta los nodos AV y SA y rara vez produce bloqueos AV de segundo y tercer grado, bradicardia y, en casos extremos, asistolia. Esto es más probable que ocurra en pacientes con Síndrome de Nodo Enfermo (enfermedad del

Acta No. 16 de 2014

Página 311 de 377

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

nodo sinusal), el cual es más frecuente en pacientes mayores.

La asistolia en pacientes diferentes a aquellos que tienen Síndrome de Nodo Enfermo, es usualmente de corta duración (pocos segundos o menos), con regreso espontáneo a ritmo sinusal normal o ritmo del nodo AV. Si esto no ocurre prontamente, se debe iniciar inmediatamente el tratamiento apropiado. Ver la sección de Efectos Indeseados.

➤ Medicamentos beta-bloqueadores

Potenciación recíproca de los efectos cardiovasculares (bloqueo AV de grado más alto, reducción de la frecuencia cardíaca de grado mayor, inducción de la insuficiencia cardíaca y potenciada hipotensión). La bradicardia asintomática (36 latidos o menos) con marcapasos auricular errante en pacientes que reciben concomitantemente timolol (bloqueador beta-adrenergico) en gotas oculares y clorhidrato de verapamilo oral.

➤ Digoxina

Si el verapamilo es administrado concomitantemente con digoxina, debe reducirse la dosis de la digoxina. Ver la sección Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción.

➤ Falla Cardíaca

Debido al componente verapamilo, pacientes con falla cardíaca con fracción de eyección >35% deben ser compensados antes de iniciar tratamiento con Tarka y deben ser tratados de manera adecuada.

➤ Hipotensión

En pacientes que ya están recibiendo tratamiento con diuréticos, particularmente si este tratamiento ha sido instaurado recientemente, la caída en la presión arterial al inicio del tratamiento con trandolapril puede ser excesiva.

➤ Desordenes de la transmisión Neuromuscular

Enfermedades en las que la transmisión neuromuscular esté afectada (miastenia gravis, síndrome de Eaton-Lambert, Distrofia Muscular de Duchenne Avanzada)

➤ Otras Poblaciones Especiales de Pacientes

La eficacia y seguridad de Tarka en niños y adolescentes aún no se ha establecido. Por

consiguiente, no se recomienda su uso en esta edad.

➤ Insuficiencia renal

Aunque se ha demostrado en numerosos estudios, robustos y comparativos, que la insuficiencia renal no afecta la farmacocinética del verapamilo de pacientes con falla renal terminal, varios informes de casos sugieren que el verapamilo debe ser usado cuidadosamente y con monitoreo cercano en pacientes con insuficiencia renal.

El verapamilo no es removido por la hemodiálisis.

➤ Insuficiencia hepática

Utilizar con cuidado en pacientes con insuficiencia hepática severa.

➤ Lactosa

El medicamento contiene lactosa, por lo tanto, los pacientes con casos raros de Intolerancia a la Galactosa hereditaria, Deficiencia de Lapp Latosa o síndrome de malabsorción Glucosa-Galactosa no deben tomar esta medicina.

Sodio

Para Tarka 240 mg / 4 mg tabletas:

El medicamento contiene 1,49 mmol (o 34,3 mg) de sodio por dosis. Que debe ser tenido en cuenta en pacientes con dietas controladas en sodio.

Para Tarka 180 mg / 2 mg tabletas:

El medicamento contiene 1,12 mmol (o 25,71 mg) de sodio por dosis. Que debe ser tenido en cuenta en pacientes con dietas controladas en sodio.

➤ Doble bloqueo del sistema renina – angiotensina – aldosterona (RAAS, por sus siglas en inglés)

Existe evidencia de que el uso concomitante de inhibidores ACE, de bloqueadores del receptor II de la angiotensina o de aliskireno, aumenta el riesgo de hipotensión, hipercalemia y de función renal disminuida (incluyendo falla renal aguda). Por lo tanto no se recomienda el doble bloqueo del RAAS, a través del uso combinado de inhibidores de la ECA, de bloqueadores del receptor II de la angiotensina o de Aliskireno.

Si la terapia de doble bloqueo se considera absolutamente necesaria, la misma sólo

Acta No. 16 de 2014

Página 313 de 377

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

debe ocurrir bajo supervisión de un especialista, y con sujeción a monitoreo cercano frecuente de la función renal, los electrolitos y la presión sanguínea.

Los inhibidores de la ECA y los bloqueadores del receptor II de la angiotensina no se deben usar concomitantemente en pacientes con nefropatía diabética

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

- **Modificación de Contraindicaciones, Precacuciones y Advertencias**
- **Inserto versión 2014.**
- **Información para prescribir versión CCDS: SOLID 1000311530**

Nuevas Contraindicaciones:

Tarka® está contraindicado en:

- **Hipersensibilidad a las sustancias activas o a cualquiera de los ingredientes inactivos.**

En niños y adolescentes <18 años.

- **Pacientes tratados concomitantemente con antagonistas del β -adreno receptor intravenosos (excepción: unidad de cuidado intensivo).**

El uso concomitante de Tarka® con productos que contienen aliskireno, está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o deterioro renal ($GFR > 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$).

A causa del componente del Tarka®, el verapamilo clorhidrato, este producto (Tarka®) está contraindicado en:

- **Choque cardiogénico**
- **Bloqueo atrioventricular de segundo o de tercer grados (excepto en pacientes con un marcapasos de funcionamiento artificial)**
- **Síndrome del seno mórbido, excepto en pacientes con un marcapasos de funcionamiento artificial**

- Falla cardíaca con fracción de eyección reducida < 35% y/o presión de cuña pulmonar sobre 20 mm Hg
- Fibrilación /flutter auricular en presencia de un tracto accesorio (ej: síndromes de Wolff-Parkinson-White y Lown-Ganong-Levine). Estos pacientes están en riesgo de desarrollar taquiarritmia ventricular incluyendo fibrilación ventricular en caso que el verapamilo clorhidrato sea administrado.

Debido al componente trandolapril, Tarka® está contraindicado en:

- Historia de angioedema asociado con la administración de un inhibidor de la ECA.
- Angioedema idiopático/hereditario.
- Segundo y tercer trimestre del embarazo
- Daño renal severo (depuración de creatinina < 30 ml/min)
- Dialisis
- Cirrosis hepática con ascitis

Nuevas Advertencias y Precauciones:

Debido al componente trandolapril, son aplicables al Tarka® las siguientes advertencias:

➤ Angioedema

El trandolapril puede producir angioedema, que incluye hinchazón del rostro, extremidades, lengua, glotis y/o de la laringe. Los inhibidores de la ECA han mostrado una tasa más alta de angioedema en los pacientes negros que en los pacientes no pertenecientes a la raza negra.

También se han reportado casos de angioedema intestinal en pacientes tratados con inhibidores de la ECA. Esto debe ser considerado en pacientes con trandolapril que presenten dolor.

Los pacientes que experimentan edema angioneurótico deben suspender

inmediatamente la terapia y ser vigilados hasta la resolución del edema.

El angioedema de la cara por lo general se resuelve espontáneamente. El edema que no sólo involucra la cara, sino también la glotis puede ser peligroso para la vida, debido al riesgo de obstrucción de la vía aérea

El angioedema que afecta la lengua, glotis o laringe requiere la administración subcutánea inmediata de 0.3-0,5 ml de solución de adrenalina (1:1000), junto con otras medidas terapéuticas, según proceda.

Pacientes con hipertension renovascular:

Los inhibidores de la ECA pueden ser de utilidad hasta que el tratamiento curativo de la hipertensión renovascular pueda efectuarse, o si tal procedimiento no se lleva a cabo.

El riesgo de hipotensión arterial severa e insuficiencia renal es mayor cuando los pacientes con estenosis previa de la arteria renal unilateral o bilateral se tratan con un inhibidor de la ECA

Los diuréticos pueden aumentar aún más el riesgo. La pérdida de la función renal puede ocurrir con sólo pequeños cambios en la creatinina sérica, incluso en pacientes con estenosis de la arteria renal unilateral. Para estos pacientes debe iniciarse un tratamiento en el hospital bajo estrecha vigilancia médica con dosis bajas y el ajuste de dosis cuidadoso. El tratamiento con diuréticos se debe interrumpir, y la función renal y el potasio sérico se deben monitorizar durante las primeras semanas de tratamiento

➤ **Deterioro renal**

Los pacientes con un aclaramiento de creatinina menor de 30 mL/min pueden requerir dosis reducidas del trandolapril. La evaluación de los pacientes hipertensos debe incluir siempre la valoración de la función renal.

En los pacientes con insuficiencia renal, insuficiencia cardiaca congestiva, estenosis bilateral de la arteria renal o estenosis unilateral de la arteria renal, en individuos en quienes funciona un solo riñón (por ejemplo, pacientes con transplante renal), existe un riesgo de deterioro de la función renal. Algunos pacientes hipertensos, sin enfermedad renal preexistente aparente, pueden desarrollar aumentos del nitrógeno ureico en sangre y de la creatinina en suero,

cuando se administra el trandolapril simultáneamente con un diurético.

Proteinuria

Proteinuria puede ocurrir particularmente en pacientes con daño existente de la función renal o con dosis relativamente altas de los inhibidores de la ECA.

➤ **Hipercalcemia**

Tarka® puede producir hipercalcemia en pacientes hipertensos, especialmente aquellos que presentan disfunción renal.

Los factores de riesgo para el desarrollo de hiperpotasemia incluyen insuficiencia renal, diuréticos ahorradores de potasio, el uso concomitante de agentes para el tratamiento de la hipopotasemia, la diabetes mellitus y / o disfunción ventricular izquierda después de un infarto de miocardio

Tos:

Durante el tratamiento con un inhibidor de la ECA, una tos seca y no productiva puede ocurrir, la cual desaparece con la interrupción del tratamiento.

Embarazo:

Los inhibidores de la ECA no deben iniciarse durante el embarazo. Salvo que se considere esencial continuar la terapia con inhibidores de la ECA, las pacientes que planeen quedar embarazadas deben cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo.

Cuando se diagnostique un embarazo, el tratamiento con inhibidores de la ECA debe interrumpirse inmediatamente y, en su caso, la terapia alternativa se debe iniciar

Lactancia

El uso de trandolapril / verapamilo no se recomienda en mujeres en periodo de lactancia

➤ **Hipotensión sintomática**

En los pacientes con hipertensión no complicada, se ha observado hipotensión sintomática después de la dosis inicial del trandolapril, así como también después del incremento de la dosis del trandolapril. Es más probable que ocurra en los pacientes que han reducido drásticamente el volumen o la sal con una

Acta No. 16 de 2014

Página 317 de 377

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

terapia prolongada con diurético, restricción de sal en la dieta, diálisis, diarrea o vómito. Por consiguiente, en estos pacientes debe discontinuarse la terapia diurética y debe corregirse el volumen y/o la reducción drástica de sal antes de comenzar la terapia con el trandolapril.

➤ **Agranulocitosis y Depresión de la Médula Ósea**

En los pacientes tratados con inhibidores de la ECA, se ha observado agranulocitosis y depresión de la médula ósea. El riesgo de neutropenia parece ser relacionada con el tipo y dosis y es dependiente del estado clínico del paciente.

Estas reacciones son más frecuentes en pacientes con insuficiencia renal, especialmente aquellos que tienen una enfermedad vascular del colágeno. No obstante, debe considerarse el monitoreo regular de los recuentos de células blancas sanguíneas y de los niveles de proteína en la orina en los pacientes con la enfermedad vascular del colágeno [por ejemplo, lupus eritematoso y esclerodermia (esclerosis sistémica)], asociados especialmente con el deterioro de la función renal y con la terapia concomitante, especialmente con corticosteroides y los antimetabolitos.

Es reversible después de la interrupción del inhibidor de la ECA.

➤ **Estenosis Aortica/Obstrucción del flujo de salida**

El trandolapril no se debe usar en pacientes con estenosis aórtica u obstrucción del flujo sanguíneo.

➤ **Deterioro de la función hepática**

Como el trandolapril es una prodroga metabolizada a su fracción activa en el hígado, debe tenerse precaución especial y hacerse monitoreo cercano a los pacientes con deterioro de la función hepática.

➤ **Cirugía/anestesia**

En los pacientes sometidos a cirugía o durante la anestesia con agentes que producen hipotensión, el trandolapril puede bloquear la formación de la angiotensina II, secundaria a la liberación compensatoria de la renina.

➤ **Desensibilización**

Se pueden desarrollar reacciones anafilactoides (en algunos casos que amenazan la vida) en los pacientes que reciben inhibidores de la ECA y desensibilización concomitante contra venenos animales.

➤ **Aferesis LDL**

Las reacciones anafilácticas que amenazan la vida se han presentado en pacientes con aféresis de LDL que toman inhibidores de la ECA al mismo tiempo.

Debido al componente clorhidrato de verapamilo, son aplicables al Tarka® las siguientes advertencias:

➤ **Infarto Agudo al miocardio**

Debido al componente verapamilo, debe usarse con cuidado en pacientes con infarto agudo al miocardio complicado por bradicardia, marcada hipotensión o disfunción ventricular izquierda.

➤ **Bloqueo cardiaco/bloqueo AV de primer grado/Bradicardia/asistolia**

El clorhidrato de verapamilo afecta los nodos AV y SA y prolonga el tiempo de conducción. Use con cuidado ya que el desarrollo de bloqueo AV de segundo y tercer grado (contraindicación) así como un bloqueo de rama unifascicular, bifascicular o trifascicular requiere la discontinuación de dosis subsecuentes o la discontinuación del verapamilo clorhidrato e instauración de la terapia apropiada si es necesario.

El clorhidrato de verapamilo afecta los nodos AV y SA y rara vez produce bloqueos AV de segundo y tercer grado, bradicardia y, en casos extremos, asistolia. Esto es más probable que ocurra en pacientes con Síndrome de Nodo Enfermo (enfermedad del nodo sinusal), el cual es más frecuente en pacientes mayores.

La asistolia en pacientes diferentes a aquellos que tienen Síndrome de Nodo Enfermo, es usualmente de corta duración (pocos segundos o menos), con regreso espontáneo a ritmo sinusal normal o ritmo del nodo AV. Si esto no ocurre prontamente, se debe iniciar inmediatamente el tratamiento apropiado. Ver la sección de Efectos Indeseados.

