



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS

ACTA No. 42

SESIÓN ORDINARIA – PRESENCIAL

17, 18 Y 19 DE SEPTIEMBRE DE 2013

ORDEN DEL DÍA

- 1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM**
- 2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR**
- 3. TEMAS A TRATAR**
 - 3.1.1. MEDICAMENTO NUEVO**
 - 3.1.2. PRODUCTO NUEVO**
 - 3.1.3. PRODUCTOS BIOLÓGICOS**
 - 3.1.4. NUEVA ASOCIACIÓN**
 - 3.1.5. NUEVA FORMA FARMACÉUTICA**
 - 3.1.6. NUEVA CONCENTRACIÓN**
 - 3.1.7. INCLUSIÓN EN NORMAS FARMACOLÓGICAS**
 - 3.1.8. MODIFICACIÓN DE FORMULACIÓN**
 - 3.1.9. MODIFICACIÓN DE LA POSOLOGÍA**
 - 3.2. ESTUDIOS FARMACOCINÉTICOS**
 - 3.3. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES**
 - 3.4. MODIFICACIÓN DE CONTRAINDICACIONES**

DESARROLLO ORDEN DEL DÍA

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM

Siendo el 17 de septiembre a las 9:30 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
Claudia Yaneth Niño Cordero
Coordinadora del Grupo de apoyo de las
Salas Especializadas de la Comisión Revisora

2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR

No aplica

3. TEMAS A TRATAR

3.1.1. MEDICAMENTO NUEVO.

3.1.1.1. ARAKOR® 60mg ARAKOR® 120 mg

Expediente : 20063491
Radicado : 2013068495
Fecha : 24/06/2013
Interesado : Stendhal Colombia S.A.S.
Fabricante : Boryung Pharmaceutical Co Ltd.

Composición:

Cada tableta de 60 mg contiene:
Fimasartan Potásico Trihidrato equivalente a 60 mg de Fimasartan

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Cada tableta de 120 mg contiene:

Fimasartan Potásico Trihidrato equivalente a 120 mg de Fimasartan

Forma farmacéutica: Tabletas recubiertas

Indicaciones: Arakor® es un bloqueador del receptor de angiotensina II (ARB) indicado para el tratamiento de la hipertensión arterial sistémica.

Contraindicaciones:

- Sujetos que tienen hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de este producto.
- Mujeres embarazadas o lactantes.
- Pacientes en hemodiálisis (no existe experiencia en esta población de pacientes).
- Insuficiencia renal (no existe experiencia en esta población de pacientes).
- Insuficiencia hepática (no existe experiencia en esta población de pacientes).
- Obstrucción hepatobiliar.
- Pacientes con trastornos genéticos tales como intolerancia a la galactosa, deficiencia de galactosa de Lapp, o mal absorción de glucosa-galactosa (Arakor® contiene lactosa).

Precauciones:

- Hiperpotasemia
- Hipertensión renovascular
- Inhibición doble del sistema de renina-angiotensina
- Hipotensión sintomática transitoria
- Hipotensión durante la anestesia y procedimientos quirúrgicos
- Reducción excesiva de la presión sanguínea
- Efectos sobre conducción de vehículos y la operación de máquinas
- Estenosis de la válvula

Advertencias:

- Toxicidad fetal
- Insuficiencia renal
- Hipotensión y desequilibrio de líquidos y electrolitos

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Dosificación y Grupo Etario: La dosis de inicio recomendada de Arakor® es de 60 mg una vez al día, con o sin alimentos. Si la presión sanguínea no es adecuadamente controlada con 60 mg, la dosis de Arakor® puede ser incrementada a 120 mg una vez al día. Siempre que sea posible, se recomienda que Arakor® sea ingerida a la misma hora del día (por ejemplo, en las mañanas).

Vía de Administración: Oral.

Interacciones:

Suplementos de potasio y diuréticos ahorradores de potasio:

El potasio sérico puede ser incrementado por Arakor® y otros fármacos que ejercen efectos sobre el sistema de renina-angiotensina, cuando es co-administrado con diuréticos ahorradores de potasio (tales como espironolactona), suplementos de potasio, sales alternativas que contienen potasio y fármacos que aumentan el potasio sérico (tales como la heparina).

Litio:

Se han reportado incrementos reversibles en los niveles de litio sérico, cuando es utilizado con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, mientras que dichas reacciones han sido reportadas muy raramente con los antagonistas de los receptores de angiotensina II cuando fueron co-administrados con litio. No obstante que la co-administración de litio con Arakor® no está generalmente recomendada, en caso de ser necesario deberán monitorearse estrechamente los niveles de litio.

Agentes antiinflamatorios no esteroideos (AINEs):

Cuando algún AINE (tales como aspirina, inhibidores de la COX-2) son co-administrados, puede reducirse el efecto reductor de la presión sanguínea de los antagonistas de los receptores de angiotensina II. Se ha reportado el deterioro de la insuficiencia renal (llevando a la insuficiencia renal aguda, aunque es reversible), cuando un antagonista de los receptores de angiotensina II es co-administrado con un inhibidor de la COX en algunos sujetos con insuficiencia renal (por ejemplo los pacientes deshidratados y los pacientes adultos mayores con insuficiencia renal). Por lo tanto se requiere precaución cuando se co-administran los AINEs con Arakor®, especialmente en sujetos adultos mayores. Se requiere la hidratación adecuada en estos casos y la función renal debe ser vigilada estrechamente.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Hidroclorotiazida:

No se encontró una interacción farmacocinética importante entre Arakor® e hidroclorotiazida, cuando fueron administrados concomitantemente.

Amlodipina:

No se encontró una interacción farmacocinética importante entre Arakor® y la amlodipina cuando fueron administrados concomitantemente.

Ketoconazol:

La exposición sistémica de Arakor®, medida por medio del área por debajo de la curva de concentración versus tiempo (AUC), fue incrementada en aproximadamente dos veces cuando fue co-administrada con ketoconazol. Se requiere precaución cuando se co-administre Arakor® con ketoconazol.

Rifampicina u otros inhibidores del transportador OATP1B1:

Arakor® es un sustrato para OAT1 y OATP1B1. Cuando se co-administró Arakor® con rifampicina (inhibidor del OATP1B1), el AUC de Arakor® se incrementó en aproximadamente 4.6 veces. Por lo tanto no está recomendada la co-administración de ARAKOR® con rifampicina. Cuando es co-administrada con otros inhibidores del transportador OATP1B1 (tales como ciclosporina), la exposición sistémica de Arakor® puede incrementarse, por lo que se requiere precaución.

Warfarina:

La farmacocinética y farmacodinamia de la warfarina no fueron afectadas de manera significativa cuando se administró concomitantemente Arakor®.

Atorvastatina:

El AUC de atorvastatina y de su metabolito activo no fueron afectados por la co-administración de Arakor®. Las concentraciones plasmáticas máximas (C_{MAX}) de atorvastatina y su metabolito activo fueron incrementadas en 1.9 y 2.5 veces, respectivamente.

Digoxina:

La farmacocinética y la depuración de creatinina de la digoxina no fue afectada por la co-administración de Arakor®. La C_{MAX} de la digoxina se incrementó en 30%. Puede ser necesario el monitoreo estrecho del nivel de digoxina cuando es co-administrada con Arakor®.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Otras interacciones medicamentosas:

Arakor® no inhibe ni induce a las enzimas del CYP450.

Efectos Adversos:

La Tabla resume las reacciones adversas (aquellos eventos adversos considerados como definitivamente relacionados, probablemente relacionados o posiblemente relacionados a Arakor®), que fueron reportados en los estudios clínicos de Arakor®

Sistema de Clasificación de Órganos	Frecuencia ²⁾	Síntomas
Sistema nervioso central	Frecuentes	Cefalea, mareos
	No frecuentes	Síncope, sedación, migraña
Trastornos gastrointestinales	No frecuentes	Dispepsia, vómito, náusea, dolor en abdomen superior
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración	No frecuentes	Astenia, sensación de cuerpo extraño
Alteraciones del laboratorio clínico	No frecuentes	Aumento de ALT ³⁾ , aumento de AST ⁴⁾ , trombocitopenia, aumento de CPK en sangre ⁵⁾
Trastornos respiratorios, mediastinales y torácicos	No frecuentes	Tos
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	No frecuentes	Calambres musculares, rigidez musculoesquelética
Piel y tejido subcutáneo	No frecuentes	Prurito, urticaria localizada
Trastornos vasculares	No frecuentes	Bochornos
Trastornos del sistema reproductivo y glándulas mamarias	No frecuentes	Disfunción eréctil
1) Eventos adversos cuya relación a ARAKOR® era segura, probable o posible 2) Muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); no frecuentes ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$); raros ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$); muy raros ($< 1/10,000$); se desconoce (no fue posible estimar con la información disponible) 3) ALT: alanina aminotransferasa; 4) AST: aspartato aminotransferasa; 5) CPK: creatina fosfoquinasa		

Condición de Venta: Bajo fórmula médica

Código ATC: A10XC09C-A

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:

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

- Evaluación farmacológica para el principio activo Famasartán correspondiente al producto de la referencia.
- Declarar el principio activo Famasartán nueva entidad química.
- Solicitud de protección de datos según decreto 2085 de 2002 al principio activo Famasartán.
- Información para prescribir e inserto versión 01-Junio de 2013

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 realizados a más largo plazo que permitan evaluar la efectividad y seguridad del producto frente a otros similares, incluyendo el impacto en desenlaces cardiovasculares y cerebrovasculares

3.1.1.2. ILARIS

Expediente : 20059178
Radicado : 13055907/2013018409/2013085645
Fecha : 10/07/2013
Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición: Cada vial contiene 150 mg de canakinumab.

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para inyección

Indicaciones: Artritis idiopática juvenil de inicio sistémico (AIJIS)

Ilaris está indicado para el tratamiento de la artritis idiopática juvenil de inicio sistémico (AIJIS) en pacientes mayores de 2 años de edad.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad confirmada al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y Advertencias:

Infecciones

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Ilaris se asocia a una mayor incidencia de infecciones graves. Los médicos deben ser precavidos cuando administren Ilaris a pacientes con infecciones, antecedentes de infecciones recidivantes o enfermedades subyacentes que puedan predisponerlos a sufrir infecciones.

Tratamiento de la AIJIS

- No se debe iniciar ni continuar el tratamiento con Ilaris en pacientes con infecciones activas que necesiten intervención médica.

Se han notificado casos aislados de infecciones inusuales u oportunistas durante el tratamiento con Ilaris; no obstante, se desconoce la posible relación causal de Ilaris con tales acontecimientos.

No se recomienda la administración de Ilaris junto con inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF) porque ello puede aumentar el riesgo de infecciones graves.