➤ **Medicamentos beta-bloqueadores**

Potenciación recíproca de los efectos cardiovasculares (bloqueo AV de grado más alto, reducción de la frecuencia cardíaca de grado mayor, inducción de la insuficiencia cardíaca y potenciada hipotensión). La bradicardia asintomática (36 latidos o menos) con marcapasos auricular errante en pacientes que reciben concomitantemente timolol (bloqueador beta-adrenergico) en gotas oculares y clorhidrato de verapamilo oral.

➤ **Digoxina**

Si el verapamilo es administrado concomitantemente con digoxina, debe reducirse la dosis de la digoxina. Ver la sección Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción.

➤ **Falla Cardíaca**

Debido al componente verapamilo, pacientes con falla cardíaca con fracción de eyección >35% deben ser compensados antes de iniciar tratamiento con Tarka y deben ser tratados de manera adecuada.

➤ **Hipotensión**

En pacientes que ya están recibiendo tratamiento con diuréticos, particularmente si este tratamiento ha sido instaurado recientemente, la caída en la presión arterial al inicio del tratamiento con trandolapril puede ser excesiva.

➤ **Desordenes de la transmisión Neuromuscular**

Enfermedades en las que la transmisión neuromuscular esté afectada (miastenia gravis, síndrome de Eaton-Lambert, Distrofia Muscular de Duchenne Avanzada)

➤ **Otras Poblaciones Especiales de Pacientes**

La eficacia y seguridad de Tarka en niños y adolescentes aún no se ha establecido. Por consiguiente, no se recomienda su uso en esta edad.

➤ **Insuficiencia renal**

Aunque se ha demostrado en numerosos estudios, robustos y comparativos, que la insuficiencia renal no afecta la farmacocinética del verapamilo de pacientes con falla renal terminal, varios informes de casos sugieren que el verapamilo debe ser usado cuidadosamente y con monitoreo cercano en pacientes con insuficiencia

renal.

El verapamilo no es removido por la hemodiálisis.

➤ Insuficiencia hepática

Utilizar con cuidado en pacientes con insuficiencia hepática severa.

➤ Lactosa

El medicamento contiene lactosa, por lo tanto, los pacientes con casos raros de Intolerancia a la Galactosa hereditaria, Deficiencia de Lapp Latosa o síndrome de malabsorción Glucosa-Galactosa no deben tomar esta medicina.

Sodio

Para Tarka 240 mg / 4 mg tabletas:

El medicamento contiene 1,49 mmol (o 34,3 mg) de sodio por dosis. Que debe ser tenido en cuenta en pacientes con dietas controladas en sodio.

Para Tarka 180 mg / 2 mg tabletas:

El medicamento contiene 1,12 mmol (o 25,71 mg) de sodio por dosis. Que debe ser tenido en cuenta en pacientes con dietas controladas en sodio.

➤ Doble bloqueo del sistema renina – angiotensina – aldosterona (RAAS, por sus siglas en inglés)

Existe evidencia de que el uso concomitante de inhibidores ACE, de bloqueadores del receptor II de la angiotensina o de aliskireno, aumenta el riesgo de hipotensión, hipercalemia y de función renal disminuida (incluyendo falla renal aguda). Por lo tanto no se recomienda el doble bloqueo del RAAS, a través del uso combinado de inhibidores de la ECA, de bloqueadores del receptor II de la angiotensina o de Aliskireno.

Si la terapia de doble bloqueo se considera absolutamente necesaria, la misma sólo debe ocurrir bajo supervisión de un especialista, y con sujeción a monitoreo cercano frecuente de la función renal, los electrolitos y la presión sanguínea.

Los inhibidores de la ECA y los bloqueadores del receptor II de la angiotensina no se deben usar concomitantemente en pacientes con nefropatía diabética

**3.4.3. NEUPRO® 2 mg /24h
NEUPRO® 4 mg /24h
NEUPRO® 6 mg /24h
NEUPRO® 8 mg /24h**

Expediente : 20026565 / 20019920 / 20019919 / 20019918

Radicado : 2014071185

Fecha : 13/06/2014

Interesado : UCB Manufacturing Ireland Limited.

Composición:

Cada parche contiene Rotigotina (FORMA II) 4,5mg parche transdérmico de 10 cm²

Cada parche contiene Rotigotina 9mg parche transdérmico de 20 cm²

Cada parche contiene Rotigotina 13,5mg parche transdermico de 30 cm²

Cada parche contiene Rotigotina 18mg parche transdermico de 40 cm²

Forma farmacéutica: Parches trasdermicos

Indicaciones: Neupro está indicado para el tratamiento de los signos y síntomas de la etapa inicial de la enfermedad de parkinson idiopática como monoterapia (es decir. Sin l-dopa) o en combinación con levodopa, es decir, a lo largo de la enfermedad, durante los estadios finales, cuando se reduce el efecto de la levodopa o se vuelve incoherente y se producen fluctuaciones de su efecto terapéutico (fin de dosis o fluctuaciones “on-off”)

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

Pacientes que vayan a someterse a estudios de imagen por resonancia magnética o cardioversión

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

- Modificación de Precauciones
- Aprobación de inserto versión CCDS rotigotine (C2013-045) 16-JUL-045

Nuevas Precauciones:

Acta No. 16 de 2014

Página 322 de 377

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Precauciones Generales

Imagenología por resonancia magnética y cardioversión eléctrica

La capa externa de Neupro® contiene aluminio. Para evitar quemaduras en la piel se debe retirar el parche de Neupro® cuando el paciente se someta a un estudio de imagen por resonancia magnética (RM) o cardioversión.

Hipotensión Ortostática: Los agonistas de la dopamina alteran la regulación sistémica de la presión arterial, por lo que pueden provocar hipotensión postural u ortostática. Estos episodios también han aparecido durante el tratamiento con Neupro®, si bien con una incidencia similar a la de los pacientes tratados con placebo. Se debe considerar el monitoreo de la presión sanguínea.

Edema periférico

Como otros agonistas de la dopamina, Neupro® ha sido asociado con el desarrollo de edema periférico en algunos pacientes con enfermedad de Parkinson. En estudios clínicos en pacientes con Parkinson, las tasas específicas de 6 meses de edema periférico permanecieron alrededor del 4% durante todo el periodo de observación de hasta 36 meses.

Síncope

Se han observado síncope asociados con Neupro®, aunque con una tasa similar a la de los pacientes tratados con placebo.

Inicio súbito del sueño y somnolencia: El tratamiento con Neupro® se ha asociado a somnolencia y episodios de inicio repentino del sueño. El inicio repentino del sueño puede aparecer durante las actividades cotidianas, a veces sin signos previos de aviso. El médico responsable debe reevaluar continuamente la aparición de somnolencia o adormecimiento, ya que los pacientes no reconocen su presencia hasta que se les interroga directamente.

Trastornos en el control de los impulsos y otros relacionados: Los pacientes deben ser monitoreados regularmente por la aparición de trastornos compulsivos. Los pacientes y sus cuidadores deben tener en cuenta que, en los pacientes tratados con agonistas dopaminérgicos para la enfermedad de Parkinson, incluyendo Neupro® pueden aparecer síntomas por trastornos compulsivos del comportamiento incluyendo juego patológico, aumento de la libido, hipersexualidad, compra compulsiva o gasto, episodios de atracón y comer compulsivamente.

Si estos síntomas aparecen se debe reducir la dosis o interrumpir el tratamiento gradualmente

Síndrome neuroléptico maligno

Se han reportado síntomas que sugieren síndrome neuroléptico maligno con el retiro abrupto del tratamiento dopaminérgico. Por lo tanto se recomienda reducir gradualmente el tratamiento.

Pensamientos y conductas anormales

Se han reportado pensamientos y conductas anormales que pueden consistir en varias manifestaciones incluyendo ideación paranoide, alucinaciones, confusión, conductas de tipo psicótico, desorientación, conductas agresivas, agitación y delirio.

Complicaciones fibróticas

Casos de fibrosis retroperitoneal, infiltrados pulmonares, derrame pleural, engrosamiento pleural, pericarditis y valvulopatía cardíaca han sido reportados en algunos pacientes tratados con fármacos dopaminérgicos derivados de la ergotamina. Aunque estas complicaciones pueden desaparecer cuando se interrumpe la administración del fármaco, la resolución no siempre es completa.

Aunque las reacciones adversas están relacionadas con la estructura ergolílica de estos compuestos, se desconoce si hay otros agonistas dopaminérgicos no derivados de la ergotamina que también los produzcan.

Neurolépticos

No se debe administrar neurolépticos como antieméticos a pacientes tratados con agonistas de la dopamina.

Monitorización oftalmológica

Se recomienda la monitorización oftalmológica a intervalos periódicos o si aparecen problemas de visión.

Aplicación de calor externo: No debe aplicarse calor externo (luz solar excesiva, compresas calientes y otras fuentes de calor, como el sauna o un baño caliente) en la zona del parche.

Reacciones en el sitio de aplicación: Pueden producirse reacciones cutáneas en el lugar de aplicación, habitualmente leves o moderadas. Se recomienda rotar el lugar de aplicación cada día. Se debe evitar usar la misma zona antes de 14 días. Si aparecen reacciones en el lugar de aplicación que duren más de algunos días o que sean persistentes, si aumenta su intensidad o si la reacción cutánea se extiende fuera del lugar de aplicación, se debe realizar un estudio del balance riesgo-beneficio para el paciente.

Si se produce un exantema cutáneo o irritación debido al sistema transdérmico, se debe evitar la exposición a la luz solar directa hasta que desaparezca completamente. La exposición podría provocar cambios de coloración cutánea.

Se debe interrumpir el uso de Neupro® si se observa una reacción cutánea generalizada asociada al uso de este medicamento.

Reacciones adversas dopaminérgicas

La incidencia de algunas reacciones adversas dopaminérgicas, como alucinaciones, discinesia y edema periférico es, generalmente, mayor cuando se administra en combinación con L-dopa, lo que debe ser tenido en cuenta cuando se prescriba rotigotina.

Sensibilidad a los sulfitos: Neupro® contiene metabisulfito de sodio, el sulfito puede causar reacciones alérgicas incluyendo síntomas anafilácticos, amenaza de vida o episodios asmáticos severos en pacientes susceptibles.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Rotigotina puede tener una influencia importante en la habilidad para conducir y utilizar maquinaria. Se debe informar a los pacientes en tratamiento con rotigotina que presenten somnolencia y/o episodios de inicio repentino de sueño que se abstengan de conducir o participar en actividades (p. ej., manejo de máquinas) en las que la reducción del estado de alerta pueda suponer un riesgo de lesión grave o muerte para ellos o para los demás, hasta que tales episodios recurrentes y la somnolencia hayan desaparecido.

Precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad

En los estudios de administración repetida y a largo plazo los principales efectos estuvieron relacionados con los efectos farmacodinámicos derivados del agonismo de dopamina y el consecuente descenso de la secreción de prolactina.

Después de la aplicación de una dosis única de rotigotina se observó su unión a tejidos ricos en melanina (p. ej., los ojos) en la rata pigmentada y el mono, pero se eliminó lentamente durante el periodo de observación de 14 días.

En un estudio con ratas albinas de 3 meses de duración se observó al microscopio de transmisión la degeneración de la retina con una dosis equivalente a 2.8 veces la dosis máxima recomendada en humanos en mg/m². El efecto fue más pronunciado en las ratas hembra. No se han realizado estudios adicionales para evaluar la causa

patológica específica. No se observó degeneración retinal durante la evaluación histopatológica de rutina de los ojos en ninguno de los estudios toxicológicos ni en las especies estudiadas. Se desconoce la relevancia de estos datos en el ser humano.

En un estudio de carcinogénesis las ratas macho desarrollaron tumores e hiperplasia de las células de Leydig. Aparecieron tumores malignos, predominantemente en el útero de las hembras tratadas con dosis medias y altas. Estas alteraciones son efectos conocidos tras el tratamiento durante toda la vida con agonistas dopaminérgicos en ratas y se evaluaron como no relevantes para el hombre.

Los efectos de rotigotina sobre la reproducción se han estudiado en ratas, conejos y ratones. Rotigotina no fue teratogénico en ninguna de las tres especies, pero sí fue embriotóxica en ratas y ratones a dosis tóxicas para la madre. La rotigotina no influye en la fertilidad de las ratas macho pero redujo claramente la fertilidad de las ratas y ratones hembras, debido a sus efectos sobre las concentraciones de prolactina, particularmente significativos en los roedores.

Rotigotina no indujo mutaciones génicas en la prueba de Ames pero se demostraron efectos en la prueba de linfoma de ratón in vitro con activación metabólica y efectos más débiles sin activación metabólica. Este efecto mutágeno podría atribuirse al efecto clastogénico de rotigotina pero no se confirmó en la prueba de micronúcleos de ratón in vivo, ni en la prueba de síntesis de ADN no programada (UDS) en la rata. Al ser más o menos paralelo al descenso del crecimiento relativo total de las células, este efecto puede estar relacionado con un efecto citotóxico del compuesto. Por tanto, se desconoce la trascendencia de una prueba de mutagénesis in vitro positiva.

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

- **Modificación de Precauciones**
- **Inserto versión CCDS rotigotine (C2013-045) 16-JUL-045**

Nuevas Precauciones:

Precauciones Generales

Imagenología por resonancia magnética y cardioversión eléctrica

La capa externa de Neupro® contiene aluminio. Para evitar quemaduras en la piel se debe retirar el parche de Neupro® cuando el paciente se someta a un estudio de imagen por resonancia magnética (RM) o cardioversión.

Acta No. 16 de 2014

Página 326 de 377

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Hipotensión Ortostática: Los agonistas de la dopamina alteran la regulación sistémica de la presión arterial, por lo que pueden provocar hipotensión postural u ortostática. Estos episodios también han aparecido durante el tratamiento con Neupro®, si bien con una incidencia similar a la de los pacientes tratados con placebo. Se debe considerar el monitoreo de la presión sanguínea.

Edema periférico

Como otros agonistas de la dopamina, Neupro® ha sido asociado con el desarrollo de edema periférico en algunos pacientes con enfermedad de Parkinson. En estudios clínicos en pacientes con Parkinson, las tasas específicas de 6 meses de edema periférico permanecieron alrededor del 4% durante todo el periodo de observación de hasta 36 meses.

Síncope

Se han observado síncope asociados con Neupro®, aunque con una tasa similar a la de los pacientes tratados con placebo.

Inicio súbito del sueño y somnolencia: El tratamiento con Neupro® se ha asociado a somnolencia y episodios de inicio repentino del sueño. El inicio repentino del sueño puede aparecer durante las actividades cotidianas, a veces sin signos previos de aviso. El médico responsable debe reevaluar continuamente la aparición de somnolencia o adormecimiento, ya que los pacientes no reconocen su presencia hasta que se les interroga directamente.

Trastornos en el control de los impulsos y otros relacionados: Los pacientes deben ser monitoreados regularmente por la aparición de trastornos compulsivos. Los pacientes y sus cuidadores deben tener en cuenta que, en los pacientes tratados con agonistas dopaminérgicos para la enfermedad de Parkinson, incluyendo Neupro® pueden aparecer síntomas por trastornos compulsivos del comportamiento incluyendo juego patológico, aumento de la libido, hipersexualidad, compra compulsiva o gasto, episodios de atracón y comer compulsivamente.

Si estos síntomas aparecen se debe reducir la dosis o interrumpir el tratamiento gradualmente

Síndrome neuroléptico maligno

Se han reportado síntomas que sugieren síndrome neuroléptico maligno con el retiro abrupto del tratamiento dopaminérgico. Por lo tanto se recomienda reducir gradualmente el tratamiento.

Pensamientos y conductas anormales

Se han reportado pensamientos y conductas anormales que pueden consistir en varias manifestaciones incluyendo ideación paranoide, alucinaciones, confusión, conductas de tipo psicótico, desorientación, conductas agresivas, agitación y delirio.

Complicaciones fibróticas

Casos de fibrosis retroperitoneal, infiltrados pulmonares, derrame pleural, engrosamiento pleural, pericarditis y valvulopatía cardíaca han sido reportados en algunos pacientes tratados con fármacos dopaminérgicos derivados de la ergotamina. Aunque estas complicaciones pueden desaparecer cuando se interrumpe la administración del fármaco, la resolución no siempre es completa. Aunque las reacciones adversas están relacionadas con la estructura ergolílica de estos compuestos, se desconoce si hay otros agonistas dopaminérgicos no derivados de la ergotamina que también los produzcan.

Neurolépticos

No se debe administrar neurolépticos como antieméticos a pacientes tratados con agonistas de la dopamina.

Monitorización oftalmológica

Se recomienda la monitorización oftalmológica a intervalos periódicos o si aparecen problemas de visión.

Aplicación de calor externo: No debe aplicarse calor externo (luz solar excesiva, compresas calientes y otras fuentes de calor, como el sauna o un baño caliente) en la zona del parche.

Reacciones en el sitio de aplicación: Pueden producirse reacciones cutáneas en el lugar de aplicación, habitualmente leves o moderadas. Se recomienda rotar el lugar de aplicación cada día. Se debe evitar usar la misma zona antes de 14 días. Si aparecen reacciones en el lugar de aplicación que duren más de algunos días o que sean persistentes, si aumenta su intensidad o si la reacción cutánea se extiende fuera del lugar de aplicación, se debe realizar un estudio del balance riesgo-beneficio para el paciente.

Si se produce un exantema cutáneo o irritación debido al sistema transdérmico, se debe evitar la exposición a la luz solar directa hasta que desaparezca completamente. La exposición podría provocar cambios de coloración cutánea.

Se debe interrumpir el uso de Neupro® si se observa una reacción cutánea generalizada asociada al uso de este medicamento.

Reacciones adversas dopaminérgicas

La incidencia de algunas reacciones adversas dopaminérgicas, como alucinaciones, discinesia y edema periférico es, generalmente, mayor cuando se administra en combinación con L-dopa, lo que debe ser tenido en cuenta cuando se prescriba rotigotina.

Sensibilidad a los sulfitos: Neupro® contiene metabisulfito de sodio, el sulfito puede causar reacciones alérgicas incluyendo síntomas anafilácticos, amenaza de vida o episodios asmáticos severos en pacientes susceptibles.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Rotigotina puede tener una influencia importante en la habilidad para conducir y utilizar maquinaria. Se debe informar a los pacientes en tratamiento con rotigotina que presenten somnolencia y/o episodios de inicio repentino de sueño que se abstengan de conducir o participar en actividades (p. ej., manejo de máquinas) en las que la reducción del estado de alerta pueda suponer un riesgo de lesión grave o muerte para ellos o para los demás, hasta que tales episodios recurrentes y la somnolencia hayan desaparecido.

Precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad

En los estudios de administración repetida y a largo plazo los principales efectos estuvieron relacionados con los efectos farmacodinámicos derivados del agonismo de dopamina y el consecuente descenso de la secreción de prolactina.

Después de la aplicación de una dosis única de rotigotina se observó su unión a tejidos ricos en melanina (p. ej., los ojos) en la rata pigmentada y el mono, pero se eliminó lentamente durante el periodo de observación de 14 días.

En un estudio con ratas albinas de 3 meses de duración se observó al microscopio de transmisión la degeneración de la retina con una dosis equivalente a 2.8 veces la dosis máxima recomendada en humanos en mg/m². El efecto fue más pronunciado en las ratas hembra. No se han realizado estudios adicionales para evaluar la causa patológica específica. No se observó degeneración retinal durante la evaluación histopatológica de rutina de los ojos

en ninguno de los estudios toxicológicos ni en las especies estudiadas. Se desconoce la relevancia de estos datos en el ser humano.

En un estudio de carcinogénesis las ratas macho desarrollaron tumores e hiperplasia de las células de Leydig. Aparecieron tumores malignos, predominantemente en el útero de las hembras tratadas con dosis medias y altas. Estas alteraciones son efectos conocidos tras el tratamiento durante toda la vida con agonistas dopaminérgicos en ratas y se evaluaron como no relevantes para el hombre.

Los efectos de rotigotina sobre la reproducción se han estudiado en ratas, conejos y ratones. Rotigotina no fue teratogénico en ninguna de las tres especies, pero sí fue embriotóxica en ratas y ratones a dosis tóxicas para la madre. La rotigotina no influye en la fertilidad de las ratas macho pero redujo claramente la fertilidad de las ratas y ratones hembras, debido a sus efectos sobre las concentraciones de prolactina, particularmente significativos en los roedores.

Rotigotina no indujo mutaciones génicas en la prueba de Ames pero se demostraron efectos en la prueba de linfoma de ratón in vitro con activación metabólica y efectos más débiles sin activación metabólica. Este efecto mutágeno podría atribuirse al efecto clastogénico de rotigotina pero no se confirmó en la prueba de micronúcleos de ratón in vivo, ni en la prueba de síntesis de ADN no programada (UDS) en la rata. Al ser más o menos paralelo al descenso del crecimiento relativo total de las células, este efecto puede estar relacionado con un efecto citotóxico del compuesto. Por tanto, se desconoce la trascendencia de una prueba de mutagénesis in vitro positiva.

3.4.4. KIOVIG

Expediente : 19975421
Radicado : 2014072219
Fecha : 16/06/2014
Interesado : Laboratorios Baxter S.A.

Composición: Cada mililitro contiene unmunoglobulina humana (al menos 98% es inmunoglobulina g) 100mg

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

- * Terapia de reemplazo en: Síndromes de inmunodeficiencia primaria como:
 - Agamaglobulinemia congénita o hipogamaglobulinemia.
 - Inmunodeficiencia variable común.
 - Inmunodeficiencia severa combinada.
 - Síndrome de Wiskott, Aldrich. Mieloma o leucemia linfocítica crónica con hipogamaglobulinemia secundaria severa e infecciones recurrentes.
- * Niños con sida congénito e infecciones recurrentes.
- * Inmunomodulación en: púrpura trombocitopénico primario idiopático. En niños o adultos con alto riesgo de sangrado o previo a intervención quirúrgica para corregir el conteo de plaquetas. Síndrome de guillain barré. Enfermedad de Kawasaki.
- * Trasplante de médula ósea alogénica.
- * Coadyuvante en el manejo de la neuropatía motora multifocal nmm.

La anterior información, acogida por la sala especializada de medicamentos y productos biológicos de la comisión revisora mediante acta no. 36 de julio de 2013, numeral 3.3.3.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la sustancia activa o a los excipientes. Hipersensibilidad a inmunoglobulinas homólogas, especialmente en casos muy raros de inmunodeficiencia de IGA cuando el paciente tiene anticuerpos contra IGA.

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

- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias
- Aprobación de inserto versión CCDS 20020120914 de Sep 14 de 2012

Nuevas contraindicaciones: El uso de Kiovig está contraindicado en pacientes con antecedentes de respuestas anafilácticas o de hipersensibilidad severa a la inmunoglobulina (humana).

Los pacientes que presentan deficiencia de IgA ($IgA < 0,05 \text{ g/L}$) pueden desarrollar anticuerpos a la IgA, lo cual puede ocasionar una reacción anafiláctica severa. Se han reportado casos de anafilaxis debido al uso de Kiovig a pesar de que contiene bajas

cantidades de IgA (en una concentración promedio de 37 mcg/mL).

Precauciones y advertencias:

En raras ocasiones, la inmunoglobulina normal humana puede inducir una reacción anafiláctica acompañada de una disminución de la presión sanguínea, incluso en pacientes que anteriormente hayan tolerado el tratamiento con inmunoglobulina normal humana. Los pacientes con anticuerpos a IgA o con deficiencias de IgA que formen parte de una enfermedad de inmunodeficiencia primaria subyacente para la cual se indique el tratamiento con IGIV pueden estar en mayor riesgo de desarrollar una reacción anafiláctica.

Debido a que Kiovig se elabora a partir de plasma humano, su uso puede implicar el riesgo de transmisión de agentes infecciosos, tales como virus, el agente de la variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob y, teóricamente, el agente de la enfermedad clásica de Creutzfeldt-Jakob. Lo mismo sucede en el caso de virus desconocidos o emergentes y otros patógenos. No se han confirmado casos de transmisión viral ni de la variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob que hayan estado asociados al uso de Kiovig.

Las medidas normales para la prevención de infecciones ocasionadas por el uso de medicamentos elaborados a partir de sangre o plasma humano incluyen la selección de donantes, la selección de donaciones y mezclas de plasma individuales con base en marcadores específicos de infección y la incorporación pasos efectivos durante la elaboración para la inactivación o eliminación de virus. A pesar de estas medidas, cuando se administran medicamentos elaborados a partir de sangre o plasma humano, no se puede descartar totalmente la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos. Lo mismo sucede en el caso de virus desconocidos o emergentes y otros patógenos.

Se considera que las medidas que se han tomado son efectivas contra virus encapsulados como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C (VHC) así como contra los virus no encapsulados de la hepatitis A (VHA) y el parvovirus B19.

Se cuenta con experiencia clínica reconfortante con respecto a la ausencia de transmisión de hepatitis A o del parvovirus B19 a través de las inmunoglobulinas. Además, se asume que el contenido de anticuerpos realiza un aporte significativo a la seguridad viral.

Se recomienda encarecidamente llevar un registro del nombre y del número de lote del producto cada vez que se administre Kiovig a un paciente para contar con información que relacione al paciente con el lote del producto.

Embarazo y lactancia

No se cuenta con información suficiente sobre el uso de Kiovig en mujeres en embarazo o en madres lactantes. Se ha comprobado que los productos de IGIV administrados a las madres atraviesan la placenta, en mayor grado durante las últimas doce semanas de gestación.

El personal médico debe prestar atención a los posibles riesgos y beneficios para cada paciente de manera individual antes de formular Kiovig.

Precauciones especiales:

Se han reportado eventos trombóticos y tromboembólicos relacionados con el tratamiento con IGIV (incluida Kiovig), incluidos los siguientes:

Infarto al miocardio

Accidente cardiovascular

Trombosis venosa profunda

Embolia pulmonar

Entre los pacientes con mayor riesgo de desarrollar eventos tromboembólicos se encuentran los pacientes que presenten:

Antecedentes de aterosclerosis,

Múltiples factores de riesgo cardiovascular,

Edad avanzada,

Disminución en el gasto cardiaco,

Hiperviscosidad presunta o confirmada, por ej. deshidratación o paraproteínas.

Trastornos de hipercoagulación, Períodos prolongados de inmovilización,

Obesidad

Diabetes mellitus,

Trastorno trombofílico adquirido o congénito

Antecedentes de enfermedad vascular,

Antecedentes de eventos trombóticos o tromboembólicos.

Se han reportado casos de reacciones renales adversas severas en pacientes en tratamiento con IGIV, especialmente con productos que contienen sacarosa. Estas reacciones incluyen las siguientes:

Necrosis tubular aguda

Nefropatía tubular proximal

Entre los factores que incrementan el riesgo de complicaciones renales se cuentan los siguientes:

Insuficiencia renal pre-existente

Diabetes mellitus,

Hipovolemia,

Medicamentos nefrotóxicos concomitantes

Pacientes mayores de 65 años,

Sepsia

Paraproteinemia.

Se han presentado informes de casos de edema pulmonar no cardiogénico (lesión pulmonar aguda relacionada con transfusión) en pacientes a los que se ha administrado IGIV (incluida kiovig).

Se ha presentado un informe de un caso de síndrome de meningitis aséptica (SMA), el cual se presentó con relación al tratamiento con IGIV (incluido kiovig). La suspensión del tratamiento con IGIV dio como resultado la remisión del SMA durante el transcurso de varios días sin que se presentaran secuelas. El síndrome normalmente inicia dentro de varias horas hasta 2 días después del tratamiento con IGIV.

A menudo los estudios de líquido cefalorraquídeo arrojan resultados positivos indicando pleocitosis hasta en varios miles de células por mm³, predominantemente a partir de la serie granulocítica, así como elevados niveles de proteína de hasta varios cientos de mg/dL.

El síndrome de meningitis aséptica se puede presentar con mayor frecuencia cuando está asociado al tratamiento con IGIV a altas dosis (2 g/kg).

Se puede desarrollar anemia hemolítica después del tratamiento con IGIV (incluido kiovig). Los productos de IGIV pueden contener anticuerpos a grupos sanguíneos que pueden actuar como hemolisinas e inducir el recubrimiento in vivo de glóbulos rojos con inmunoglobulina, ocasionando una reacción antiglobulínica directa positiva y, en raras ocasiones, hemólisis.