Se desconoce si el uso de inhibidores de la IL1, entre los que se encuentra Ilaris, aumenta el riesgo de reactivación de la tuberculosis o de infecciones oportunistas. Antes de iniciar el tratamiento es indispensable examinar a todos los pacientes para determinar si padecen una infección tuberculosa, ya sea activa o latente. En particular en los pacientes adultos, esta evaluación incluirá una anamnesis detallada. También deberán realizarse en todos los pacientes las pruebas de cribado que correspondan, como la prueba cutánea de la tuberculina (PPD), la prueba de producción de Interferón γ (IGRA) o una radiografía de tórax (puede que rijan recomendaciones locales). Se debe observar estrechamente a los pacientes durante el tratamiento con Ilaris y después de él para detectar posibles signos y síntomas de tuberculosis. A todos los pacientes se les indicará que acudan al médico si aparecen signos o síntomas indicativos de tuberculosis (como tos persistente, pérdida de peso o febrícula) durante el tratamiento con Ilaris. Si la prueba cutánea de la tuberculina (PPD) pasa de negativa a positiva (conversión), sobre todo en el caso de pacientes de alto riesgo, debe pensarse en utilizar otros medios de cribado de la infección tuberculosa.

- Tumores malignos:

Se han comunicado tumores malignos en pacientes tratados con Ilaris. No se sabe cuál es el riesgo de aparición de tumores malignos que se asocia a un tratamiento contra la interleucina-1 (IL1).

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

- Reacciones de hipersensibilidad:

Se han comunicado reacciones de hipersensibilidad durante el tratamiento con Ilaris. La mayoría de tales reacciones fueron leves. Aunque durante el desarrollo clínico de Ilaris en más de 2300 pacientes no se notificaron reacciones anafilactoides o anafilácticas, no se puede descartar el riesgo de que se produzcan reacciones graves de hipersensibilidad, que no son infrecuentes tras la inyección de proteínas.

- Vacunas:

Las vacunas elaboradas con microbios vivos (vacunas atenuadas) no deben administrarse simultáneamente con Ilaris.

- Neutrocitopenia:

Se ha observado neutrocitopenia con fármacos inhibidores de la IL1, entre los que se encuentra Ilaris. No debe iniciarse un tratamiento con Ilaris en pacientes que presenten neutrocitopenia. Se recomienda determinar la cifra de neutrófilos antes de comenzar el tratamiento.

- Síndrome de activación macrofágica (pacientes con AIJIS):

El síndrome de activación macrofágica (SAM) es un trastorno conocido y potencialmente mortal, que puede manifestarse en pacientes aquejados de afecciones reumáticas, especialmente en los pacientes con AIJIS, y debe recibir un tratamiento radical. Los médicos han de estar atentos a los síntomas de infección o de agravamiento de la AIJIS, pues tales síntomas son desencadenantes conocidos del SAM. La experiencia de uso en los ensayos clínicos indica que Ilaris no aumenta la incidencia de SAM en los pacientes con AIJIS, si bien no se puede sacar ninguna conclusión definitiva al respecto.

Dosificación y Grupo Etario:

Posología en la AIJIS

En los pacientes con AIJIS que pesen $\geq 7,5$ kg, la dosis recomendada de Ilaris es de 4 mg/kg (hasta 300 mg como máximo) administrada cada cuatro semanas por inyección subcutánea.

Poblaciones especiales

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Disfunción renal: No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con disfunción renal.

Disfunción hepática: No se ha estudiado específicamente el uso de Ilaris en pacientes con disfunción hepática. Dado que Ilaris es una inmunoglobulina G humana, no es de esperar que la disfunción hepática modifique su farmacocinética.

Pacientes pediátricos: AIJIS:

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de Ilaris en pacientes con AIJIS menores de 2 años de edad.

Pacientes geriátricos: No es necesario ajustar la dosis en los pacientes geriátricos.

Modo de administración: Inyección subcutánea.

AIJIS: Tras recibir las instrucciones pertinentes sobre la técnica de inyección, los pacientes (o los cuidadores de los mismos) pueden inyectar Ilaris si el médico lo considera conveniente y con supervisión médica, si procede.

Vía de Administración: Inyección subcutánea.

Interacciones: No se han llevado a cabo estudios formales para investigar las interacciones entre Ilaris y otros medicamentos.

Las citocinas que estimulan la inflamación crónica, como la IL1B, pueden suprimir la expresión de las enzimas del CYP450 hepático. Por eso, cuando se instaura un tratamiento con un inhibidor potente de una citocina, como el canakinumab, la expresión (de las enzimas) del CYP450 puede volver a la normalidad. Ello reviste importancia clínica en el caso de los sustratos (de las enzimas) del CYP450 que tienen un estrecho margen terapéutico y cuya dosis se ajusta individualmente. Al iniciar un tratamiento con canakinumab en los pacientes que estén recibiendo este tipo de medicamentos, es necesario realizar un análisis farmacológico del efecto o de la concentración del principio activo y, si procede, ajustar la dosis del medicamento de forma individual.

En los estudios clínicos, Ilaris se ha administrado con fármacos hipouricemiantes sin que se observaran problemas de toxicidad.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

La administración de otro bloqueante de la IL1 junto con inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF) se ha asociado a una mayor incidencia de infecciones graves. No se recomienda la administración simultánea de Ilaris con inhibidores del TNF porque ello puede incrementar el riesgo de infecciones graves.

No hay datos acerca de los efectos de las vacunas elaboradas con microbios vivos (vacunas atenuadas) ni de la transmisión secundaria de infecciones por dichas vacunas en pacientes tratados con Ilaris. Por consiguiente, no deben administrarse simultáneamente vacunas atenuadas con Ilaris. En la medida de lo posible, se recomienda que los pacientes pediátricos y adultos hayan finalizado todas las vacunas necesarias, de conformidad con las directrices de vacunación vigentes, antes de iniciar el tratamiento con Ilaris.

Los resultados de un estudio de adultos sanos demostraron que una dosis única de 300 mg de Ilaris no modifica la inducción ni la persistencia de las respuestas humorales (inmunoglobulínicas) tras la administración de vacunas antigripales y de vacunas antimeningocócicas a base de proteínas glucosiladas.

Efectos Adversos:

Resumen del perfil toxicológico

Más de 2300 sujetos han recibido Ilaris, entre ellos aproximadamente 250 niños (de entre 2 y 17 años de edad), en estudios intervencionistas llevados a cabo en pacientes con CAPS, AIJS, artritis gotosa u otras enfermedades mediadas por la IL1B, y en voluntarios sanos.

Las reacciones adversas que se notificaron con mayor frecuencia fueron las infecciones, especialmente las infecciones de las vías respiratorias altas. La mayor parte de los acontecimientos fueron entre leves y moderados, aunque se observaron infecciones graves. No se ha visto ningún efecto sobre la clase o la frecuencia de las reacciones adversas con el tratamiento prolongado.

Se han registrado reacciones de hipersensibilidad en los pacientes tratados con Ilaris.

CAPS

Un total de 194 pacientes adultos y pediátricos con CAPS (que incluían los siguientes síndromes: FCAS/FCU, MWS y NOMID/CINCA) han recibido Ilaris

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

en los ensayos clínicos. Se ha investigado la inocuidad de Ilaris en comparación con el placebo en un ensayo clínico fundamental de fase III, que abarcó un período sin enmascaramiento de 8 semanas (Parte I), seguido por un período de retirada aleatorizada con doble enmascaramiento y comparativo con placebo de 24 semanas (Parte II) y por otro período de tratamiento con Ilaris sin enmascaramiento de 16 semanas de duración (Parte III). Todos los pacientes recibieron 150 mg de Ilaris por vía subcutánea, o 2 mg/kg si su peso corporal se situaba entre ≥ 15 kg y ≤ 40 kg.

Tabla 1 Resumen tabulado de reacciones adversas registradas en el ensayo clínico fundamental de pacientes con CAPS

	Ensayo clínico de fase III			
	Parte I	Parte II		Parte III
	Ilaris N=35 n (%)	Ilaris N=15 n (%)	Placebo N=16 n (%)	Ilaris N=31 n (%)
Infecciones e infestaciones				
Rinofaringitis	4 (11,4%)	5 (33,3%)	3 (18,8%)	4 (12,9%)
Infección de las vías urinarias	0	2 (13,3%)	0	1 (3,2%)
Infección de las vías respiratorias altas	1 (2,9%)	1 (6,7%)	1 (6,3%)	1 (3,2%)
Virosis	3 (8,6%)	2 (13,3%)	3 (18,7%)	1 (3,2%)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Reacción en el lugar de la inyección	3 (8,6%)	2 (13,4%)	1 (6,3%)	1 (3,2%)
Trastornos del sistema nervioso				
Mareos o vértigo	3 (8,6%)	0	0	3 (9,7%)

En los estudios de larga duración que se realizaron sin enmascaramiento y con aumento de la dosis, se notificaron con más frecuencia infecciones (gastroenteritis, infección de las vías respiratorias e infección de las vías respiratorias altas), vómitos y mareos en el grupo que recibió la dosis de 600 mg u 8 mg/kg que en los otros grupos posológicos.

Anomalías de laboratorio

AIJIS

En los ensayos clínicos, se administró Ilaris a un total de 201 pacientes con AIJIS de entre 2 y <20 años de edad. La inocuidad de Ilaris en comparación con el placebo se investigó en dos estudios fundamentales de fase III.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1

Las reacciones adversas se enumeran con arreglo a la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones adversas se clasifican por orden decreciente de frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen según la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10\ 000$); de frecuencia desconocida (no se puede calcular con los datos disponibles). En cada grupo de frecuencia las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 2 Resumen tabulado de reacciones adversas registradas en los ensayos clínicos fundamentales de pacientes con AIJIS

	G2301			G2305		Categoría de frecuencia
	Parte I	Parte II				
	Ilaris N=177 n (%)	Ilaris N=50 n (%)	Placebo N=50 n (%)	Ilaris N=43 n (%)	Placebo N=41 n (%)	
Infecciones e infestaciones						
Infección (p. ej., rinofaringitis, infección [viral] de las vías respiratorias altas, neumonía, rinitis, faringitis, amigdalitis, sinusitis, infección de las vías urinarias, gastroenteritis, virosis)	97 (54,8%)	27 (54%)	19 (38%)	13 (30,2%)	5 (12,2%)	Muy frecuente
Trastornos gastrointestinales						
Dolor abdominal (parte superior del abdomen)	25 (14,1%)	8 (16%)	6 (12%)	3 (7%)	1 (2,4%)	Muy frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo						
Reacción en el lugar de la inyección*						
Leve	10 (10,7%)	6 (12,0%)	2 (4,0%)	0	3 (7,3%)	Muy frecuente
Moderada	2 (1,1%)	1 (2,0%)	0	0	0	Frecuente

* Ninguna reacción en el lugar de la inyección condujo a la interrupción del estudio

Anomalías de laboratorio (AIJIS)

Hematología

Se notificaron cifras reducidas de leucocitos $\leq 0,8 \times$ límite inferior del intervalo normal de valores (LIN) en 5 pacientes (el 10,4%) del grupo de Ilaris y en 2 (el 4,0%) del grupo del placebo.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Se notificaron disminuciones transitorias de la cifra absoluta de neutrófilos (CAN) de hasta por debajo de $1 \times 10^9/l$ en 3 pacientes (el 6,0%) del grupo de Ilaris y en 1 paciente del grupo del placebo (el 2,0%). Se apreció un caso de CAN $< 0,5 \times 10^9/l$ en el grupo de Ilaris, pero ningún caso similar en el del placebo.