Interferencia con exámenes de laboratorio

Después de la infusión de inmunoglobulina, el aumento transitorio de los diferentes anticuerpos transferidos pasivamente a la sangre del paciente puede ocasionar resultados positivos engañosos en exámenes serológicos, por ej. hepatitis A, hepatitis B, sarampión y varicela. La transmisión pasiva de anticuerpos a antígenos eritrocíticos, por ej. A, B, D, puede interferir con algunos exámenes serológicos para la determinación de anticuerpos de glóbulos rojos, como por ej. el test de antiglobulina

(test de Coombs).

Se pueden presentar hiperproteinemia e incremento en la viscosidad del suero en pacientes que estén recibiendo tratamiento con IGIV. Además, se puede presentar hiponatremia relacionada con productos de IGIV. Clínicamente es supremamente importante distinguir la hiponatremia verdadera de una pseudohiponatremia que esté asociada con la disminución concomitante de osmolalidad sérica calculada o brecha osmolar elevada, debido a que el tratamiento enfocado en la reducción de suero sin agua en pacientes con pseudohiponatremia puede dar como resultado el agotamiento del volumen, un mayor aumento en la viscosidad sérica y una posible predisposición a eventos tromboembólicos.

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

La presencia de anticuerpos en las preparaciones de inmunoglobulina puede interferir con las respuestas de los pacientes a vacunas vivas como las vacunas contra sarampión, paperas, rubéola y varicela.

Efectos en la capacidad de conducir un vehículo y manejar máquinas

En la actualidad no se cuenta con información sobre los efectos de Kiovig en la capacidad de conducir o manejar automóviles o maquinaria pesada

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

3.4.5. INVIRASE TABLETAS LACADAS 500 mg

Expediente : 19960832
Radicado : 2014073352
Fecha : 18/06/2014
Interesado : F. Hoffmann-La roche LTD.

Composición: Cada tableta contiene 500mg de Saquinavir

Acta No. 16 de 2014

Página 335 de 377

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Forma farmacéutica: Tableta cubierta con película

Indicaciones: Tratamiento de pacientes adultos infectados por el VIH-1. Siempre debe administrarse en asociación con ritonavir y otros antirretrovíricos

Contraindicaciones: Pacientes con hipersensibilidad a saquinavir, ritonavir o a cualquier otro componente de los comprimidos recubiertos, reforzado no debe administrarse junto con fármacos con los que podría interactuar y provocar efectos secundarios potencialmente mortales

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

- Modificación de contraindicaciones.
- Aprobación de inserto versión Diciembre de 2013

Nuevas contraindicaciones:

Invirase/ritonavir está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al saquinavir, al ritonavir o a cualquier otro componente del medicamento.

Invirase/ritonavir no debe administrarse junto con fármacos con los que podría interactuar y provocar efectos secundarios potencialmente mortales.

La tabla 1 recoge los fármacos que no deben administrarse con Invirase/ritonavir:

Tabla 1 Fármacos contraindicados con Invirase potenciado con ritonavir

Grupo farmacológico	Fármacos del grupo contraindicados con Invirase/ritonavir	Posible efecto secundario
Antiarrítmicos	Amiodarona, flecainida, propafenona	Arritmia potencialmente mortal
Antihistamínicos	Astemizol, terfenadina	Arritmia potencialmente mortal
Derivados ergóticos	Dihidroergotamina, ergonovina, ergotamina, metilergonovina	Toxicidad ergótica aguda
Estimulantes de la motilidad gastrointestinal	Cisaprida	Arritmia potencialmente mortal
Inhibidores de la HMG-CoA reductasa	Simvastatina, lovastatina	Rabdomiólisis
Neurolépticos	Pimozida	Arritmia potencialmente mortal

	Quetiapina	Aumento de la toxicidad relacionada con la quetiapina
Sedantes/Hipnóticos	Triazolam, midazolam oral	Sedación prolongada/aumentada
Antimicobacterianos	Rifampicina	Toxicidad hepatocelular grave

Invirase/ritonavir está contraindicado en pacientes con prolongación congénita o adquirida documentada del intervalo QT y con trastornos electrolíticos, particularmente la hipopotasemia no corregida. Está contraindicada la administración de Invirase/ritonavir con algunos fármacos que presentan interacciones farmacocinéticas y que asimismo prolongan el intervalo QT, el intervalo PR o ambos.

Invirase/ritonavir está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave

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

3.4.6. COMBIFORTE®

Expediente : 20060911
Radicado : 2014074859
Fecha : 20/06/2014
Interesado : Rimsa Colombia SAS.

Composición: Cada tableta sublingual contiene clohidrato de tramadol 25mg, ketorolaco trometamina 10mg

Forma farmacéutica: Tableta sublingual

Indicaciones: Para el tratamiento a corto plazo del dolor moderado a severo en migraña, cefalea, dolor dental, dolor neuropático, así mismo en el dolor agudo (dorsalgias, fracturas, luxaciones, esguinces, cáncer) y en el tratamiento del dolor postoperatorio.

Contraindicaciones: Contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a los componentes de la fórmula, en pacientes con úlcera gastroduodenal activa, hemorragia digestiva reciente, perforación gastroduodenal reciente o antecedentes de úlcera

gastroduodenal o hemorragia digestiva, en intoxicación con alcohol, somníferos y psicotrópicos, pacientes con estados convulsivos, con insuficiencia renal moderada o grave (Creatinina Sérica > 442 $\mu\text{MOL/L}$) y Pacientes con riesgo de insuficiencia renal por hipovolemia o deshidratación. Pacientes con hipersensibilidad conocida al ketorolaco u otros aine's, pacientes con alergia al ácido acetilsalicílico u otros inhibidores de la síntesis de prostaglandinas. Pacientes con hemorragia cerebrovascular o pacientes en riesgo de cualquier tipo de hemorragia. En pacientes con deterioro renal significativo se debe administrar bajo estrecha vigilancia médica. Uso pediátrico: no se recomienda su uso en niños menores de 16 años de edad.

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

- Aprobación de precauciones y advertencias.
- Aprobación de información para prescribir versión 27 de Mayo de 2014

Nuevas Precauciones y Advertencias: Debe tenerse precaución cuando se administre concomitantemente con medicamentos tricíclicos, serotoninérgicos, anticonvulsionantes o con antecedentes de dependencia o adicción a opioides. Puede provocar somnolencia por lo que debe tenerse cuidado en personas que manejan automóviles o equipos de trabajo.

No se recomienda como medicación preoperatoria debido a la inhibición de la agregación plaquetaria. No se recomienda en analgesia obstétrica.

La incidencia de complicaciones gastrointestinales aumenta con el incremento en la dosis y la duración del tratamiento.

Los individuos de edad avanzada y los debilitados son más susceptibles a las complicaciones gastrointestinales.

No se deje al alcance de los niños. No se use en el embarazo, ni la lactancia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, considera que las Precauciones y Advertencias para el producto de la referencia deben quedar así:

Nuevas precauciones y advertencias: Debe tenerse precaución cuando se

Acta No. 16 de 2014

Página 338 de 377

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

administre concomitantemente con medicamentos tricíclicos, serotoninérgicos, anticonvulsiantes o con antecedentes de dependencia o adicción a opioides. Puede provocar somnolencia por lo que debe tenerse cuidado en personas que manejan automóviles o equipos de trabajo.

No se recomienda como medicación preoperatoria debido a la inhibición de la agregación plaquetaria. No se recomienda en analgesia obstétrica.

La incidencia de complicaciones gastrointestinales aumenta con el incremento en la dosis y la duración del tratamiento.

Los individuos de edad avanzada y los debilitados son más susceptibles a las complicaciones gastrointestinales.

No se deje al alcance de los niños. No se use en el embarazo, ni la lactancia.

Puede administrarse únicamente bajo precauciones especiales a pacientes dependientes de los opiodes, con traumatismo craneal, shock, perturbación del conocimiento de origen desconocido, trastornos en el centro respiratorio o con hipertensión intracraneal, se han observados convulsiones en pacientes tratados con tramadol en dosificaciones recomendadas, tramadol tiene un potencial de dependencia, un tratamiento a largo plazo puede inducir tolerancia psíquica y física

Adicionalmente, el interesado debe ajustar la información para prescribir a las Precauciones y Advertencias conceptuadas y reenviar el documento para su evaluación.

3.4.7. LEVOGASTROL 25 mg COMPRIMIDOS

Expediente : 20069378
Radicado : 2013131347
Fecha : 2013/11/13
Interesado : Faes Farma S.A.

Composición: Levosulpirida

Indicaciones: Procinetico

Acta No. 16 de 2014

Página 339 de 377

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

El grupo técnico de Registros de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Comisión Revisora conceptuar sobre:

1. Contraindicaciones y advertencias:

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes. Embarazo. Lactancia. No debe ser administrado a pacientes con historial de epilepsia, estados maniacos y fase maníaca de pacientes con psicosis maníaco depresivas. No debe administrarse cuando la estimulación de la motilidad gastrointestinal esté producida por hemorragia gastrointestinal, obstrucciones mecánicas o perforaciones. Pacientes con feocromocitoma. Pacientes con mastopatía maligna. Advertencias: Se debe evitar el consumo de alcohol simultáneamente con este fármaco. Se debe tener especial precaución en caso de administrar junto con fármacos que interfieran con el sistema dopaminérgico. Se debe evitar conducir vehículos o utilizar maquinaria que requieran una especial atención.

2. Prospecto: Información para el usuario, de fecha Septiembre 2011; allegado por el interesado mediante escrito radicado bajo el número de la referencia.

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

3.6. INFORMES DE SEGURIDAD

3.6.1. MEDICAMENTOS DEL GRUPO TERAPÉUTICO ANTI PSICÓTICOS

Radicado : 14058444

Fecha : 19/06/2014

Interesado : Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos - Grupo de Programas Especiales - Farmacovigilancia

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora el informe de seguridad relacionado con los medicamentos del grupo terapéutico antipsicóticos.

Lo anterior, teniendo en cuenta que en abril de 2005 la Food and Drug Administration (FDA) informó que el uso de anti psicóticos atípicos para el tratamiento de trastornos de la conducta en pacientes con demencia se asocia a un aumento de la mortalidad. De un total de 17 ensayos clínicos de Olanzapina, Aripiprazol, Risperidona o Quetiapina,

Acta No. 16 de 2014

Página 340 de 377

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

comparados con placebo, 15 mostraron una mayor mortalidad en el grupo tratado con el antipsicótico en comparación con placebo. Estos ensayos incluyeron 5.106 pacientes y distintos análisis mostraron un aumento de aproximadamente 1,6 a 1,7 veces mayor del riesgo relativo de muerte asociado al grupo tratado con el antipsicótico. La mayoría de estas muertes fueron acontecimientos cardíacos (por ejemplo, insuficiencia cardíaca, muerte súbita) o infecciones (mayoritariamente neumonía). Por otra parte, la FDA concluyó que aunque no se hubieran incluido todos los anti psicóticos atípicos en el análisis, el efecto está probablemente relacionado con los efectos farmacológicos comunes a todos estos fármacos. Sobre la base de esta información, la FDA solicitó a los fabricantes de los fármacos anti psicóticos atípicos la inclusión de la información acerca de este riesgo en un recuadro y la sección de advertencias de la información de prescripción de los medicamentos.

Posteriormente el 16 de junio de 2008, la FDA emite un comunicado a los profesionales de la salud y a la comunidad en general informando que tanto los anti psicóticos convencionales como los atípicos se asocian a un mayor riesgo de mortalidad en pacientes de la tercera edad tratados para la psicosis relacionada con demencia. La agencia se basó en dos estudios epidemiológicos observacionales que examinaron el riesgo de muerte en pacientes de la tercera edad con demencia que fueron tratados con fármacos anti psicóticos convencionales.

Por otra parte la FDA concluyo con base en estos estudios y en la información publicada en 2005 para los fármacos anti psicóticos atípicos, que tanto los convencionales como los atípicos se asocian a un mayor riesgo de mortalidad en pacientes de la tercera edad tratados para la psicosis relacionada con la demencia. Por lo cual la agencia exigió a los fabricantes de medicamentos antipsicóticos convencionales resaltar dentro de un recuadro en el empaque y en la sección de advertencias de la información para prescribir el riesgo de mortalidad en pacientes de la tercera edad con psicosis relacionada con demencia en forma similar a la indicada para los fármacos antipsicóticos atípicos en el 2005.

Además informó que ningún anti psicótico ha sido aprobado por la FDA para su uso en el tratamiento de los síntomas relacionados con la demencia como falta de memoria e incapacidad para reconocer objetos, sonidos o personas. Adicionalmente informa que actualmente, no existe ningún fármaco aprobado para esta indicación, por lo que los profesionales de la salud deberán buscar otras alternativas no farmacológicas. Estos medicamentos han sido aprobados por la FDA principalmente para el tratamiento de los síntomas asociados con la esquizofrenia. La decisión de usar medicamentos antipsicóticos en el tratamiento de pacientes con síntomas de demencia según la

información emitida por la Agencia de seguridad se considera como un uso OFF-LABEL.

Los principios activos involucrados en las acciones normativas realizadas por la agencia regulatoria son:

Cuadro 1: Principios activos del grupo farmacológico antipsicóticos. Programa Farmacovigilancia INVIMA. Corte Mayo 2014.

No	Antipsicóticos Convencionales o clásicos	No	Antipsicóticos atípicos
1	Proclorperazina	1	Aripiprazol
2	Haloperidol	2	Clozapina
3	Loxapina	3	Olanzapina
4	Tioridazina	4	Ziprasidona
5	Molindrona	5	Paliperidona
6	Tiotixeno	6	Risperidona
7	Pimozida	7	Quetiapina
8	Flufenazina		
9	Trifluoperazina		
10	Clorpromazina		
11	Perfenazina		

En consecuencia, el Grupo de Farmacovigilancia de la Dirección de Medicamentos y productos biológicos sugiere a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la inclusión en las advertencias del etiquetado de los medicamentos que contienen principios activos anti psicóticos convencionales y atípicos.

“Existe un aumento del riesgo de mortalidad en pacientes de la tercera edad con psicosis relacionada a demencia”

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, ratifica que todos los productos que contengan como principio activo antipsicóticos debe incluir la frase “Existe un aumento del riesgo de mortalidad en pacientes de la tercera edad con psicosis relacionada a demencia” en las Advertencias del producto, la cual debe aparecer en el etiquetado del mismo.

3.6.2. PANITUMUMAB

Radicado : 14058440

Fecha : 19/06/2014

Interesado : Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos - Grupo de Programas Especiales - Farmacovigilancia

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora el informe de seguridad relacionado con el principio activo Panitumumab.

Lo anterior, teniendo en cuenta La Agencia Canadiense (HC) realizó dos comunicados el 27 de Mayo de 2014 en el cual informa a los profesionales de la salud y comunidad en general acerca de nueva información de seguridad relacionada con reacciones graves a nivel dérmico como el síndrome de Stevens-Johnson y Necrólisis epidérmica tóxica relacionadas con el consumo de Panitumumab.

Por otra parte los casos de síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET) se han notificado en baja proporción $\geq 1/10,000$ y $< 1/1000$ pacientes respectivamente en pacientes que reciben Panitumumab.

Según los comunicados emitidos ambas reacciones adversas síndrome de Stevens-Johnson y Necrólisis epidérmica tóxica pueden llevar incluso a la muerte del paciente.

Eventos como inflamación de la mucosa, exfoliación de la piel, erupción exfoliativa, eritema, necrosis de la piel y las mucosas y estomatitis previamente se han reportado con la administración de Panitumumab. Las complicaciones serias que se han observado son celulitis, fascitis necrotizante (algunos con desenlace fatal) y otras complicaciones de tejidos blandos

En consecuencia, el Grupo de Farmacovigilancia de la Dirección de Medicamentos y productos biológicos sugiere a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora que dentro de las contraindicaciones del producto se describen reacciones a nivel dermatológico, sin embargo se recomienda:

1. Incluir como advertencias y contraindicaciones en el etiquetado de los productos, insertos e información para prescribir que contienen este principio activo el riesgo de producir Toxicidades dermatológicas como Síndrome de Steven Jhonson y Necrólisis epidérmica tóxica.

2. Incluir como advertencias y contraindicaciones en el etiquetado de los productos, insertos e información para prescribir que contienen este principio activo el riesgo de producir complicaciones como fascitis necrotizante.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, considera que se deben llamar a Revisión de Oficio a todos los productos con principio activo Panitumumab, para incluir en las Advertencias y en el etiquetado de los productos, insertos e información para prescribir el riesgo de producir Toxicidades dermatológicas como Síndrome de Steven Jhonson, necrólisis epidérmica tóxica y fascitis necrotizante.

3.6.3. FILGASTRIM o PEGFILGRASTIM

Radicado : 14025422
Fecha : 17/03/2014
Interesado : Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora el informe de seguridad relacionado con el principio activo Filgastrim o Pegfilgrastim.

Lo anterior, teniendo en cuenta que la Red de Centros de Información de Medicamentos LAC, emitió un comunicado con fecha 21 de agosto del 2013, en donde en conjunto con la autoridad sanitaria de Irlanda Irish Medicines Board (IMB), el laboratorio AMGEN de Irlanda difundió una carta dirigida a los profesionales de la salud en la que se advirtió acerca del riesgo de síndrome de extravasación capilar sistémica (ECS) en pacientes con cáncer y en sujetos sanos a los que se administre el Factor estimulante de colonias granulocíticas, filgrastim.

Por otra parte, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios también emitió un comunicado en septiembre del 2013, en donde relacionó el informe de seguridad del laboratorio AMGEN de Irlanda (Ver documento anexo), el cual se resume en los siguientes ítems:

1. Se han notificado casos de síndrome de fuga capilar (SFC) en pacientes a los que se les administró filgrastim, incluidos pacientes que habían sido tratados con quimioterapia

y un donante sano sometido a movilización de células progenitoras hematopoyéticas periféricas.

2. Se han notificado casos de SFC en pacientes tratados con quimioterapia a los que se les administró pegfilgrastim.

3. Los episodios de SFC varían en intensidad y frecuencia y su desenlace puede ser mortal. Este síndrome se caracteriza por la aparición de hipotensión, hipoalbuminemia, edema y hemoconcentración.

4. Los profesionales sanitarios deben supervisar estrechamente a los pacientes y donantes sanos a los que se les administra filgrastim o pegfilgrastim para detectar la aparición de síntomas de SFC. En caso de que se observen, se debe administrar inmediatamente tratamiento sintomático estándar (que puede incluir cuidados intensivos).

5. Se debe advertir a los pacientes y a los donantes sanos, que en caso de experimentar síntomas de SFC deben ponerse en contacto inmediatamente con su médico. Los síntomas, que pueden llegar a desarrollarse muy rápidamente, incluyen edema generalizado, hinchazón (que puede estar asociada a una disminución en la frecuencia de las micciones), dificultad para respirar, sensación de plenitud abdominal y cansancio.

Los casos se han notificado durante la experiencia poscomercialización a nivel mundial. Se notificaron un total de 34 casos de SFC asociados a la administración de filgrastim, de los que seis tuvieron un desenlace mortal, tras más de 8,5 millones de pacientes expuestos a filgrastim.

Se notificaron 4 casos de SFC asociados a la administración de pegfilgrastim, uno de ellos con desenlace mortal, tras más de 4 millones de pacientes expuestos a pegfilgrastim.

En consecuencia, el Grupo de Farmacovigilancia de la Dirección de Medicamentos y productos biológicos sugiere a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora lo siguiente:

1. Considerar llamado a revisión de oficio para los titulares de registro sanitario de los productos que contienen Filgrastim o Pegfilgrastim.

En este sentido se realizó la revisión de las indicaciones y contraindicaciones para los productos aprobados en Colombia, encontrándose que no se contempla el riesgo de

presentar la reacción adversa seria relacionada con el Síndrome de fuga o extravasación capilar, para los pacientes que se encuentran con tratamiento farmacológico de Filgastrim o Pegfilgastrim; por lo tanto se recomienda incluir como precaución en el material de rotulado para los productos que contienen estos principios activos: "En caso de edema generalizado, hinchazón (que puede estar asociada a una disminución en la frecuencia de la orina), dificultad para respirar, sensación de plenitud abdominal y cansancio, consulte con su médico tratante".

2. Con el fin de proteger a la comunidad con respecto a los potenciales riesgos de reacciones adversas serias, se propone realizar un despliegue de información importante a los profesionales de la salud encargados de la prescripción del medicamento, teniendo en cuenta las recomendaciones emitidas por parte de la Agencia Regulatoria Nacional

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, recomienda llamar a Revisión de Oficio a todos los productos con principio activo filgastrim y pegfilgastrim, con el fin de incluir en las Advertencias del producto, lo siguiente: "En caso de edema generalizado, hinchazón (que puede estar asociada a una disminución en la frecuencia de la orina), dificultad para respirar, sensación de plenitud abdominal y cansancio, consulte con su médico tratante."

3.6.4. MIMÉTICOS DE LA INCRETINA

Radicado : 14058414 / 13088703

Fecha : 19/06/2014

Interesado : Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos - Grupo de Programas Especiales - Farmacovigilancia

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora el informe de seguridad relacionado con el principio activo miméticos de la incretina.

Lo anterior en base a que en Octubre de 2013 se generó un informe de seguridad dirigido la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos en atención al comunicado de la FDA sobre un mayor riesgo de pancreatitis y cambios celulares precancerosos tipo metaplasia del conducto pancreático, en pacientes que habían recibido terapia con algún principio activo del grupo miméticos de incretinas (Exenatida, liraglutida, sitagliptina,

Acta No. 16 de 2014

Página 346 de 377

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

saxagliptina, alogliptina y linagliptina). Dicho informe de seguridad generó algunas observaciones por parte del Grupo de apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora, a las cuales se da respuesta a continuación:

1. *Revisión de conceptos previos para los miméticos de incretinas en relación al riesgo pancreatitis, por parte de la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la comisión revisora.*

De acuerdo a la revisión realizada, la sala especializada se pronunció en el acta Acta 51 de 2009. Numeral 2.1.11 en respuesta a un informe de seguridad enviado por el Grupo de Farmacovigilancia para el principio activo sitagliptina específicamente, con el siguiente concepto:

“Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora acusa recibo de la alerta sobre efectos secundarios y recomienda incluir la información sobre pancreatitis aguda en la Información Para Prescribir y en los insertos del producto.”

2. *Verificación de la descripción del riesgo de pancreatitis en los insertos e información para prescribir de los medicamentos que contienen como principio activo miméticos de incretina.*

De acuerdo a la revisión de la información para prescribir e insertos de los registros sanitarios de los medicamentos con principio activo del grupo de miméticos de incretinas, se evidencia que no todos cuentan con la descripción del riesgo de pancreatitis o en algunos casos, el riesgo se describe de manera general, sin recomendaciones específicas.

3. *Aclaración sobre las recomendaciones realizadas en el informe de seguridad inicial*

Teniendo en cuenta que no todos los registros sanitarios de los medicamentos que contienen como principio activo miméticos de incretinas describen el riesgo de pancreatitis y de acuerdo a la revisión de las alertas y a la información aprobada para estos medicamentos por las agencias sanitarias de referencia FDA y EMA y con base en las observaciones realizadas por Grupo de apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora, se recomienda por parte del Grupo Programas especiales – Farmacovigilancia:

- a) Incluir en la información para prescribir para aquellos medicamentos que contengan como principio activo miméticos de la incretinas y para los cuales no se encuentre descrito, lo siguiente :

Desde la comercialización del producto se ha notificado casos de pancreatitis aguda en pacientes tratados con este principio activo. Al empezar el tratamiento con este medicamento, se requiere una supervisión cuidadosa de los signos y síntomas de pancreatitis. Si se sospecha de pancreatitis el producto debe ser suspendido inmediatamente e iniciar el tratamiento adecuado. Los pacientes deben ser informados sobre los síntomas característicos de pancreatitis.

- b) Incluir en los insertos de aquellos medicamentos que contengan como principio activo miméticos de la incretina para los cuales no se encuentre descrito, lo siguiente:

Teniendo en cuenta el riesgo de pancreatitis asociado a este producto, comunique a su médico antes de empezar el tratamiento, si ha padecido enfermedades pancreáticas previas, cálculos biliares, alcoholismo o elevación de triglicéridos, ya que estos pueden ser factores desencadenantes de pancreatitis.

Si presenta un dolor intenso en el abdomen que no desaparece, suspenda el tratamiento y consulte inmediatamente a un servicio médico. El dolor puede irradiarse del estómago o abdomen hacia la espalda y estar acompañado o no de vomito. Estos pueden ser síntomas de pancreatitis.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, recomienda llamar a Revisión de oficio a todos los productos con principios activos miméticos de incretina, con el fin de incluir en Precauciones y Advertencias, los siguientes textos:

- En la Información para prescribir

Desde la comercialización del producto se ha notificado casos de pancreatitis aguda en pacientes tratados con este principio activo. Al empezar el tratamiento con este medicamento, se requiere una supervisión cuidadosa de los signos y síntomas de pancreatitis. Si se sospecha de pancreatitis el producto debe ser suspendido inmediatamente e iniciar el tratamiento adecuado. Los pacientes deben ser informados sobre los síntomas característicos de pancreatitis.

- En el Inserto:

Teniendo en cuenta el riesgo de pancreatitis asociado a este producto, comunique a su médico antes de empezar el tratamiento, si ha padecido enfermedades pancreáticas previas, cálculos biliares, alcoholismo o elevación de triglicéridos, ya que estos pueden ser factores desencadenantes de pancreatitis.

Acta No. 16 de 2014

Página 348 de 377

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Si presenta un dolor intenso en el abdomen que no desaparece, suspenda el tratamiento y consulte inmediatamente a un servicio médico. El dolor puede irradiarse del estómago o abdomen hacia la espalda y estar acompañado o no de vomito. Estos pueden ser síntomas de pancreatitis.

3.6.5. CODEÍNA

Radicado : 14067743

Fecha : 24/07/2014

Interesado : Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos - Grupo de Programas Especiales - Farmacovigilancia

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora el informe de seguridad relacionado con el principio activo codeína.

Lo anterior teniendo en cuenta que En agosto del 2012, la FDA anunció a los profesionales de la salud y a la población general que se encontraba realizando la revisión de información de seguridad de la codeína debido a casos de muertes y reacciones adversas graves en niños que tomaron el medicamento después de una amigdalectomía y/o adenoidectomía, y mostraban evidencia de ser metabolizadores ultrarrápidos de codeína. La FDA realizó un análisis integral de seguridad con el fin de identificar nuevos casos de sobredosis o muerte en niños que tomaron codeína, y determinar si estos sucesos adversos ocurrieron en otros contextos de tratamiento. Muchos de los casos de eventos adversos graves o muertes se produjeron en niños con apnea obstructiva del sueño que recibieron codeína después de una amigdalectomía y/o adenoidectomía.

La agencia adicionalmente indico que estos niños contaban con antecedentes de problemas respiratorios y presentaban una alteración genética para convertir la codeína en morfina, por lo que es posible que hayan sido particularmente susceptibles a presentar dificultades respiratorias debido a los altos niveles de morfina producidos por la metabolización de la codeína. Dado a la dificultad para determinar quiénes podrían ser metabolizadores ultrarrápidos de codeína, esta contraindicación se aplica a todos los niños sometidos a una amigdalectomía y/o adenoidectomía.

Por otra parte, la FDA el 20 de febrero del 2013 actualizó al público sobre nuevas medidas que se tomaron frente al riesgo asociado al uso de codeína en ciertos niños

tras amigdalectomía y/o adenoidectomía, agregando en la sección de precauciones, contraindicaciones y advertencias, del etiquetado de los productos que contienen codeína, el riesgo en el control del dolor post-operatorio en niños.

Por su parte, el 28 de Junio de 2013, el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) revisó el balance beneficio-riesgo de los medicamentos que contienen codeína indicados para el tratamiento del dolor en la población pediátrica. Dicha revisión concluyó que los niños menores de 12 años de edad presentan un mayor riesgo de sufrir reacciones adversas tras la administración de codeína, las cuales pueden resultar graves en aquellos que son metabolizadores extensos o ultra-rápidos. El porcentaje de niños metabolizadores extensos o ultra-rápidos es variable dependiendo de su origen étnico y no existe ninguna prueba disponible en la práctica clínica que permita conocer el grado de actividad enzimática. Asimismo, el análisis de los datos puso de manifiesto que la eficacia de este medicamento para el tratamiento del dolor en población pediátrica es limitada y no es significativamente superior a la de otros analgésicos no opioides.