Se observaron reducciones leves y pasajeras ($< LIN$ y $> 75 \times 10^9/l$) de la cifra de trombocitos en 3 (el 6,3%) pacientes tratados con Ilaris y en 1 (el 2,0%) paciente del grupo del placebo.

ALAT/ASAT

Se registraron elevaciones de alanina-aminotransferasa (ALAT) y aspartato-aminotransferasa (ASAT) $> 3 \times$ límite superior del intervalo normal de valores (LSN) en 2 pacientes tratados con Ilaris (el 4,1%) y 1 paciente de grupo del placebo (el 2,0%). A la siguiente consulta, todos los pacientes tenían valores normales.

Artritis gotosa

Más de 700 pacientes con artritis gotosa recibieron tratamiento con Ilaris en dosis de entre 10 y 300 mg en ensayos clínicos aleatorizados, con doble enmascaramiento y comparativos con tratamiento activo, de una duración máxima de 24 semanas. Más de 250 pacientes recibieron tratamiento con la dosis recomendada de 150 mg en ensayos de fase II y III.

Las reacciones adversas se enumeran con arreglo a la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Las categorías de frecuencia se definen según la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10\ 000$); de frecuencia desconocida (no se puede calcular con los datos disponibles). En cada grupo de frecuencia las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1

Tabla 3 Resumen tabulado de reacciones adversas registradas en los estudios de pacientes con artritis gotosa

	canakinumab 150 mg N=253 n (%)	Acetónido de triamcinolona N=286 n (%)	Categoría de frecuencia
Infecciones e infestaciones			
Infecciones (p. ej., rinosfarinitis, sinusitis, infección (viral) de las vías respiratorias altas, bronquitis, infección de las vías urinarias, infección ótica, celulitis, gastroenteritis, gripe, faringitis, neumonía).	49 (19,4)	37 (12,9)	Muy frecuente
Trastornos gastrointestinales			
Enfermedad por reflujo gastroesofágico	2 (0,8)	0	Infrecuente
Trastornos osteomusculares			
Dorsalgia	13 (5,1)	2 (0,7)	Frecuente
Trastornos generales y en el lugar de la administración			
Cansancio o astenia	7 (2,8)	2 (0,7)	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso			
Mareos o vértigo	6 (2,4)	2 (0,7)	Frecuente

Reacciones en el lugar de la inyección:

Se notificaron reacciones en el lugar de la inyección en el 1,2% de los pacientes con artritis gotosa que recibieron tratamiento con Ilaris en los estudios clínicos

Anomalías de laboratorio (artritis gotosa)

Hematología

Se notificaron cifras reducidas de leucocitos $\leq 0,8 \times$ límite inferior del intervalo normal de valores (LIN) en el 6,7% de los pacientes tratados con Ilaris y en el 1,4% de los tratados con acetónido de triamcinolona. Se notificaron disminuciones de la cifra absoluta de neutrófilos (CAN) de hasta por debajo de $1 \times 10^9/l$ en el 2% de los pacientes de los ensayos comparativos. También se observaron casos aislados de CAN $< 0,5 \times 10^9/l$

En los estudios clínicos comparativos con tratamiento activo en pacientes con artritis gotosa, la incidencia de reducciones leves y pasajeras ($< \text{LIN}$ y $> 75 \times 10^9/l$) de la cifra de trombocitos fue mayor con Ilaris (12,7%) que con el tratamiento de comparación (7,7%).

Ácido úrico

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Se observó un aumento de la concentración de ácido úrico (0,7 mg/dl a la semana 12 y de 0,5 mg/dl a la semana 24) después del tratamiento con Ilaris en los ensayos comparativos sobre artritis gotosa. Ilaris no mermó la capacidad del tratamiento hipouricemiante de reducir las concentraciones de ácido úrico. En otro estudio, no se observaron elevaciones del ácido úrico en los pacientes que iniciaron un tratamiento hipouricemiante. Tampoco se observaron aumentos del ácido úrico en los ensayos clínicos realizados en pacientes no aquejados de artritis gotosa.

ALAT/ASAT

En los grupos tratados con Ilaris, se registraron pequeñas elevaciones (medias y medianas) de la alanina-aminotransferasa (ALAT) o de la aspartato-aminotransferasa (ASAT) entre el inicio y el final del estudio en comparación con los grupos que recibieron acetónido de triamcinolona; sin embargo, la incidencia de variaciones clínicamente significativas (≥ 3 x límite superior del intervalo normal de valores) fue mayor en los pacientes tratados con acetónido de triamcinolona (del 2,5% tanto en el caso de la ASAT como en el de la ALAT) que en los que recibieron Ilaris (del 1,6% en el caso de la ALAT y el 0,8% en el de la ASAT).

Triglicéridos

En los ensayos comparativos con tratamiento activo de pacientes con artritis gotosa, hubo un aumento medio de triglicéridos de 33,5 mg/dl con Ilaris y una disminución moderada de triglicéridos de -3,1 mg/dl con el acetónido de triamcinolona. El porcentaje de pacientes con elevaciones de los triglicéridos > 5 x LSN fue del 2,4% con Ilaris y del 0,7% con el acetónido de triamcinolona. Se desconoce la trascendencia clínica de esta observación.

Población geriátrica

El perfil toxicológico observado en pacientes ≥ 65 años de edad no presenta diferencias significativas (con respecto al de los pacientes más jóvenes).

Condición de Venta: Venta bajo 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. 17 de 2013, numeral 3.1.3.2, para continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

- Evaluación farmacológica.
- Inclusión en normas farmacológicas.
- Clasificación como nueva entidad química y protección de los datos de prueba según decreto 2085 de 2002.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que le interesado presentó respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 17 de 2013, numeral 3.1.3.2., 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 vial contiene 150 mg de canakinumab.

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para inyección

Indicaciones: Artritis idiopática juvenil de inicio sistémico (AIJIS)

Ilaris está indicado para el tratamiento de la artritis idiopática juvenil de inicio sistémico (AIJIS) en pacientes mayores de 2 años de edad.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad confirmada al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y Advertencias:

Infecciones

Ilaris se asocia a una mayor incidencia de infecciones graves. Los médicos deben ser precavidos cuando administren Ilaris a pacientes con infecciones, antecedentes de infecciones recidivantes o enfermedades subyacentes que puedan predisponerlos a sufrir infecciones.

Tratamiento de la AIJIS

- No se debe iniciar ni continuar el tratamiento con Ilaris en pacientes con infecciones activas que necesiten intervención médica. Se han notificado casos aislados de infecciones inusuales u oportunistas durante el tratamiento con Ilaris; no obstante, se desconoce la posible relación causal de Ilaris con tales acontecimientos.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

No se recomienda la administración de Ilaris junto con inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF) porque ello puede aumentar el riesgo de infecciones graves.

Se desconoce si el uso de inhibidores de la IL1, entre los que se encuentra Ilaris, aumenta el riesgo de reactivación de la tuberculosis o de infecciones oportunistas. Antes de iniciar el tratamiento es indispensable examinar a todos los pacientes para determinar si padecen una infección tuberculosa, ya sea activa o latente. En particular en los pacientes adultos, esta evaluación incluirá una anamnesis detallada. También deberán realizarse en todos los pacientes las pruebas de cribado que correspondan, como la prueba cutánea de la tuberculina (PPD), la prueba de producción de Interferón γ (IGRA) o una radiografía de tórax (puede que rijan recomendaciones locales). Se debe observar estrechamente a los pacientes durante el tratamiento con Ilaris y después de él para detectar posibles signos y síntomas de tuberculosis. A todos los pacientes se les indicará que acudan al médico si aparecen signos o síntomas indicativos de tuberculosis (como tos persistente, pérdida de peso o febrícula) durante el tratamiento con Ilaris. Si la prueba cutánea de la tuberculina (PPD) pasa de negativa a positiva (conversión), sobre todo en el caso de pacientes de alto riesgo, debe pensarse en utilizar otros medios de cribado de la infección tuberculosa.

- Tumores malignos:

Se han comunicado tumores malignos en pacientes tratados con Ilaris. No se sabe cuál es el riesgo de aparición de tumores malignos que se asocia a un tratamiento contra la interleucina-1 (IL1).

- Reacciones de hipersensibilidad:

Se han comunicado reacciones de hipersensibilidad durante el tratamiento con Ilaris. La mayoría de tales reacciones fueron leves. Aunque durante el desarrollo clínico de Ilaris en más de 2300 pacientes no se notificaron reacciones anafilactoides o anafilácticas, no se puede descartar el riesgo de que se produzcan reacciones graves de hipersensibilidad, que no son infrecuentes tras la inyección de proteínas.

- Vacunas:

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Las vacunas elaboradas con microbios vivos (vacunas atenuadas) no deben administrarse simultáneamente con Ilaris.

- **Neutrocitopenia:**

Se ha observado neutrocitopenia con fármacos inhibidores de la IL1, entre los que se encuentra Ilaris. No debe iniciarse un tratamiento con Ilaris en pacientes que presenten neutrocitopenia. Se recomienda determinar la cifra de neutrófilos antes de comenzar el tratamiento.

- **Síndrome de activación macrofágica (pacientes con AIJIS):**

El síndrome de activación macrofágica (SAM) es un trastorno conocido y potencialmente mortal, que puede manifestarse en pacientes aquejados de afecciones reumáticas, especialmente en los pacientes con AIJIS, y debe recibir un tratamiento radical. Los médicos han de estar atentos a los síntomas de infección o de agravamiento de la AIJIS, pues tales síntomas son desencadenantes conocidos del SAM. La experiencia de uso en los ensayos clínicos indica que Ilaris no aumenta la incidencia de SAM en los pacientes con AIJIS, si bien no se puede sacar ninguna conclusión definitiva al respecto.

Dosificación y Grupo Etario:

Posología en la AIJIS

En los pacientes con AIJIS que pesen $\geq 7,5$ kg, la dosis recomendada de Ilaris es de 4 mg/kg (hasta 300 mg como máximo) administrada cada cuatro semanas por inyección subcutánea.