El PRAC emitió una serie de recomendaciones para minimizar el riesgo de casos graves de intoxicación por morfina:

- Los medicamentos que contienen codeína solo deben ser utilizados para el tratamiento del dolor agudo moderado en pacientes mayores de 12 años de edad cuando no se consideren adecuados otros analgésicos como el paracetamol o el ibuprofeno.
- La codeína se contraindica en pacientes menores de 18 años que vayan a ser intervenidos de amigdalectomía/adenoidectomía por síndrome de apnea obstructiva del sueño.
- La información de los productos que contienen codeína deben llevar una advertencia para el caso de los niños con problemas respiratorios, en los cuales está contraindicado su uso.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, recomienda llamar a Revisión de oficio a todos los productos con principio activo codeína, con el fin de incluir los siguientes textos:

En Contraindicaciones:

- El uso de codeína se contraindica en niños en los que pueda existir un compromiso de la respiración como es el caso de trastornos neuromusculares, patología respiratoria o cardíaca grave, infecciones pulmonares o de vías aéreas superiores, trauma múltiple o aquellos niños que hayan sido sometidos a procedimientos quirúrgicos extensos.
- La codeína se contraindica en pacientes menores de 18 años que vayan a ser intervenidos de amigdalectomía/adenoidectomía para el manejo del Síndrome de apnea obstructiva del sueño.
- Mujeres durante la lactancia.

En Precauciones y Advertencias:

- Solo deben ser utilizados para el tratamiento del dolor agudo moderado a severo en pacientes mayores de 12 años de edad, cuando no se consideren adecuados otros analgésicos como el paracetamol o el ibuprofeno.
- La codeína deberá utilizarse en niños mayores de 12 años a la menor dosis eficaz y durante el menor tiempo posible. La dosis podrá repartirse hasta en 4 tomas diarias, administradas a intervalos no inferiores a 6 horas. La duración total del tratamiento deberá limitarse a 3 días. Se deberá informar a los pacientes o sus cuidadores para que consulten a su médico si al cabo de los tres días no se ha alcanzado alivio sintomático del dolor, o si presentan señales de alarma.

3.6.6. LITIO

Radicado : 14069219

Fecha : 21/07/2014

Interesado : Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos - Grupo de Programas Especiales - Farmacovigilancia

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora el informe de seguridad relacionado con el principio activo litio.

Acta No. 16 de 2014

Página 351 de 377

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Lo anterior teniendo en cuenta que el 5 de febrero de 2014, la agencia canadiense (Health Canada) informó a los profesionales de la salud y a la población en general sobre la nueva información de seguridad y recomendaciones en el tratamiento con medicamentos que contienen litio en relación al riesgo de hipercalcemia que en ocasiones se asocia con hiperparatiroidismo.

El litio es utilizado para el tratamiento de la enfermedad maníaco-depresiva, tanto en los episodios maníacos agudos, como en la terapia a largo plazo para reducir su frecuencia y gravedad. Está demostrado que el litio afecta el metabolismo del calcio, lo cual se menciona en el etiquetado de los medicamentos que contienen litio. Sin embargo, la terapia con litio puede elevar los niveles de calcio en sangre; esta elevación en algunos casos podría estar acompañada de hiperparatiroidismo. Asimismo, mientras que en muchos casos, los niveles elevados de calcio en sangre y/o hormona paratiroidea resultan imperceptibles o leves, en los casos graves pueden amenazar la vida ocasionando coma y arritmias cardíacas potencialmente mortales.

La agencia solicitó a los laboratorios que incluyan nuevas advertencias en el etiquetado de los medicamentos que contienen litio. Estas advertencias incluyen:

- El tratamiento con litio puede causar hipercalcemia que puede o no ir acompañada de hiperparatiroidismo.
- Se recomienda controlar los niveles sanguíneos de calcio antes de iniciar un tratamiento con litio, luego de seis meses de iniciado el tratamiento y anualmente para un tratamiento a largo plazo. Si es necesario, considerar la medición del nivel de parathormona en sangre, para identificar o descartar hiperparatiroidismo.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, recomienda llamar a Revisión de oficio a todos los productos con principio activo litio, con el fin de incluir en el ítem de Advertencias y Precauciones los siguientes textos:

- El tratamiento con litio puede causar hipercalcemia que puede o no ir acompañada de hiperparatiroidismo.
- Se recomienda controlar los niveles sanguíneos de calcio antes de iniciar un tratamiento con litio, luego de seis meses de iniciado el tratamiento y anualmente para un tratamiento a largo plazo. Si es necesario, considerar la

medición del nivel de parathormona, para identificar o descartar hiperparatiroidismo.

3.6.7. METILFENIDATO

Radicado : 14067754

Fecha : 17/07/2014

Interesado : Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos - Grupo de Programas Especiales - Farmacovigilancia

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora el informe de seguridad relacionado con el principio activo litio.

Lo anterior teniendo en cuenta que el 17 de diciembre de 2013, la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA) advirtió que los productos con Metilfenidato, en casos poco comunes, causan erecciones prolongadas y a veces dolorosas (conocidas como priapismo). La FDA actualizó las etiquetas y las guías de los medicamentos para pacientes que contienen este principio activo a fin de incluir información sobre el riesgo de priapismo, aunque sea poco común. Los pacientes que toman Metilfenidato y tienen erecciones que duran más de cuatro horas deben recibir atención médica inmediata para evitar problemas a largo plazo en el pene. Si no se recibe tratamiento de inmediato, el priapismo puede causar una lesión permanente.

Los productos que contienen Metilfenidato están entre los medicamentos que se pueden utilizar para el tratamiento del trastorno de déficit de atención e hiperactividad (DAHA), trastorno común en la infancia que puede continuar hasta la edad adulta.

En la revisión realizada por la agencia norteamericana, se observó que la edad media de los pacientes que tomaban Metilfenidato y experimentaron priapismo fue de 12,5 años (desde 8 hasta 33 años). En pocos pacientes, el priapismo ocurrió tras un incremento en la dosis de Metilfenidato, pero también ha ocurrido bajo otras situaciones, como durante breves periodos de tiempo en que el medicamento se suspendió temporalmente, al producirse un intervalo más largo entre las dosis o después de dejar de tomar el medicamento permanentemente. Dos pacientes requirieron una intervención quirúrgica; uno requirió la colocación de una válvula de derivación, y el otro fue sometido a una aspiración de sangre con aguja de los cuerpos cavernosos.

Acta No. 16 de 2014

Página 353 de 377

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

El riesgo de priapismo puede hacer que algunos prescriptores contemplen la posibilidad de cambiar el tratamiento e iniciar atomoxetina, otro medicamento usado en el tratamiento de DAHA; sin embargo, el priapismo parece ser más común en pacientes que toman atomoxetina que en pacientes que toman productos con Metilfenidato. Por esta razón, los profesionales de la salud deben ser cuidadosos al momento de considerar un cambio de tratamiento.

La agencia concluyó que el priapismo asociado con el uso de productos que contienen Metilfenidato parece ser poco común. Sin embargo, dado los potenciales efectos graves, es importante que los pacientes, cuidadores y profesionales de la salud sean conscientes de la necesidad de buscar atención médica inmediata para evitar daños permanentes.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, recomienda llamar a Revisión de oficio a todos los productos con principio activo metilfenidato, con el fin de incluir en el ítem de Advertencias lo siguiente: “Metilfenidato puede producir priapismo (erecciones prolongadas y dolorosas), pacientes quienes desarrollen esta sintomatología, deben consultar inmediatamente al médico.”

3.10. DERECHOS DE PETICIÓN

3.10.1. INMUNOGLOBULINA HUMANA ANTI D POLVO PARA RECONSTITUIR A SOLUCIÓN INYECTABLE

Radicado : 14070190
Fecha : 23/07/2014

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, respuesta al Derecho de petición, solicitando los siguientes:

1. Confirmar que la misma indicación puede ser expresada como sigue, considerando que en esta forma se menciona en la guía EMA que se adjunta:
“Tratamiento de las personas Rh (D) negativas después de transfusiones incompatibles de Rh (D) positivo de sangre u otros productos que contienen los glóbulos rojos, por ejemplo concentrado de plaquetas.”
2. Confirmar si es posible solicitar la modificación de indicaciones en los registros

Acta No. 16 de 2014

Página 354 de 377

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

sanitarios con dicho principio activo, ante la Dirección de Medicamentos (grupo registros)

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora no encuentra inconveniente en que la indicación para el producto de la referencia se exprese como: “Tratamiento de las personas Rh (D) negativas después de transfusiones incompatibles de Rh (D) positivo de sangre u otros productos que contienen los glóbulos rojos, por ejemplo concentrado de plaquetas”. Sin embargo, la Sala recuerda que el único que puede solicitar la modificación del Registro Sanitario es el titular del mismo.

3.10.2. BETA ESTIMULANTES DE VIDA MEDIA LARGA (LABA)

Radicado : 14064963
Fecha : 2014/07/09
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta No. 14 de 2014, numeral 3.10.1., en el sentido de señalar que la decisión de incluir la expresión “*Riesgo de muerte con el uso de beta estimulantes de vida media larga (LABA)*” en todos los productos con principio activo LABA, independientemente si tiene aprobada o no la indicación en Asma, se basa en la consideración de que dicho riesgo depende del mecanismo de acción y no de la indicación, por lo que el mismo es un efecto de clase.

Adicionalmente, la Sala estará atenta para que sea incluido dicho riesgo en todos productos que contengan como principio activo un LABA.

3.10.3. UNIFICACIÓN DE INDICACIONES, CONTRAINDICACIONES, PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS DE LOS PRODUCTOS VERUM® TABLETAS

Radicado : 14072708
Fecha : 30/07/2014
Interesado : Grunenthal Colombiana S.A.

Acta No. 16 de 2014

Página 355 de 377

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora unificación de la información de indicaciones, contraindicaciones, precauciones y advertencias de los productos Verum® Tabletas cuyo principio activo es Betahistidina Diclorhidrato.

A continuación se especifican los cambios relacionados:

a. Indicaciones:

Producto	Indicación aprobada actualmente	Indicaciones propuestas
Verum® tabletas 8mg	Vértigo, síndrome de meniere y condiciones vertiginosas correlacionadas.	Vértigo, síndrome de meniere y condiciones vertiginosas correlacionadas.
Verum® tabletas 16mg	Vértigo, síndrome de meniere y condiciones vertiginosas correlacionadas.	
Verum® tabletas 24mg	Síndrome de meniere y tratamiento sintomático del vértigo vestibular	

b. Contraindicaciones/Precauciones/Advertencias:

Producto	Aprobadas actualmente	Propuestas
Verum® tabletas 8mg	Alergia conocida al medicamento, feocromocitoma, embarazo y lactancia, pacientes con antecedente de úlcera péptica, pacientes con úlcera péptica activa y en sujetos con asma bronquial.	<u>Contraindicaciones:</u> Hipersensibilidad conocida al medicamento o a cualquiera de sus componentes. Feocromocitoma. Pacientes con úlcera péptica activa. <u>Precauciones y advertencias:</u> Los pacientes con asma bronquial deben tratarse con precaución. También se aconseja precaución en pacientes con historia de úlcera péptica. No se recomienda su administración durante el embarazo, a menos que sea absolutamente indispensable y siempre bajo estricto control médico. La administración concomitante con antihistamínicos puede disminuir la efectividad de la betahistina. Debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedad hepática.
Verum® tabletas 16mg	Alergia conocida al medicamento, feocromocitoma, embarazo y lactancia, pacientes con antecedente de úlcera péptica, pacientes con úlcera péptica activa y en sujetos con asma bronquial.	
Verum® tabletas 24mg	Hipersensibilidad al medicamento, enfermedad ulcero péptica en fase activa. No se recomienda su asociación con antihistamínicos. Embarazo y Lactancia	

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda

Acta No. 16 de 2014

Página 356 de 377

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

unificar las Indicaciones, Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias para los productos Verum® en las presentaciones de 8 mg, 16 mg y 24 mg, quedando así:

Indicaciones: Vértigo, síndrome de meniere y condiciones vertiginosas correlacionadas

Contraindicaciones:
Hipersensibilidad conocida al medicamento o a cualquiera de sus componentes.
Feocromocitoma. Pacientes con úlcera péptica activa.

Precauciones y advertencias:
Los pacientes con asma bronquial deben tratarse con precaución. También se aconseja precaución en pacientes con historia de úlcera péptica. No se recomienda su administración durante el embarazo, a menos que sea absolutamente indispensable y siempre bajo estricto control médico. La administración concomitante con antihistamínicos puede disminuir la efectividad de la betahistina. Debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedad hepática.

3.10.4. BRENTUXIMAB VEDOTINA COMO VITAL NO DISPONIBLE

Radicado : 14073239 / 14075262
Fecha : 31/07/2014 y 06/08/2014
Interesado : Takeda S.A.S

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, respuesta al Derecho de petición, en el sentido de solicitar la inclusión del principio activo Brentuximab Vedotina en el Listado de Medicamentos Vitales no Disponibles.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el Registro Sanitario para el producto de la referencia se encuentra en trámite, la Sala

Acta No. 16 de 2014

Página 357 de 377

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, no encuentra mérito para incluirlo en el Listado de Medicamentos Vitales No Disponibles.

Sin embargo, en caso de que se presenten casos individuales en los que se requiera el producto, mientras se otorga el Registro Sanitario, la Sala sugiere se presenten como Urgencias Clínicas, con los respectivos soportes.

3.11. CONSULTAS

3.11.1. FEMDAY V

Radicado : 14057419
Fecha : 17/06/2014
Interesado : Takeda S.A.S

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora se pronuncie sobre las indicaciones, contraindicaciones, condición de venta, dosificación del producto, ya que en el acta 31 de 2013, numeral 3.8.1, se aprueba la nueva concentración, pero no se transcribe la información de seguridad, lo anterior, teniendo en cuenta que dentro del estudio del registro sanitario el grupo de medicamentos mediante auto No. 2014003080 requirió lo anterior

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, informa al interesado que la información farmacológica para la concentración de 1 g de policresuleno en 100 mL de solución, corresponde a:

Indicaciones: Auxiliar en flujo vaginal de etiología bacteriana y tricomoniasis. Policresuleno V puede emplearse como terapia única o bien en forma complementaria a otras presentaciones de Policresuleno, para el arrastre mecánico de todos los desechos tisulares cervicovaginales.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula.

Precauciones y Advertencias: Durante el período de tratamiento es necesario abstenerse de lavados con jabones irritantes así como la práctica de la relación sexual

Dosificación y Grupo Etario: No más de dos duchas por semana.

Condición de venta: Con fórmula médica.

3.11.2. ASPIRINA

Expediente : 20070078
Radicado : 14055832
Fecha : 12/06/2014
Interesado : Bayer S.A.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar acerca de la viabilidad del uso de la frase publicitaria “2 veces más rápido que la tableta tradicional de Aspirina®”, para ser utilizada en los empaques como en todo el material promocional dirigido a médicos y consumidores del producto, Bayer, Aspirina® ultra tableta recubierta, descrito al epígrafe.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y de acuerdo a la misma, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, considera que la proclama debe quedar así: “Se disuelve más rápido que la tableta tradicional de Aspirina®”

3.11.3. RADICADO 14055837

Fecha : 12/06/2014
Interesado : Bayer Consumer Care A.G.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptúe acerca la siguiente fórmula y la viabilidad de tener amparo de Registro Sanitario como producto medicamento o en su defecto informar la clasificación del producto.

Names of Ingredients	Unit and/or Percentage Formula	Function	Reference to Standards
Drug substances			
Ethanollic extract of fresh plants of bitter candytuft (1 : 1.5 - 2.5) extracting agent*); Ethanol 50 % (v/v)	15 ml	Drug substance	In-house
Ethanollic extract of angelica root (1 : 2.5 - 3.5) extracting agent*); Ethanol 30 % (v/v)	10 ml	Drug substance	In-house
Ethanollic extract of balm leaf (1 : 2.5 - 3.5) extracting agent*); Ethanol 30 % (v/v)	10 ml	Drug substance	In-house
Ethanollic extract of caraway fruit (1 : 2.5 - 3.5) extracting agent*); Ethanol 30 % (v/v)	10 ml	Drug substance	In-house
Ethanollic extract of celandine herb (1 : 2.5 - 3.5) extracting agent*); Ethanol 30 % (v/v)	10 ml	Drug substance	In-house
Ethanollic extract of liquorice root (1 : 2.5 - 3.5) extracting agent*); Ethanol 30 % (v/v)	10 ml	Drug substance	In-house
Ethanollic extract of matricaria flower (1 : 2 - 4) extracting agent*); Ethanol 30 % (v/v)	20 ml	Drug substance	In-house
Ethanollic extract of peppermint leaf (1 : 2.5 - 3.5) extracting agent*); Ethanol 30 % (v/v)	5 ml	Drug substance	In-house
Ethanollic extract of milk thistle fruit (1 : 2.5 - 3.5)** extracting agent*); Ethanol 30 % (v/v)	10 ml	Drug substance	In-house

*) The extracting agent is composed of ethanol 96 % (v/v) according to EP and purified water according to EP to obtain the appropriate concentration.

**) Milk thistle fruit is the term according to current EP monograph. The current term milk thistle fruit in the former term St. Mary's thistle fruit are used in the documentation. There is no difference between the two extracts.

Iberogast is a dark brown, clear to slightly cloudy oral liquid. The recommended single dose is 20 drops, equivalent to 1 mL Iberogast.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado el tipo de producto, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que la consulta se debe remitir a la Sala Especializada de Productos Fitoterapéuticos y Suplementos Dietarios.

3.11.4. BEZIRIN ROSA ® JABON INTIMO LINEA 1800

Acta No. 16 de 2014

Página 360 de 377

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Expediente : 20049585
Radicado : 2013046711
Fecha : 2013/05/02
Interesado : Grupo de Registro Sanitario de la Dirección de Medicamentos

Composición: Cada 100ml de jabón líquido contiene Bencidamina Clorhidrato (0,15 %9)
0,15 g

Forma farmacéutica: Solución tópica

Indicaciones: Coadyuvante en inflamaciones de localización en los genitales externos de la mujer.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento, consultar su uso al médico en menores de 12 años o mayores de 65 y diabéticas. Si los síntomas no mejoran o empeoran en 3 días se debe suspender su uso y consultar al médico. Precauciones y advertencias: puede generar irritación en la piel, en ese caso suspender su uso.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar sobre las frases utilizadas en el material de empaque teniendo en cuenta que las frases contravienen con las indicaciones aprobadas para dicho registro sanitario “previene la recurrencia de infecciones y protege la flora bacteriana” y “ofrece una sensación calmante”.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, acoge las recomendaciones del Grupo de Registros Sanitarios en cuanto a que considera que la frase “previene la recurrencia de infecciones y protege la flora bacteriana” no es conveniente, porque no se ajusta a la indicación aprobada.

3.11.5. NOXPIRIN® PLUS CAPSULAS

Expediente : 19945861
Radicado : 2013081773
Fecha : 2014/04/22
Interesado : Laboratorios Siegfried S.A.S

Composición:
Acetaminofén 10mg cápsula

Acta No. 16 de 2014

Página 361 de 377

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Cafeína Anhidra 10mg Cápsula
Cetirizina Diclorhidrato 5,94 mg equivalente a Cetirizina 10mg cápsula
Fenilefrina Clorhidrato 10mg cápsula

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Indicaciones: Indicado para el tratamiento sintomático del resfriado común.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento. Adminístrese con precaución en pacientes con asma, úlcera péptica o duodenal, enfermedad cardiovascular, hipertensión, hipertiroidismo. Adminístrese con precaución en pacientes con glaucoma o hipertrofia prostática. Embarazo o lactancia, consulte a su médico antes de tomar el producto.

El grupo técnico de medicamentos de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respecto a las Actas 49 del 2009 numeral 2.12.6 y Acta 54/2009, numeral 2.14.2., aclarar o ampliar los siguientes aspectos:

1. Las reacciones adversas se harán extensivas a aquellos medicamentos que tengan el principio activo acetaminofén, en la concentración de 500 mg y otras concentraciones, solo y asociado con otros principios activos, como en el caso de los antigripales?
2. Siendo el Acta 54/2009 posterior al Acta 49/2009 las reacciones adversas aplican solo al producto de la referencia o puede hacerse extensivo a todos los medicamentos que tengan el principio activo acetaminofén 500 mg.
3. Por favor indicar claramente cuáles son las contraindicaciones, advertencias y reacciones adversas que se deben solicitar a los medicamentos de las respuestas anteriores.

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

3.11.6. CALCIO + VITAMINA D TABLETAS

Expediente : 41661

Acta No. 16 de 2014

Página 362 de 377

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Radicado : 2013153684
Fecha : 2013/12/20
Interesado : Procaps S.A.

Composición: Carbonato de Calcio heavy (40% CA) (Equivalente a 500mg de calcio) 0,84mg tableta recubierta.
Vitamina D3 500,00 UI/g de polvo (Equivalente a 300 U.I. De vitamina D3) 0,84 mg tableta recubierta.

Forma farmacéutica: Tableta cubierta (Gragea)

Indicaciones: Deficiencias de calcio en el aumento de las necesidades orgánicas tales como crecimiento, embarazo y lactancia.

Contraindicaciones: Hipercalcemia, hipercalciauria. Adminístrese con precaución a pacientes con antecedentes de litiasis renal.

Muy respetuosamente se solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos conceptuar sobre:

1. Si es procedente continuar con la renovación del registro sanitario INVIMA 2004M-015143-R1 para el medicamento CALCIO 500 mg + VITAMINA D 300 UI tabletas recubiertas o si el producto debe ser reclasificado como Suplemento dietario toda vez que las especificaciones de contenido son las siguientes: Calcio: 90-125% y vitamina D3: 90-165% como colecalciferol o ergocalciferol. Especificaciones de contenido que están ubicadas en el Volumen IV de la USP 37 como suplementos dietéticos.
2. No se encontró la norma farmacológica para esta concentración de activos.
3. En caso de poder continuar con la renovación como medicamento, solicitamos nos ratifiquen indicaciones, contraindicaciones y advertencias, posología y condición de venta.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, considera que el producto de la referencia debe mantenerse como medicamento, en la Norma farmacológica: 8.2.6.0.N20, con la siguiente información:

Indicaciones: Prevención y tratamiento de carencias causadas por el déficit de calcio y vitamina D3.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes hipercalcemia,

Acta No. 16 de 2014

Página 363 de 377

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

hipercalciuria. Adminístrese con precaución en pacientes con litiasis o insuficiencia renal. Evítese la administración con digitálicos.

Dosificación: 1 a 2 tabletas diarias. Antes de la comida, preferiblemente en la noche

Condición de venta: Sin fórmula médica

3.11.7. BRONCOCHEM F JARABE ADULTOS

Expediente : 204457

Radicado : 2013149881

Fecha : 2013/12/17

Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

Composición: Cada 100 mL de jarabe contiene: Dextrometorfano Bromhidrato 400mg. Clenbuterol Clorhidrato 0.2mg. Cetirizina Diclorhidrato 36 mg.

Forma farmacéutica: Solución oral

Indicaciones: Antitusivo, Antialérgico y Broncodilatador.

Contraindicaciones: No utilizar en estados asmáticos agudos. Hipersensibilidad al medicamento, embarazo, lactancia, insuficiencia renal, tirototoxicosis, estenosis subvalvular aórtica, angina de pecho, infarto cardíaco reciente, taquicardia, úlcera péptica. Adminístrese con precaución con inhibidores de la MAO. Precaución con el uso concomitante con diuréticos y corticosteroides por el riesgo de hipocalcemia. pueden presentarse temblores, inquietud, extrasístole y aceleración del pulso. No usar con beta bloqueadores conjuntamente. se recomienda no usar concomitantemente con alcohol o sedantes.

Norma 16.6.0.0.N10 de 2006

El grupo de registros sanitarios de medicamentos de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Comisión Revisora aclarar las contraindicaciones y advertencias del producto de la referencia, en cuanto si se recomienda adicionar las precauciones del producto Bisol tussin® jarabe y del Mucosolvan compositum jarabe adultos para el Clenbuterol Clorhidrato en este producto la concentración por cada 5

Acta No. 16 de 2014

Página 364 de 377

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

mL es la misma que el producto de la referencia, atendiendo toda la información recomienda en acta 47 de 2013 numerales 3.3.15 y 3.3.8. La consulta se realiza por las contraindicaciones y advertencias que aparecen en los artes, en los cuales aparece la composición: cada 5 mL contiene: Dextrometorfano Bromhidrato 20 mg. Clenbuterol Clorhidrato 0.01 mg. Cetirizina Diclorhidrato 1.8 mg.

Además aclarar si las indicaciones serían las mismas o Antitusivo, Antihistaminico y Broncodilatador.

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

3.12 ACLARACIONES Y CORRECCIONES

**3.12.1. ADEMPAS® 0.5 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
ADEMPAS® 1.0 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
ADEMPAS® 1.5 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
ADEMPAS® 2.0 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
ADEMPAS® 2.5 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Expediente : 20061396
Radicado : 14051768
Fecha : 30/05/2014
Interesado : Bayer S.A.

Composición:

Cada comprimido recubierto contiene 0.5 mg de riociguat.
Cada comprimido recubierto contiene 1.0 mg de riociguat
Cada comprimido recubierto contiene 1.5 mg de riociguat
Cada comprimido recubierto contiene 2.0 mg de riociguat
Cada comprimido recubierto contiene 2.5 mg de riociguat.

Forma farmacéutica: Comprimidos Recubiertos.

Indicaciones: Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC, grupo 4 de la OMS): Adempas está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con

- HPTEC inoperable,
- HPTEC persistente o recurrente tras el tratamiento quirúrgico para mejorar la capacidad de ejercicio.

Hipertensión arterial pulmonar (HAP, grupo 1 de la OMS):

Adempas está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con HAP para mejorar la capacidad de ejercicio.

La eficacia se demostró en pacientes tratados con riociguat como monoterapia o en combinación con antagonistas de los receptores de la endotelina o prostanoides.

Los estudios que demostraron la eficacia incluían de forma predominante a pacientes con clases funcionales II-III de la OMS y etiologías de HAP idiopática o hereditaria, o HAP relacionada con enfermedad del tejido conectivo.

Contraindicaciones: Adempas® está contraindicado durante el embarazo.

La administración conjunta de Adempas con nitratos o con donadores de óxido nítrico (tal como nitrito de amilo) de cualquier forma está contraindicada.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al concepto emitido en el acta 05 de 2014, numeral 3.12.27, en el sentido de ajustar el inserto y la información para prescribir a lo aprobado en el acta mencionada.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presento respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 05 de 2014, numeral 3.12.27., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, recomienda aprobar la información para prescribir basada en la hoja de datos principales de la compañía – CCDS versión 01 del 15 de enero de 2013 y el inserto basado en la hoja de datos principales de la compañía – CCDS versión 01 del 15 de enero de 2013, para los productos de la referencia.

3.12.2. BON FIEST LUA POLVO EFERVESCENTE

Radicado : 14051769

Acta No. 16 de 2014

Página 366 de 377

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Fecha : 30/05/2014
Interesado : Bayer Health Care LLC

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido en el acta 40 de 2013, numeral 3.11.16, ya que en dicho concepto aparece la frase “que los productos que contengan Ácido acetil salicílico y Bicarbonato de sodio en su composición deben hacer alusión solo al efecto analgésico...”, en el sentido de sugerir que para mayor claridad de parte de todos los actores la redacción pueda ser de la siguiente forma: “... que los productos que contengan Ácido acetil salicílico y bicarbonato de sodio, como únicos principios en su composición, deben hacer alusión únicamente o solo al efecto analgésico...”

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, aclara el que el producto Alka Seltzer®, si bien tiene cierto efecto antiácido por su composición, no ejerce un efecto directo en la etiología de la enfermedad acido péptica; por lo tanto, las indicaciones quedarían así: “Analgésico, antiácido y coadyuvante en el tratamiento de trastornos dispépticos generados por exceso de bebidas no alcohólicas y comidas.”

3.12.3. PULMICORT 0,5 mg/ml

Expediente : 1980184
Radicado : 14050995
Fecha : 28/05/2014
Interesado : Astrazeneca Uk Limited

Composición: Cada ampolla de 2 mL contiene budesonida micronizada 1 mg

Forma farmacéutica: Suspensión para nebulización

Indicaciones: Tratamiento del asma bronquial. Tratamiento de la laringotraqueobronquitis aguda (CRUP) en bebés y niños.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento, primer trimestre del embarazo, tuberculosis pulmonar activa o quiescente. Status asmaticus. Adminístrese con precaución a pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave e hipertensión arterial.