Poblaciones especiales

Disfunción renal: No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con disfunción renal.

Disfunción hepática: No se ha estudiado específicamente el uso de Ilaris en pacientes con disfunción hepática. Dado que Ilaris es una inmunoglobulina G humana, no es de esperar que la disfunción hepática modifique su farmacocinética.

Pacientes pediátricos: AIJIS:

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de Ilaris en pacientes con AIJIS menores de 2 años de edad.

Pacientes geriátricos: No es necesario ajustar la dosis en los pacientes geriátricos.

Modo de administración: Inyección subcutánea.

AIJIS: Tras recibir las instrucciones pertinentes sobre la técnica de inyección, los pacientes (o los cuidadores de los mismos) pueden inyectar Ilaris si el médico lo considera conveniente y con supervisión médica, si procede.

Vía de Administración: Inyección subcutánea.

Interacciones: No se han llevado a cabo estudios formales para investigar las interacciones entre Ilaris y otros medicamentos.

Las citocinas que estimulan la inflamación crónica, como la IL1B, pueden suprimir la expresión de las enzimas del CYP450 hepático. Por eso, cuando se instaura un tratamiento con un inhibidor potente de una citocina, como el canakinumab, la expresión (de las enzimas) del CYP450 puede volver a la normalidad. Ello reviste importancia clínica en el caso de los sustratos (de las enzimas) del CYP450 que tienen un estrecho margen terapéutico y cuya dosis se ajusta individualmente. Al iniciar un tratamiento con canakinumab en los pacientes que estén recibiendo este tipo de medicamentos, es necesario realizar un análisis farmacológico del efecto o de la concentración del principio activo y, si procede, ajustar la dosis del medicamento de forma individual.

En los estudios clínicos, Ilaris se ha administrado con fármacos hipouricemiantes sin que se observaran problemas de toxicidad.

La administración de otro bloqueante de la IL1 junto con inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF) se ha asociado a una mayor incidencia de infecciones graves. No se recomienda la administración simultánea de Ilaris con inhibidores del TNF porque ello puede incrementar el riesgo de infecciones graves.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

No hay datos acerca de los efectos de las vacunas elaboradas con microbios vivos (vacunas atenuadas) ni de la transmisión secundaria de infecciones por dichas vacunas en pacientes tratados con Ilaris. Por consiguiente, no deben administrarse simultáneamente vacunas atenuadas con Ilaris. En la medida de lo posible, se recomienda que los pacientes pediátricos y adultos hayan finalizado todas las vacunas necesarias, de conformidad con las directrices de vacunación vigentes, antes de iniciar el tratamiento con Ilaris.

Los resultados de un estudio de adultos sanos demostraron que una dosis única de 300 mg de Ilaris no modifica la inducción ni la persistencia de las respuestas humorales (inmunoglobulínicas) tras la administración de vacunas antigripales y de vacunas antimeningocócicas a base de proteínas glucosiladas.

Efectos Adversos:

Resumen del perfil toxicológico

Más de 2300 sujetos han recibido Ilaris, entre ellos aproximadamente 250 niños (de entre 2 y 17 años de edad), en estudios intervencionistas llevados a cabo en pacientes con CAPS, AIJIS, artritis gotosa u otras enfermedades mediadas por la IL1B, y en voluntarios sanos.

Las reacciones adversas que se notificaron con mayor frecuencia fueron las infecciones, especialmente las infecciones de las vías respiratorias altas. La mayor parte de los acontecimientos fueron entre leves y moderados, aunque se observaron infecciones graves. No se ha visto ningún efecto sobre la clase o la frecuencia de las reacciones adversas con el tratamiento prolongado.

Se han registrado reacciones de hipersensibilidad en los pacientes tratados con Ilaris.

CAPS

Un total de 194 pacientes adultos y pediátricos con CAPS (que incluían los siguientes síndromes: FCAS/FCU, MWS y NOMID/CINCA) han recibido Ilaris en los ensayos clínicos. Se ha investigado la inocuidad de Ilaris en comparación con el placebo en un ensayo clínico fundamental de fase III, que abarcó un período sin enmascaramiento de 8 semanas (Parte I), seguido por un período de retirada aleatorizada con doble

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

enmascaramiento y comparativo con placebo de 24 semanas (Parte II) y por otro período de tratamiento con Ilaris sin enmascaramiento de 16 semanas de duración (Parte III). Todos los pacientes recibieron 150 mg de Ilaris por vía subcutánea, o 2 mg/kg si su peso corporal se situaba entre ≥ 15 kg y ≤ 40 kg.

Tabla 1 Resumen tabulado de reacciones adversas registradas en el ensayo clínico fundamental de pacientes con CAPS

	Ensayo clínico de fase III			
	Parte I	Parte II		Parte III
	Ilaris N=35 n (%)	Ilaris N=15 n (%)	Placebo N=16 n (%)	Ilaris N=31 n (%)
Infecciones e infestaciones				
Rinofaringitis	4 (11,4%)	5 (33,3%)	3 (18,8%)	4 (12,9%)
Infección de las vías urinarias	0	2 (13,3%)	0	1 (3,2%)
Infección de las vías respiratorias altas	1 (2,9%)	1 (6,7%)	1 (6,3%)	1 (3,2%)
Virosis	3 (8,6%)	2 (13,3%)	3 (18,7%)	1 (3,2%)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Reacción en el lugar de la inyección	3 (8,6%)	2 (13,4%)	1 (6,3%)	1 (3,2%)
Trastornos del sistema nervioso				
Mareos o vértigo	3 (8,6%)	0	0	3 (9,7%)

En los estudios de larga duración que se realizaron sin enmascaramiento y con aumento de la dosis, se notificaron con más frecuencia infecciones (gastroenteritis, infección de las vías respiratorias e infección de las vías respiratorias altas), vómitos y mareos en el grupo que recibió la dosis de 600 mg u 8 mg/kg que en los otros grupos posológicos.

Anomalías de laboratorio

AIJIS

En los ensayos clínicos, se administró Ilaris a un total de 201 pacientes con AIJIS de entre 2 y <20 años de edad. La inocuidad de Ilaris en comparación con el placebo se investigó en dos estudios fundamentales de fase III.

Las reacciones adversas se enumeran con arreglo a la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1

sistema, las reacciones adversas se clasifican por orden decreciente de frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen según la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10\ 000$); de frecuencia desconocida (no se puede calcular con los datos disponibles). En cada grupo de frecuencia las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 2 Resumen tabulado de reacciones adversas registradas en los ensayos clínicos fundamentales de pacientes con AIJIS

	G2301			G2305		Categoría de frecuencia
	Parte I	Parte II				
	Ilaris N=177 n (%)	Ilaris N=50 n (%)	Placebo N=50 n (%)	Ilaris N=43 n (%)	Placebo N=41 n (%)	
Infecciones e infestaciones						
Infección (p. ej., rinofaringitis, infección [viral] de las vías respiratorias altas, neumonía, rinitis, faringitis, amigdalitis, sinusitis, infección de las vías urinarias, gastroenteritis, virosis)	97 (54,8%)	27 (54%)	19 (38%)	13 (30,2%)	5 (12,2%)	Muy frecuente
Trastornos gastrointestinales						
Dolor abdominal (parte superior del abdomen)	25 (14,1%)	8 (16%)	6 (12%)	3 (7%)	1 (2,4%)	Muy frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo						
Reacción en el lugar de la inyección*						
Leve	10 (10,7%)	6 (12,0%)	2 (4,0%)	0	3 (7,3%)	Muy frecuente
Moderada	2 (1,1%)	1 (2,0%)	0	0	0	Frecuente

* Ninguna reacción en el lugar de la inyección condujo a la interrupción del estudio

Anomalías de laboratorio (AIJIS)

Hematología

Se notificaron cifras reducidas de leucocitos $\leq 0,8 \times$ límite inferior del intervalo normal de valores (LIN) en 5 pacientes (el 10,4%) del grupo de Ilaris y en 2 (el 4,0%) del grupo del placebo.

Se notificaron disminuciones transitorias de la cifra absoluta de neutrófilos (CAN) de hasta por debajo de $1 \times 10^9/l$ en 3 pacientes (el 6,0%) del grupo de Ilaris y en 1 paciente del grupo del placebo (el 2,0%). Se

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

apreció un caso de CAN $<0,5 \times 10^9/l$ en el grupo de Ilaris, pero ningún caso similar en el del placebo.

Se observaron reducciones leves y pasajeras ($<LIN$ y $>75 \times 10^9/l$) de la cifra de trombocitos en 3 (el 6,3%) pacientes tratados con Ilaris y en 1 (el 2,0%) paciente del grupo del placebo.

ALAT/ASAT

Se registraron elevaciones de alanina-aminotransferasa (ALAT) y aspartato-aminotransferasa (ASAT) $>3 \times$ límite superior del intervalo normal de valores (LSN) en 2 pacientes tratados con Ilaris (el 4,1%) y 1 paciente de grupo del placebo (el 2,0%). A la siguiente consulta, todos los pacientes tenían valores normales.

Artritis gotosa

Más de 700 pacientes con artritis gotosa recibieron tratamiento con Ilaris en dosis de entre 10 y 300 mg en ensayos clínicos aleatorizados, con doble enmascaramiento y comparativos con tratamiento activo, de una duración máxima de 24 semanas. Más de 250 pacientes recibieron tratamiento con la dosis recomendada de 150 mg en ensayos de fase II y III.

Las reacciones adversas se enumeran con arreglo a la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Las categorías de frecuencia se definen según la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10\ 000$); de frecuencia desconocida (no se puede calcular con los datos disponibles). En cada grupo de frecuencia las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1

Tabla 3 Resumen tabulado de reacciones adversas registradas en los estudios de pacientes con artritis gotosa

	canakinumab 150 mg N=253 n (%)	Acetónido de triamcinolona N=286 n (%)	Categoría de frecuencia
Infecciones e infestaciones			
Infecciones (p. ej., rinoфарингитис, sinusitis, infección (viral) de las vías respiratorias altas, bronquitis, infección de las vías urinarias, infección ótica, celulitis, gastroenteritis, gripe, faringitis, neumonía).	49 (19,4)	37 (12,9)	Muy frecuente
Trastornos gastrointestinales			
Enfermedad por reflujo gastroesofágico	2 (0,8)	0	Infrecuente
Trastornos osteomusculares			
Dorsalgia	13 (5,1)	2 (0,7)	Frecuente
Trastornos generales y en el lugar de la administración			
Cansancio o astenia	7 (2,8)	2 (0,7)	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso			
Mareos o vértigo	6 (2,4)	2 (0,7)	Frecuente

Reacciones en el lugar de la inyección:

Se notificaron reacciones en el lugar de la inyección en el 1,2% de los pacientes con artritis gotosa que recibieron tratamiento con Ilaris en los estudios clínicos

Anomalías de laboratorio (artritis gotosa)

Hematología

Se notificaron cifras reducidas de leucocitos $\leq 0,8 \times$ límite inferior del intervalo normal de valores (LIN) en el 6,7% de los pacientes tratados con Ilaris y en el 1,4% de los tratados con acetónido de triamcinolona. Se notificaron disminuciones de la cifra absoluta de neutrófilos (CAN) de hasta por debajo de $1 \times 10^9/l$ en el 2% de los pacientes de los ensayos comparativos. También se observaron casos aislados de CAN $< 0,5 \times 10^9/l$

En los estudios clínicos comparativos con tratamiento activo en pacientes con artritis gotosa, la incidencia de reducciones leves y pasajeras ($< LIN$ y $> 75 \times 10^9/l$) de la cifra de trombocitos fue mayor con Ilaris (12,7%) que con el tratamiento de comparación (7,7%).