Acta No. 16 de 2014

Página 367 de 377

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamento y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido en el acta 41 de 2013, numeral 3.14.41, en el sentido de corregir:

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presentó respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 21 de 2013, numeral 3.14.17, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la información para prescribir versión 1-2012 fecha de preparación de la versión diciembre de 2012 e instrucciones de uso versión RITA.000-169-028.5.0. Octubre de 2011, para el producto de la referencia.

Siendo lo correcto:

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presentó respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 21 de 2013, numeral 3.14.17, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la información para prescribir versión 1-2013 fecha de preparación de la versión Junio de 2013 e instrucciones de uso versión RITA.000-169-028.5.0. Octubre de 2011, para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido mediante Acta No. 41 de 2014, numeral 3.14.41., en el sentido de corregir la versión de la información para prescribir, siendo lo correcto información para prescribir versión 1-2013 fecha de preparación de la versión Junio de 2013, y no como aparece en el Acta mencionada.

3.12.4. CALCIBON NATAL FORTE TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20037896
Radicado : 14050124
Fecha : 26/05/2014
Interesado : Farma de Colombia S.A.

Composición: Cada tableta recubierta contiene:

- Citrato de calcio tetrahidratado polvo 950,0 mg (equivalente a 200 mg de calcio)
- Vitamina D3 seca tipo 100 SD/S 4,0 mg equivalente a vitamina D3 400 U.I.
- Ácido fólico 0,40 mg

Acta No. 16 de 2014

Página 368 de 377

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

- Fumarato ferroso polvo fino 54,762 mg equivalente a hierro 18 mg

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: Prevención y tratamiento de carencias causadas por el déficit de calcio, vitamina D3, hierro y ácido fólico durante el embarazo, debido a necesidades incrementadas o a un aporte reducido.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula. No administrar a personas con hipervitaminosis D, hipercalcemia, cálculos renales, insuficiencia hepática o renal.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido en el acta 18 de 2012, numeral 3.1.2.2, ya que por un error involuntario se solicitó en la la aprobación de la composición:

- Citrato de calcio tetrahidratado polvo 950,0 mg (equivalente a 200 mg de calcio)
- Vitamina D3 seca tipo 100 SD/S 4,0 mg equivalente a vitamina D3 400 U.I.
- Ácido fólico 0,40 mg
- Fumarato ferroso polvo fino 55,148 mg equivalente a hierro 18 mg

Siendo lo correcto:

- Citrato de calcio tetrahidratado polvo 950,0 mg (equivalente a 200 mg de calcio)
- Vitamina D3 seca tipo 100 SD/S 4,0 mg equivalente a vitamina D3 400 U.I.
- Ácido fólico 0,40 mg
- Fumarato ferroso polvo fino 54,762 mg equivalente a hierro 18 mg

Esto con el fin de dar continuidad al trámite de solicitud de registro sanitario nuevo del producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido mediante Acta No. 18 de 2012, numeral 3.1.2.2., en el sentido de corregir la composición del producto, siendo lo correcto: Cada tableta contiene:

- Citrato de calcio tetrahidratado polvo 950,0 mg (equivalente a 200 mg de calcio)

Acta No. 16 de 2014

Página 369 de 377

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

- Vitamina D3 seca tipo 100 SD/S 4,0 mg equivalente a vitamina D3 400 U.I.
- Ácido fólico 0,40 mg
- Fumarato ferroso polvo fino 54,762 mg equivalente a hierro 18 mg

3.12.5. IBUPROFENO, FENILEFRINA CLORHIDRATO, CAFÉÍNA ANHIDRA, DESLORATADINA

Expediente : 20066051
Radicado : 14050037
Fecha : 26/05/2014
Interesado : Novamed S.A.
Fabricante : C.I. Farmacapsulas S.A

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido en el Acta No. 47 de 2013, numeral 3.1.5.2, ya que no hubo pronunciamiento frente a las proclamas publicitarias previamente solicitadas en la información farmacológica así:

- Alivio de congestión y flujo nasal
- Alivio del malestar general y fiebre
- Alivio de ojos llorosos y estornudo
- Con cafeína, como potencializador para el alivio de dolores severos.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, recomienda aprobar las siguientes proclamas para el producto de la referencia, así:

- Alivio de congestión y flujo nasal
- Alivio del malestar general y fiebre
- Alivio de ojos llorosos y estornudo
- Con cafeína, como coadyuvante para el alivio del dolor.

3.12.6. ONCOEMET® SOLUCIÓN INYECTION 2mg/mL

Expediente : 19946615
Radicado : 2013026791
Fecha : 2014/06/26
Interesado : Biotoscana Farma S.A.
Acta No. 16 de 2014

Página 370 de 377

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Composición: Ondansetron clorhidrato dihidrato equivalente a ondansetron 2mg mL.

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Antiemético, útil en el tratamiento de náuseas y vómito inducido por quimioterapia y radioterapia anticancerosa

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes, embarazo y lactancia.

Con respecto al radicado 2013026791 y los conceptos emitidos en las Actas que se relacionan en la sección de antecedentes de esta consulta, el grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar cual es el radicado al que corresponde el inserto que recomienda aprobar en el Acta 4 de 2014 numeral 3.13.4 y cuál es su concepto con respecto a la información para prescribir allegada por el interesado ya que no se pronunció al respecto.

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

3.12.7. BETAZOL® ESPUMA

Expediente : 20054786
Radicado : 2014047840
Fecha : 2014/04/24
Interesado : Scandinavia Pharma LTDA.

Composición: Cada 100 g de espuma contiene clobetasol propionato 0.05 g

Forma farmacéutica: Aerosoles

Indicaciones: Corticosteroide tópico muy potente indicado para adultos, ancianos y niños mayores de 1 año para el alivio de las manifestaciones inflamatorias y pruriginosas de las dermatosis sensibles a los corticosteroides. Entre estas, se incluyen las siguientes: Psoriasis (excluida la psoriasis en placa diseminada), dermatosis

recalcitrante, liquen plano, lupus eritematoso discoide, otras afecciones de la piel que no responden satisfactoriamente a corticosteroides menos activos.

Contraindicaciones: Las siguientes afecciones no se deben tratar con Clobetasol Propionato:

- Infecciones cutáneas no tratadas
- Rosácea
- Acné vulgar;
- Prurito sin inflamación
- Prurito perianal y genital;
- Dermatitis perioral

Clobetasol Propionato está contraindicado para dermatosis, incluyendo dermatitis, en niños menores de 1 año de edad.

Se solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido para el Ingrediente Farmacéutico Activo Clobetasol propionato del Acta No. 68 del 2012 numeral 3.3.39 en el sentido de indicar textualmente, en las Nuevas Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias aprobadas, cuales son las Reacciones Adversas referidas en diferentes partes del texto, con el fin de incluirlas en el Registro Sanitario a solicitud del interesado.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, aclara el concepto emitido en el Acta No. 68 de 2012, numeral 3.3.39., en el sentido de especificar que las Precauciones y Advertencias aprobadas para el producto de la referencia son:

Advertencias y Precauciones:

Dermovate debe usarse con precaución en pacientes con historia de hipersensibilidad local a los corticosteroides o a cualquiera de los excipientes de la preparación. Las reacciones de hipersensibilidad local pueden parecerse a los síntomas de la afección que está en tratamiento.

En algunos individuos, se puede generar hipercortisolismo (síndrome de Cushing) e inhibición reversible del eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal (HHS), que lleve a insuficiencia de glucocorticoides, como resultado de la absorción sistémica incrementada de los corticosteroides tópicos. Si se observa

alguna de dichas manifestaciones, retire gradualmente el fármaco reduciendo la frecuencia de su aplicación o sustituyéndolo con otro corticosteroide menos potente. La interrupción repentina del tratamiento puede provocar insuficiencia de glucocorticoides.

Los factores de riesgo de efectos sistémicos incrementados son:

- Potencia y formulación del corticosteroide tópico
- Duración de la exposición
- Aplicación en un área de superficie extensa
- Uso en áreas ocluidas de la piel, p. ej., en áreas intertriginosas o bajo apósitos oclusivos (en los infantes el pañal podría actuar como apósito oclusivo)
- Aumento de la hidratación del estrato córneo; uso en áreas de la piel delgada, como la cara
- Uso en piel denudada u otras afecciones en las que haya deterioro de la función de barrera de la piel
- En comparación con los adultos, los niños e infantes podrían absorber cantidades proporcionalmente más grandes de corticosteroides tópicos y, por lo tanto, ser más susceptibles a efectos adversos sistémicos. Esto se debe a que los niños tienen inmadurez de la función de barrera de la piel y proporción de área de superficie sobre peso corporal mayor que los adultos.

- Niños:

En los infantes y niños menores de 12 años de edad, el tratamiento continuo con corticosteroides tópicos a largo plazo se debe evitar siempre que sea posible, ya que puede ocurrir supresión suprarrenal.

La terapia con corticosteroides puede interferir con el crecimiento y el desarrollo en los niños

Los niños son más susceptibles de desarrollar cambios atróficos con el uso de corticosteroides tópicos. Si es necesario el uso de Dermovate en niños, se recomienda que el tratamiento se limite a solo a unos pocos días y revisar semanalmente.

- Riesgo de infección con la oclusión:

Las infecciones bacterianas se facilitan con las condiciones de calor y humedad en los pliegues de piel o debidas a apósitos oclusivos. Cuando se utilicen apósitos oclusivos, se debe limpiar la piel antes de aplicar un nuevo apósito.

- **Uso en la psoriasis:**

Los corticosteroides tópicos se deben usar con precaución en pacientes con psoriasis, ya que en algunos casos se ha informado de recaídas por reaparición, desarrollo de tolerancia, riesgo de psoriasis pustular generalizada y desarrollo de toxicidad local o sistémica debido a que la función de la piel como barrera está deteriorada. Si se utilizan en pacientes con psoriasis, es importante supervisar cuidadosamente al paciente.

- **Infección concomitante:**

Se debe usar un tratamiento antimicrobiano apropiado siempre que se traten lesiones inflamatorias que se hayan infectado. Si la infección se disemina, es necesario interrumpir el tratamiento con el corticosteroide tópico y administrar el tratamiento antimicrobiano apropiado.

- **Úlceras crónicas de las piernas:**

Los corticosteroides tópicos se usan a veces para tratar la dermatitis alrededor de úlceras crónicas de las piernas. Sin embargo, tal uso podría asociarse con un aumento en la aparición de reacciones de hipersensibilidad local y mayor riesgo de infección local.

- **Aplicación en la cara:**

La aplicación en la cara es desaconsejable, ya que esta área es más susceptible a cambios atróficos. Si se usa en la cara, el tratamiento se debería limitar solo a unos pocos días.

- **Aplicación en los párpados:**

Si se aplica en los párpados, es necesario tener la precaución de evitar que la preparación entre en los ojos, ya que la exposición repetida podría generar cataratas y glaucoma.

3.12.9. LINEA EUTIROX

Radicado : 14050512
Fecha : 27/05/2014
Interesado : Merck S.A.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido en el Acta No. 05 de 2014, numeral 3.11.1., sobre el listado de moléculas con registro sanitario, para exigencia de estudios de Bioequivalencia, teniendo en cuenta que en el concepto se enuncia solo uno de los fabricantes autorizados para las diferentes concentraciones del producto y actualmente se cuenta con dos fuentes de fabricación que se demostraron como equivalentes:

Merck KGaA con domicilio en Alemania,
Merck S.A. de C.V. con domicilio en Mexico.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, considera que para los productos que contienen levotiroxina se acepta Eutirox como producto comparador de referencia en estudios de Bioequivalencia, fabricados por Merck, tanto en la planta de México como en la planta de Alemania.

3.12.10. EVELY®

Expediente : 20072423
Radicado : 14077200/2014007309
Fecha : 11/08/2014
Interesado : laFranco S.A.

El interesado solicita a la Sala corregir en el Acta 07 de 2014 numeral 3.1.6.1, los ítems interesado y fabricante, en donde debe figurar LaFranco S.A.S. en lugar de Synthesis S.A.S., tal como se había mencionado en el radicado No. 2014007309 del 27/01/2014.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta No. 07 de 2014, numeral 3.1.6.1., en el sentido de corregir el nombre del interesado y fabricante, siendo lo correcto LaFranco S.A.S. y no como aparece el Acta mencionada.

Acta No. 16 de 2014

Página 375 de 377

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

**3.12.11. RYTMONORM® 150 mg.
RYTMONORM® 300 mg.**

Expediente : 45820
Radicado : 14077078/2013133902
Fecha : 11/08/2014
Interesado : Abbott Laboratories de Colombia S.A.

El interesado solicita a la Sala corregir el Acta No. 02 de 2014 numeral 3.4.15, en el sentido de que se incluya el expediente No. 45821 correspondiente al producto Rytmonorm® 300mg., teniendo en cuenta que la modificación se solicitó para los dos productos.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora complementa el concepto emitido en el Acta No. 02 de 2014, numeral 3.4.15., en el sentido de aclarar que la modificación ampara adicionalmente al producto Rytmonorm® 300mg, con expediente 45821.

Siendo las 16:00 del día 06 de agosto de 2014, se da por terminada la sesión ordinaria – presencial y se firma por los que en ella intervinieron:

JORGE OLARTE CARO
Miembro SEMPB Comisión Revisora

OLGA CLEMENCIA BURITICÁ A.
Miembro SEMPB Comisión Revisora

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
Miembro SEMPB Comisión Revisora

MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO
Miembro SEMPB Comisión Revisora

Acta No. 16 de 2014

Página 376 de 377

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

**LUCÍA DEL ROSARIO ARTEAGA DE
GARCÍA PABÓN**
Miembro SEMPB Comisión Revisora

MARIO FRANCISCO GUERRERO
Miembro SEMPB Comisión Revisora

FABIO ANCIZAR ARISTIZABAL GUTIERREZ
Miembro SEMPB Comisión Revisora

MAYRA ALEJANDRA GÓMEZ LEAL
Secretaria Ejecutiva SEMPB Comisión Revisora

Revisó: ALVARO MUÑOZ ESCOBAR,
Secretario Técnico de la Sala Especializada de Medicamentos
y Productos Biológicos de la Comisión Revisora

Acta No. 16 de 2014

Página 377 de 377

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014