Ácido úrico

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Se observó un aumento de la concentración de ácido úrico (0,7 mg/dl a la semana 12 y de 0,5 mg/dl a la semana 24) después del tratamiento con Ilaris en los ensayos comparativos sobre artritis gotosa. Ilaris no mermó la capacidad del tratamiento hipouricemiante de reducir las concentraciones de ácido úrico. En otro estudio, no se observaron elevaciones del ácido úrico en los pacientes que iniciaron un tratamiento hipouricemiante. Tampoco se observaron aumentos del ácido úrico en los ensayos clínicos realizados en pacientes no aquejados de artritis gotosa.

ALAT/ASAT

En los grupos tratados con Ilaris, se registraron pequeñas elevaciones (medias y medianas) de la alanina-aminotransferasa (ALAT) o de la aspartato-aminotransferasa (ASAT) entre el inicio y el final del estudio en comparación con los grupos que recibieron acetónido de triamcinolona; sin embargo, la incidencia de variaciones clínicamente significativas (≥ 3 x límite superior del intervalo normal de valores) fue mayor en los pacientes tratados con acetónido de triamcinolona (del 2,5% tanto en el caso de la ASAT como en el de la ALAT) que en los que recibieron Ilaris (del 1,6% en el caso de la ALAT y el 0,8% en el de la ASAT).

Triglicéridos

En los ensayos comparativos con tratamiento activo de pacientes con artritis gotosa, hubo un aumento medio de triglicéridos de 33,5 mg/dl con Ilaris y una disminución moderada de triglicéridos de -3,1 mg/dl con el acetónido de triamcinolona. El porcentaje de pacientes con elevaciones de los triglicéridos > 5 x LSN fue del 2,4% con Ilaris y del 0,7% con el acetónido de triamcinolona. Se desconoce la trascendencia clínica de esta observación.

Población geriátrica

El perfil toxicológico observado en pacientes ≥ 65 años de edad no presenta diferencias significativas (con respecto al de los pacientes más jóvenes).

Condición de Venta: Venta bajo fórmula médica.

Norma Farmacológica: 5.2.0.0.N10

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Asimismo, la Sala recomienda declarar el principio activo canakinumab como nueva entidad química.

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.

**3.1.1.3. REMODULIN® INYECCIÓN 1 mg/mL.
REMODULIN® INYECCIÓN 2.5 mg/mL.
REMODULIN® INYECCIÓN 5 mg/mL.
REMODULIN® INYECCIÓN 10 mg/mL.**

Expediente : 20054990
Radicado : 2012127363
Fecha : 2012/10/26
Interesado : Ferrer Colombia S.A.S

Composición:

Remodulin® Inyección 1 mg/mL: Cada vial contiene 20 mg de treprostinilo
Remodulin® Inyección 2.5 mg/mL: Cada vial contiene 50 mg de treprostinilo
Remodulin® Inyección 5 mg/mL: Cada vial contiene 100 mg de treprostinilo
Remodulin® Inyección 10 mg/mL: Cada vial contiene 200 mg de treprostinilo

Forma farmacéutica: Inyectable

Indicaciones: Remodulin está indicado en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (HTAP) para reducir los síntomas asociados al ejercicio. Los estudios para establecer la eficacia han incluido a pacientes con síntomas de la clase funcional II-IV de la NYHA e HTAP de etiología idiopática o hereditaria (58%), HTAP asociada a derivaciones sistémico-pulmonares congénitas (23%) o HTAP asociada a enfermedades del tejido conjuntivo (19%).

Hipertensión arterial pulmonar en pacientes que requieren transición de Epoprostenol sódico, para reducir la tasa de deterioro clínico. Se considerarán cuidadosamente los riesgos y beneficios de cada fármaco antes de la transición.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Precauciones y advertencias: Las infusiones intravenosas crónicas de Remodulin se administran a través de un catéter venoso central permanente. Esta vía se asocia al riesgo de bacteriemia y septicemia, que pueden ser fatales. Remodulin solo se empleará por clínicos expertos en el diagnóstico y tratamiento de la HTAP. Se ajustará la dosis según la respuesta clínica, incluidos los síntomas del punto de infusión. No se debe reducir la dosis ni interrumpir la administración de forma brusca.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al auto No 2013003501, teniendo en cuenta que mediante el radicado 2012127363, se demuestra que el perfil de seguridad de Treprostinilo ha sido bien establecido, esta actualizado de acuerdo a los últimos reportes de seguridad y es consistente con efectos conocidos de la prostacilina y sus análogos. Igualmente se demuestra que los beneficios del tratamiento con Treprostinilo superan significativamente los riesgos.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto para estudiar la documentación completa.

3.1.1.4. AUBAGIO

Expediente : 20056290
Radicado : 2012141803 / 2013079948
Fecha : 19/07/2013
Interesado : Genzyme de Colombia S.A.

Composición: Cada tableta contiene 14 mg de teriflunamida.

Forma farmacéutica: Tabletas.

Indicaciones: Aubagio está indicado para el tratamiento de pacientes con formas reincidentes de esclerosis múltiple (EM), a fin de reducir la frecuencia de las exacerbaciones clínicas y demorar la acumulación de la discapacidad física.

Contraindicaciones: Aubagio está contraindicado en pacientes que padezcan:

- hipersensibilidad conocida a la teriflunomida, leflunomida o a cualquiera de

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

- los ingredientes inactivos en la formulación
- insuficiencia hepática grave.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al auto No. 2013005359, en el sentido de:

- Informar que mediante radicado 13023677 se dio respuesta al concepto emitido en el Acta 8 de 2013 numeral 3.1.1.11.
- Mediante Acta 23/2013, numeral 3.1.1.10. La Comisión Revisora aprueba la Evaluación Farmacológica N° 19.18.0.0.N100, pero no acepta la protección de datos de la molécula.
- Así mismo se informa que mediante radicado 2013066908 ya se está tramitando la solicitud de registro sanitario sin la protección de datos.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora informa al interesado que ya se dio respuesta a su solicitud mediante Acta No. 23 de 2013, numeral 3.1.1.10. y acusa recibo de la solicitud de Registro Sanitario sin la protección de datos.

3.1.2. PRODUCTO NUEVO

3.1.2.1. YASMINIQ® FLEX

Expediente : 20054974
Radicado : 13058152 / 13055418 / 2012127173
Fecha : 09/07/2013
Interesado : Bayer S.A
Fabricante : Bayer Pharma AG

Composición: Cada comprimido recubierto contiene 0.020 mg de etinilestradiol (como clatrato de betadex), 3 mg de drospirenona

Forma farmacéutica: Comprimido recubierto

Indicaciones: Anticonceptivo oral, con efectos antimineralocorticoides y antiandrogénicos también beneficiosos para las mujeres que presentan retención de líquidos de origen hormonal y los síntomas resultantes.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Tratamiento del acné vulgar moderado en mujeres que eligen utilizar anticoncepción oral.

Tratamiento de los síntomas del TDPM (trastorno disfórico premenstrual) en mujeres que eligen utilizar anticoncepción oral.

Tratamiento de dismenorrea en mujeres que elijan usar contracepción oral.

Contraindicaciones: Los anticonceptivos orales combinados (AOC) no se deben usar en presencia de cualquiera de las condiciones expuestas a continuación. Si cualquiera de estas condiciones apareciera por primera vez durante el uso de AOC, se debe suspender inmediatamente el producto.

- Presencia o antecedente de eventos trombóticos/tromboembólicos venosos o arteriales (p.ej. trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar, infarto de miocardio) o de un accidente cerebrovascular.
- Presencia o antecedente de pródromos de una trombosis (p. ej. evento isquémico transitorio, angina de pecho).
- Un alto riesgo de trombosis arterial o venosa
- Antecedente de migraña con síntomas neurológicos focales.
- Diabetes mellitus con síntomas vasculares.
- Enfermedad hepática severa, siempre que los valores de la función hepática no se hayan normalizado.
- Insuficiencia renal severa o falla renal aguda.
- Presencia o antecedente de tumores hepáticos (benignos o malignos).
- Tumor maligno conocido o sospechado, influenciado por esteroides sexuales (p. ej., de los órganos genitales o las mamas).
- Sangrado vaginal de origen no diagnosticado.
- Embarazo conocido o sospechado.
- Hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones: Sólo cabe suponer un riesgo teórico de hiperpotasemia en pacientes con insuficiencia renal, cuyo nivel de potasio sérico pretratamiento se encuentre en el límite superior del intervalo de referencia, y que están utilizando adicionalmente fármacos ahorradores de potasio.

Las mujeres con hipertrigliceridemia, o con antecedentes familiares de la misma, pueden tener un mayor riesgo de pancreatitis cuando utilizan AOC.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Aunque se han comunicado pequeños aumentos de la presión arterial en muchas mujeres que toman AOC, son raros los incrementos con relevancia clínica. Sin embargo, si se desarrolla una hipertensión arterial sostenida clínicamente significativa durante el uso de un AOC, es prudente que el médico suspenda el AOC y trate la hipertensión. Cuando se considere adecuado, puede reanudarse el uso del AOC si con el tratamiento antihipertensivo se alcanzan valores normales de presión arterial.

Se ha informado que las siguientes condiciones pueden aparecer o empeorar tanto durante el embarazo como con el uso de AOC, pero la evidencia de una asociación con los AOC no es concluyente: ictericia y/o prurito relacionados con colestasis; formación de cálculos biliares; porfiria; lupus eritematoso sistémico; síndrome hemolítico urémico; corea de Sydenham; herpes gravídico; pérdida de la audición relacionada con otosclerosis.

En las mujeres con angioedema hereditario, los estrógenos exógenos pueden inducir o exacerbar los síntomas del angioedema.

Los trastornos agudos o crónicos de la función hepática pueden requerir la interrupción del uso del AOC hasta que se normalicen los marcadores de la función hepática. La recurrencia de una ictericia colestática que se presentó por primera vez durante el embarazo o con el uso previo de esteroides sexuales requiere la interrupción de los AOC.

Aunque los AOC pueden tener un efecto sobre la resistencia periférica a la insulina y la tolerancia a la glucosa, no existe evidencia de que sea necesario alterar el régimen terapéutico en diabéticas que usan AOC de baja dosis (que contienen < 0.05 mg de etinilestradiol). Sin embargo, las mujeres diabéticas deben ser vigiladas cuidadosamente mientras toman AOC.

La enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa se han asociado con el uso de AOC.

En ocasiones puede aparecer cloasma, especialmente en las mujeres con antecedentes de cloasma gravídico. Las mujeres con tendencia al cloasma deben evitar la exposición al sol o a la radiación ultravioleta mientras estén tomando AOC.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Advertencias:

- Trastornos circulatorios

Estudios epidemiológicos han sugerido una asociación entre el uso de los AOC y un riesgo aumentado de enfermedades tromboticas y tromboembólicas arteriales y venosas como infarto de miocardio, trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar y accidentes cerebrovasculares. Estos eventos ocurren raramente.

El riesgo de TEV es mayor durante el primer año de uso. Este aumento del riesgo está presente poco después de comenzar a tomar un AOC o reanudar (después de un intervalo sin comprimidos de 4 semanas o más) el mismo AOC o uno diferente. Los datos de un amplio estudio prospectivo de cohortes con 3 grupos sugieren que este aumento del riesgo está presente principalmente durante los primeros 3 meses.

El riesgo global de tromboembolismo venoso (TEV) en las usuarias de AOC de dosis bajas de estrógenos (< 50 µg de etinilestradiol) es dos a tres veces mayor que para las no usuarias de AOC que no están embarazadas y permanece menor que el riesgo asociado al embarazo y parto.

El TEV puede ser potencialmente mortal o puede tener un desenlace fatal (en 1-2% de los casos).

El tromboembolismo venoso (TEV), que se manifiesta como trombosis venosa profunda y/o embolismo pulmonar, puede presentarse durante el uso de cualquier AOC.

Muy raramente, se ha informado de trombosis en otros vasos sanguíneos, por ejemplo en arterias y venas hepáticas, mesentéricas, renales, cerebrales o retinianas, en usuarias de AOC. No hay consenso sobre si la incidencia de estos eventos está asociada al uso de AOC.

Los síntomas de la trombosis venosa profunda (TVP) pueden incluir: inflamación en una sola pierna o a lo largo de una vena en la pierna; dolor o sensibilidad en la pierna que puede sentirse sólo al ponerse de pie o caminar, aumento del calor en la pierna afectada; enrojecimiento o decoloración de la piel en miembros inferiores.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Los síntomas de embolismo pulmonar (EP) pueden incluir: Aparición súbita de disnea inexplicada o respiración rápida; tos repentina con expectoración de sangre; dolor torácico agudo que puede aumentar con la respiración profunda; sensación de ansiedad; mareo o aturdimiento severo; latido cardíaco rápido o irregular. Algunos de estos síntomas (p. ej., "disnea", "tos") no son específicos y pueden confundirse con eventos más frecuentes o menos severos (p. ej., infecciones del tracto respiratorio). Un evento tromboembólico arterial puede incluir accidente cerebrovascular, oclusión vascular o infarto de miocardio (IM).

Los síntomas de un accidente cerebrovascular pueden incluir: Debilidad o entumecimiento repentino de la cara, brazos o piernas, especialmente en un lado del cuerpo; confusión repentina, dificultad para hablar o entender; problemas repentinos de visión en un ojo o en ambos; dificultad repentina para caminar, mareo, pérdida del equilibrio o coordinación; cefalea repentina, severa o prolongada sin causa conocida; pérdida de la consciencia o desmayo con o sin convulsiones. Otros signos de oclusión vascular pueden incluir: dolor repentino, inflamación y ligera decoloración azul de una extremidad; abdomen agudo.

Los síntomas de IM pueden incluir: Dolor, malestar, presión, pesadez, sensación de constricción o plenitud en el tórax, brazo o debajo del esternón; malestar que irradia a la espalda, mandíbula, garganta, brazo, estómago; sensación de plenitud, indigestión o asfixia; sudoración, náusea, vómito o mareo; debilidad extrema, ansiedad o disnea; latidos cardíacos rápidos o irregulares.

Los eventos tromboembólicos arteriales pueden ser potencialmente mortales o pueden tener un desenlace fatal.

En mujeres con una combinación de factores de riesgo o que presenten mayor severidad de un factor de riesgo individual debe considerarse el potencial de aumento sinérgico de riesgo de trombosis. Este riesgo aumentado podría ser mayor que un simple riesgo acumulado de los factores. Un AOC no debe prescribirse en caso de una evaluación riesgo beneficio negativa.

El factor de riesgo más importante para cáncer del cuello uterino es la infección persistente por el VPH. Algunos estudios epidemiológicos han indicado que el uso de los AOC a largo plazo puede contribuir más a este riesgo aumentado, pero sigue la controversia sobre el grado en que este hallazgo es atribuible a

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

efectos de confusión, p. ej. estudios de tamizaje cervical y comportamiento sexual, incluyendo el uso de anticonceptivos de barrera.

Un metaanálisis de 54 estudios epidemiológicos mostró que existe un riesgo relativo ligeramente mayor ($RR = 1.24$) de que se diagnostique cáncer de mama en las mujeres que utilizan actualmente AOC. El exceso de riesgo desaparece gradualmente en el curso de los 10 años después de la suspensión del uso de los AOC. Ya que el cáncer de mama es raro en mujeres menores de 40 años, el número adicional de diagnósticos de cáncer de mama en usuarias recientes y actuales de AOC es pequeño en relación con el riesgo general de cáncer de mama. Estos estudios no aportan evidencias sobre las causas. El patrón observado de aumento del riesgo podría deberse a un diagnóstico más precoz de cáncer de mama en las usuarias de AOC, a los efectos biológicos de los AOC o a una combinación de ambos. Los cánceres de mama diagnosticados en mujeres que han utilizado un AOC en alguna ocasión tienden a estar menos avanzados desde el punto de vista clínico que los diagnosticados en quienes nunca los han usado.

En casos raros se han reportado tumores hepáticos benignos y, aún más raramente, tumores hepáticos malignos en usuarias de AOC. En casos aislados, estos tumores han ocasionado hemorragias intraabdominales potencialmente mortales. Debe considerarse un tumor hepático en el diagnóstico diferencial en mujeres que toman AOC y que presentan dolor intenso en la parte superior del abdomen, aumento de tamaño del hígado o signos de hemorragia intraabdominal.

Los tumores malignos pueden ser potencialmente mortales o pueden tener un desenlace fatal.

Dosificación y Grupo Etario: Las frecuencias de los EA reportados en ensayos clínicos con Yasminiq®-Flex (N=2738) se resumen en la tabla siguiente. Los eventos adversos se presentan en orden decreciente de severidad dentro de cada grupo de frecuencia. Las frecuencias se definen como frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) y raras ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1000$).

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Clase de órgano o sistema (MedDRA versión 12.1)	Frecuentes	Raros
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)		Cáncer de mama, hiperplasia nodular focal.
Trastornos psiquiátricos	Labilidad emocional, Depresión/Humor depresivo, Disminución y pérdida de la libido	
Trastornos del sistema nervioso	Migraña	
Trastornos vasculares		Eventos tromboembólicos arteriales y venosos*
Trastornos gastrointestinales	Náusea	
Trastornos hepatobiliares		Colecistitis aguda
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Dolor mamario, Sangrado uterino inesperado y Sangrado del aparato genital sin más especificación	

Los eventos adversos en los ensayos clínicos se codificaron usando el diccionario MedDRA. Los diferentes términos de MedDRA que representan el mismo fenómeno médico se han agrupado como eventos adversos únicos para evitar diluir o enmascarar el efecto verdadero.

- Frecuencia estimada de estudios epidemiológicos que incluyen un grupo de anticonceptivos orales combinados. La frecuencia se encontraba en el límite con Muy raros
- En los "Eventos tromboembólicos arteriales y venosos" se resumen las entidades médicas siguientes: Embolia, trombosis y oclusión venosa profunda periférica/Infarto, embolia, trombosis y oclusión vascular pulmonar/Infarto de miocardio/Infarto cerebral y accidente cerebrovascular no especificado como hemorrágico

Dosificación y grupo etario: Los anticonceptivos orales combinados, si se toman correctamente, tienen una tasa de falla de aproximadamente 1% al año. La tasa de falla puede aumentar si los comprimidos se olvidan o se toman incorrectamente.

Todos los días, a la misma hora aproximadamente, se debe tomar un comprimido con un poco de líquido. La toma de los comprimidos es continua durante al menos 24 días.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



Durante los días 25-120 una mujer puede decidir cuándo tener un intervalo sin comprimidos de 4 días.

Un intervalo sin comprimidos no debe durar más de 4 días.

Se ha de tener un intervalo libre de comprimidos de 4 días después de un máximo de 120 días de toma continua de comprimidos.

Después de cada intervalo sin comprimidos de 4 días se inicia un nuevo ciclo de toma de comprimidos por un mínimo de 24 días hasta un máximo de 120 días.

Normalmente hay sangrado durante el intervalo sin comprimidos de 4 días y puede no haber terminado antes de que se tenga que tomar el próximo comprimido.

En el caso de manchado y/o sangrado continuos (tres días consecutivos) durante los días 25-120, se aconseja hacer el intervalo sin comprimidos de 4 días. Esto reducirá el número total de días de sangrado.

La toma de comprimidos se ha de iniciar el día 1 del ciclo natural de la mujer (es decir, el primer día de su sangrado menstrual).

Conducta a seguir si se olvida la toma de algún comprimido

Si la usuaria se retrasa **menos de 24 horas** en la toma de cualquier comprimido, la protección anticonceptiva no se reduce. La mujer debe tomar el comprimido tan pronto como se acuerde y debe tomar los comprimidos siguientes a la hora habitual.

Si la usuaria se retrasa más de 24 horas en la toma de cualquier comprimido, la protección anticonceptiva puede reducirse. La pauta a seguir en caso de olvido de comprimidos puede regirse por las dos reglas básicas siguientes:

1. La toma de comprimidos no debe interrumpirse nunca durante más de 7 días (por favor, tenga en cuenta que el intervalo recomendado sin comprimidos es de 4 días).
2. Se requiere tomar los comprimidos de forma ininterrumpida durante 7 días para conseguir una supresión adecuada del eje hipotálamo-hipófisis-ovario.

En consecuencia, en la práctica diaria se puede aconsejar lo siguiente:

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

- **Día 1-7**

La usuaria debe tomar el último comprimido olvidado tan pronto como se acuerde, incluso si esto significa tomar dos comprimidos a la vez. Posteriormente continúe tomando los comprimidos a su hora habitual. Además, durante los 7 días siguientes debe utilizar un método de barrera, como un preservativo. Si ha tenido relaciones sexuales en los 7 días previos, se debe considerar la posibilidad de un embarazo. Cuantos más comprimidos hayan sido olvidados y cuanto más cerca esté del intervalo sin comprimidos, mayor es el riesgo de embarazo.

- **Día 8-24**

La usuaria debe tomar el último comprimido olvidado tan pronto como se acuerde, incluso si esto significa tomar dos comprimidos a la vez. Posteriormente continúe tomando los comprimidos a su hora habitual. Siempre que la mujer haya tomado los comprimidos correctamente en los 7 días anteriores al primer comprimido olvidado, no es necesario utilizar medidas anticonceptivas adicionales. Sin embargo, si éste no es el caso, o si ha olvidado más de 1 comprimido, se le debe aconsejar a la mujer que tome precauciones adicionales hasta que haya tomado comprimidos continuamente sin interrupción durante al menos 7 días.

- **Día 25-120**

El riesgo de reducción de la seguridad puede ser inminente debido a la posibilidad de la cercanía del intervalo sin hormonas. Sin embargo, ajustando la pauta de toma de comprimidos, aún se puede prevenir la reducción de la protección anticonceptiva. Por consiguiente, si sigue una de las dos opciones siguientes, no necesitará adoptar precauciones anticonceptivas adicionales, siempre que en los 7 días anteriores al primer comprimido olvidado, la mujer haya tomado todos los comprimidos correctamente. Si éste no es el caso, se debe aconsejar a la mujer que siga la primera de estas dos opciones, y que además tome precauciones anticonceptivas adicionales durante los siguientes 7 días.

1. La usuaria debe tomar el último comprimido olvidado tan pronto como se acuerde, incluso si esto significa tomar dos comprimidos a la vez. Posteriormente continúe tomando los comprimidos a su hora habitual, hasta que haya tomado sin interrupción al menos 7 comprimidos consecutivos.
2. La mujer también puede decidir tener un intervalo sin comprimidos de 4 días, incluyendo los días en que no tomó comprimidos para inducir el sangrado

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

por privación, y posteriormente comenzar un nuevo ciclo de toma de Yasminiq®-Flex.

Si la mujer olvidó comprimidos y posteriormente no tiene sangrado por privación en el próximo intervalo libre de comprimidos, se debe considerar la posibilidad de embarazo.

Consejos en caso de trastornos gastrointestinales

En caso de trastornos gastrointestinales severos, la absorción puede no ser completa y se deben tomar medidas anticonceptivas adicionales.

Si se producen vómitos en las 3 a 4 horas siguientes a la toma de un comprimido, es aplicable el consejo relativo al olvido de comprimidos, expuesto en la sección "Conducta a seguir si se olvida la toma de algún comprimido".

Vía de Administración: Oral

Interacciones:

- Efectos de otros medicamentos sobre Yasminiq®-Flex

Pueden ocurrir interacciones con fármacos inductores de enzimas microsomales que pueden producir aumento de la depuración de las hormonas sexuales y que pueden producir sangrado intracíclico y/o falla del anticonceptivo.

Las mujeres tratadas con cualquiera de estos fármacos deben usar temporalmente un método de barrera además del AOC o elegir otro método anticonceptivo. El método de barrera debe utilizarse durante el periodo de administración concomitante del fármaco y durante 28 días después de su interrupción. Durante el periodo en el que se usa el método de barrera, la toma de comprimidos no debe interrumpirse para tener un intervalo libre de comprimidos.

Sustancias que aumentan la depuración de los AOC (disminuyen la eficacia de los AOC por inducción enzimática) p.ej.:

Fenitoína, barbituratos, primidona, carbamazepina, rifampicina y también posiblemente oxcarbazepina, topiramato, felbamato, griseofulvina y productos que contienen la hierba de San Juan.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Sustancias con efectos variables en la depuración de los AOC, p.ej.:

Cuando son co-administrados con AOC, muchos inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos y de la proteasa del VIH/HCV pueden aumentar o reducir las concentraciones plasmáticas de estrógeno o progestina. Estos cambios pueden ser clínicamente relevantes en algunos casos.

Sustancias que interfieren con el metabolismo de los anticonceptivos hormonales combinados (inhibidores enzimáticos)

Los metabolitos principales de la drospirenona en el plasma humano son generados sin participación del sistema del citocromo P450. Por lo tanto, es improbable que los inhibidores de este sistema enzimático influyan el metabolismo de la drospirenona.

- Efectos de los AOC sobre otros medicamentos:

Los anticonceptivos orales pueden afectar el metabolismo de otros fármacos. En consecuencia, las concentraciones plasmáticas y tisulares pueden aumentar (p. ej. ciclosporina) o disminuir (p. ej. lamotrigina).

En base a los estudios de inhibición in vitro y a los estudios de interacción in vivo en mujeres voluntarias usando omeprazol, simvastatina y midazolam como sustratos marcadores, es improbable una interacción de la drospirenona a dosis de 3 mg con el metabolismo de otros fármacos.

- Pruebas de laboratorio

El uso de esteroides anticonceptivos puede influir en los resultados de ciertas pruebas de laboratorio. La drospirenona produce un aumento de la actividad de la renina plasmática y de la aldosterona plasmática, inducido por su leve actividad antimineralocorticoide.

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Código ATC: G03FA17

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al concepto emitido en el Acta

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

No. 03 de 2013, numeral 3.1.2.1, para continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación Farmacológica.
- Inclusión en la norma Farmacológica 9.1.2.0.N10.
- Información para prescribir versión 2 vigente desde 07/10/2012.
- Inserto versión 2 vigente desde 07/10/2012.
- Instructivo uso dispensador vigente desde 13/07/2012

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presentó respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 03 de 2013, numeral 3.1.2.1., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información:

Indicaciones: Anticonceptivo oral, con efectos antimineralocorticoides y antiandrogénicos también beneficiosos para las mujeres que presentan retención de líquidos de origen hormonal y los síntomas resultantes.

Tratamiento del acné vulgar moderado en mujeres que eligen utilizar anticoncepción oral.

Tratamiento de los síntomas del TDPM (trastorno disfórico premenstrual) en mujeres que eligen utilizar anticoncepción oral.

Tratamiento de dismenorrea en mujeres que elijan usar contracepción oral.

Contraindicaciones: Los anticonceptivos orales combinados (AOC) no se deben usar en presencia de cualquiera de las condiciones expuestas a continuación. Si cualquiera de estas condiciones apareciera por primera vez durante el uso de AOC, se debe suspender inmediatamente el producto.

- Presencia o antecedente de eventos trombóticos/tromboembólicos venosos o arteriales (p.ej. trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar, infarto de miocardio) o de un accidente cerebrovascular.
- Presencia o antecedente de pródromos de una trombosis (p. ej. evento isquémico transitorio, angina de pecho).

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

- Un alto riesgo de trombosis arterial o venosa
- Antecedente de migraña con síntomas neurológicos focales.
- Diabetes mellitus con síntomas vasculares.
- Enfermedad hepática severa, siempre que los valores de la función hepática no se hayan normalizado.
- Insuficiencia renal severa o falla renal aguda.
- Presencia o antecedente de tumores hepáticos (benignos o malignos).
- Tumor maligno conocido o sospechado, influenciado por esteroides sexuales (p. ej., de los órganos genitales o las mamas).
- Sangrado vaginal de origen no diagnosticado.
- Embarazo conocido o sospechado.
- Hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones: Sólo cabe suponer un riesgo teórico de hiperpotasemia en pacientes con insuficiencia renal, cuyo nivel de potasio sérico pretratamiento se encuentre en el límite superior del intervalo de referencia, y que están utilizando adicionalmente fármacos ahorradores de potasio.

Las mujeres con hipertrigliceridemia, o con antecedentes familiares de la misma, pueden tener un mayor riesgo de pancreatitis cuando utilizan AOC.

Aunque se han comunicado pequeños aumentos de la presión arterial en muchas mujeres que toman AOC, son raros los incrementos con relevancia clínica. Sin embargo, si se desarrolla una hipertensión arterial sostenida clínicamente significativa durante el uso de un AOC, es prudente que el médico suspenda el AOC y trate la hipertensión. Cuando se considere adecuado, puede reanudarse el uso del AOC si con el tratamiento antihipertensivo se alcanzan valores normales de presión arterial.

Se ha informado que las siguientes condiciones pueden aparecer o empeorar tanto durante el embarazo como con el uso de AOC, pero la evidencia de una asociación con los AOC no es concluyente: ictericia y/o prurito relacionados con colestasis; formación de cálculos biliares; porfiria; lupus eritematoso sistémico; síndrome hemolítico urémico; corea de Sydenham; herpes gravídico; pérdida de la audición relacionada con otosclerosis.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

En las mujeres con angioedema hereditario, los estrógenos exógenos pueden inducir o exacerbar los síntomas del angioedema.

Los trastornos agudos o crónicos de la función hepática pueden requerir la interrupción del uso del AOC hasta que se normalicen los marcadores de la función hepática. La recurrencia de una ictericia colestática que se presentó por primera vez durante el embarazo o con el uso previo de esteroides sexuales requiere la interrupción de los AOC.

Aunque los AOC pueden tener un efecto sobre la resistencia periférica a la insulina y la tolerancia a la glucosa, no existe evidencia de que sea necesario alterar el régimen terapéutico en diabéticas que usan AOC de baja dosis (que contienen < 0.05 mg de etinilestradiol). Sin embargo, las mujeres diabéticas deben ser vigiladas cuidadosamente mientras toman AOC.

La enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa se han asociado con el uso de AOC.

En ocasiones puede aparecer cloasma, especialmente en las mujeres con antecedentes de cloasma grávidico. Las mujeres con tendencia al cloasma deben evitar la exposición al sol o a la radiación ultravioleta mientras estén tomando AOC.

Advertencias:

- Trastornos circulatorios

Estudios epidemiológicos han sugerido una asociación entre el uso de los AOC y un riesgo aumentado de enfermedades trombóticas y tromboembólicas arteriales y venosas como infarto de miocardio, trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar y accidentes cerebrovasculares. Estos eventos ocurren raramente.

El riesgo de TEV es mayor durante el primer año de uso. Este aumento del riesgo está presente poco después de comenzar a tomar un AOC o reanudar (después de un intervalo sin comprimidos de 4 semanas o más) el mismo AOC o uno diferente. Los datos de un amplio estudio prospectivo de cohortes con 3 grupos sugieren que este aumento del riesgo está presente principalmente durante los primeros 3 meses.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

El riesgo global de tromboembolismo venoso (TEV) en las usuarias de AOC de dosis bajas de estrógenos (< 50 µg de etinilestradiol) es dos a tres veces mayor que para las no usuarias de AOC que no están embarazadas y permanece menor que el riesgo asociado al embarazo y parto.

El TEV puede ser potencialmente mortal o puede tener un desenlace fatal (en 1-2% de los casos).

El tromboembolismo venoso (TEV), que se manifiesta como trombosis venosa profunda y/o embolismo pulmonar, puede presentarse durante el uso de cualquier AOC.

Muy raramente, se ha informado de trombosis en otros vasos sanguíneos, por ejemplo en arterias y venas hepáticas, mesentéricas, renales, cerebrales o retinianas, en usuarias de AOC. No hay consenso sobre si la incidencia de estos eventos está asociada al uso de AOC.

Los síntomas de la trombosis venosa profunda (TVP) pueden incluir: inflamación en una sola pierna o a lo largo de una vena en la pierna; dolor o sensibilidad en la pierna que puede sentirse sólo al ponerse de pie o caminar, aumento del calor en la pierna afectada; enrojecimiento o decoloración de la piel en miembros inferiores.

Los síntomas de embolismo pulmonar (EP) pueden incluir: Aparición súbita de disnea inexplicada o respiración rápida; tos repentina con expectoración de sangre; dolor torácico agudo que puede aumentar con la respiración profunda; sensación de ansiedad; mareo o aturdimiento severo; latido cardíaco rápido o irregular. Algunos de estos síntomas (p. ej., "disnea", "tos") no son específicos y pueden confundirse con eventos más frecuentes o menos severos (p. ej., infecciones del tracto respiratorio). Un evento tromboembólico arterial puede incluir accidente cerebrovascular, oclusión vascular o infarto de miocardio (IM).

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Los síntomas de un accidente cerebrovascular pueden incluir: Debilidad o entumecimiento repentino de la cara, brazos o piernas, especialmente en un lado del cuerpo; confusión repentina, dificultad para hablar o entender; problemas repentinos de visión en un ojo o en ambos; dificultad repentina para caminar, mareo, pérdida del equilibrio o coordinación; cefalea repentina, severa o prolongada sin causa conocida; pérdida de la consciencia o desmayo con o sin convulsiones. Otros signos de oclusión vascular pueden incluir: dolor repentino, inflamación y ligera decoloración azul de una extremidad; abdomen agudo.

Los síntomas de IM pueden incluir: Dolor, malestar, presión, pesadez, sensación de constricción o plenitud en el tórax, brazo o debajo del esternón; malestar que irradia a la espalda, mandíbula, garganta, brazo, estómago; sensación de plenitud, indigestión o asfixia; sudoración, náusea, vómito o mareo; debilidad extrema, ansiedad o disnea; latidos cardíacos rápidos o irregulares.

Los eventos tromboembólicos arteriales pueden ser potencialmente mortales o pueden tener un desenlace fatal.

En mujeres con una combinación de factores de riesgo o que presenten mayor severidad de un factor de riesgo individual debe considerarse el potencial de aumento sinérgico de riesgo de trombosis. Este riesgo aumentado podría ser mayor que un simple riesgo acumulado de los factores. Un AOC no debe prescribirse en caso de una evaluación riesgo beneficio negativa.

El factor de riesgo más importante para cáncer del cuello uterino es la infección persistente por el VPH. Algunos estudios epidemiológicos han indicado que el uso de los AOC a largo plazo puede contribuir más a este riesgo aumentado, pero sigue la controversia sobre el grado en que este hallazgo es atribuible a efectos de confusión, p. ej. estudios de tamizaje cervical y comportamiento sexual, incluyendo el uso de anticonceptivos de barrera.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Un metaanálisis de 54 estudios epidemiológicos mostró que existe un riesgo relativo ligeramente mayor ($RR = 1.24$) de que se diagnostique cáncer de mama en las mujeres que utilizan actualmente AOC. El exceso de riesgo desaparece gradualmente en el curso de los 10 años después de la suspensión del uso de los AOC. Ya que el cáncer de mama es raro en mujeres menores de 40 años, el número adicional de diagnósticos de cáncer de mama en usuarias recientes y actuales de AOC es pequeño en relación con el riesgo general de cáncer de mama. Estos estudios no aportan evidencias sobre las causas. El patrón observado de aumento del riesgo podría deberse a un diagnóstico más precoz de cáncer de mama en las usuarias de AOC, a los efectos biológicos de los AOC o a una combinación de ambos. Los cánceres de mama diagnosticados en mujeres que han utilizado un AOC en alguna ocasión tienden a estar menos avanzados desde el punto de vista clínico que los diagnosticados en quienes nunca los han usado.

En casos raros se han reportado tumores hepáticos benignos y, aún más raramente, tumores hepáticos malignos en usuarias de AOC. En casos aislados, estos tumores han ocasionado hemorragias intraabdominales potencialmente mortales. Debe considerarse un tumor hepático en el diagnóstico diferencial en mujeres que toman AOC y que presentan dolor intenso en la parte superior del abdomen, aumento de tamaño del hígado o signos de hemorragia intraabdominal.

Los tumores malignos pueden ser potencialmente mortales o pueden tener un desenlace fatal.

Dosificación y Grupo Etario: Las frecuencias de los EA reportados en ensayos clínicos con Yasminiq®-Flex (N=2738) se resumen en la tabla siguiente. Los eventos adversos se presentan en orden decreciente de severidad dentro de cada grupo de frecuencia. Las frecuencias se definen como frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) y raras ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1000$).

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Clase de órgano o sistema (MedDRA versión 12.1)	Frecuentes	Raros
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)		Cáncer de mama, hiperplasia nodular focal.
Trastornos psiquiátricos	Labilidad emocional, Depresión/Humor depresivo, Disminución y pérdida de la libido	
Trastornos del sistema nervioso	Migraña	
Trastornos vasculares		Eventos tromboembólicos arteriales y venosos*
Trastornos gastrointestinales	Náusea	
Trastornos hepatobiliares		Colecistitis aguda
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Dolor mamario, Sangrado uterino inesperado y Sangrado del aparato genital sin más especificación	

Los eventos adversos en los ensayos clínicos se codificaron usando el diccionario MedDRA. Los diferentes términos de MedDRA que representan el mismo fenómeno médico se han agrupado como eventos adversos únicos para evitar diluir o enmascarar el efecto verdadero.

- Frecuencia estimada de estudios epidemiológicos que incluyen un grupo de anticonceptivos orales combinados. La frecuencia se encontraba en el límite con Muy raros
- En los "Eventos tromboembólicos arteriales y venosos" se resumen las entidades médicas siguientes: Embolia, trombosis y oclusión venosa profunda periférica/Infarto, embolia, trombosis y oclusión vascular pulmonar/Infarto de miocardio/Infarto cerebral y accidente cerebrovascular no especificado como hemorrágico.

Dosificación y grupo etario: Los anticonceptivos orales combinados, si se toman correctamente, tienen una tasa de falla de aproximadamente 1% al año. La tasa de falla puede aumentar si los comprimidos se olvidan o se toman incorrectamente.

Todos los días, a la misma hora aproximadamente, se debe tomar un comprimido con un poco de líquido. La toma de los comprimidos es continua durante al menos 24 días.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Durante los días 25-120 una mujer puede decidir cuándo tener un intervalo sin comprimidos de 4 días.

Un intervalo sin comprimidos no debe durar más de 4 días.

Se ha de tener un intervalo libre de comprimidos de 4 días después de un máximo de 120 días de toma continua de comprimidos.

Después de cada intervalo sin comprimidos de 4 días se inicia un nuevo ciclo de toma de comprimidos por un mínimo de 24 días hasta un máximo de 120 días.

Normalmente hay sangrado durante el intervalo sin comprimidos de 4 días y puede no haber terminado antes de que se tenga que tomar el próximo comprimido.

En el caso de manchado y/o sangrado continuos (tres días consecutivos) durante los días 25-120, se aconseja hacer el intervalo sin comprimidos de 4 días. Esto reducirá el número total de días de sangrado.

La toma de comprimidos se ha de iniciar el día 1 del ciclo natural de la mujer (es decir, el primer día de su sangrado menstrual).

Conducta a seguir si se olvida la toma de algún comprimido

Si la usuaria se retrasa menos de 24 horas en la toma de cualquier comprimido, la protección anticonceptiva no se reduce. La mujer debe tomar el comprimido tan pronto como se acuerde y debe tomar los comprimidos siguientes a la hora habitual.

Si la usuaria se retrasa más de 24 horas en la toma de cualquier comprimido, la protección anticonceptiva puede reducirse. La pauta a seguir en caso de olvido de comprimidos puede regirse por las dos reglas básicas siguientes:

- 1. La toma de comprimidos no debe interrumpirse nunca durante más de 7 días (por favor, tenga en cuenta que el intervalo recomendado sin comprimidos es de 4 días).**
- 2. Se requiere tomar los comprimidos de forma ininterrumpida durante 7 días para conseguir una supresión adecuada del eje hipotálamo-hipófisis-ovario.**

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

En consecuencia, en la práctica diaria se puede aconsejar lo siguiente:

- **Día 1-7**

La usuaria debe tomar el último comprimido olvidado tan pronto como se acuerde, incluso si esto significa tomar dos comprimidos a la vez. Posteriormente continúe tomando los comprimidos a su hora habitual. Además, durante los 7 días siguientes debe utilizar un método de barrera, como un preservativo. Si ha tenido relaciones sexuales en los 7 días previos, se debe considerar la posibilidad de un embarazo. Cuantos más comprimidos hayan sido olvidados y cuanto más cerca esté del intervalo sin comprimidos, mayor es el riesgo de embarazo.

- **Día 8-24**

La usuaria debe tomar el último comprimido olvidado tan pronto como se acuerde, incluso si esto significa tomar dos comprimidos a la vez. Posteriormente continúe tomando los comprimidos a su hora habitual. Siempre que la mujer haya tomado los comprimidos correctamente en los 7 días anteriores al primer comprimido olvidado, no es necesario utilizar medidas anticonceptivas adicionales. Sin embargo, si éste no es el caso, o si ha olvidado más de 1 comprimido, se le debe aconsejar a la mujer que tome precauciones adicionales hasta que haya tomado comprimidos continuamente sin interrupción durante al menos 7 días.

- **Día 25-120**

El riesgo de reducción de la seguridad puede ser inminente debido a la posibilidad de la cercanía del intervalo sin hormonas. Sin embargo, ajustando la pauta de toma de comprimidos, aún se puede prevenir la reducción de la protección anticonceptiva. Por consiguiente, si sigue una de las dos opciones siguientes, no necesitará adoptar precauciones anticonceptivas adicionales, siempre que en los 7 días anteriores al primer comprimido olvidado, la mujer haya tomado todos los comprimidos correctamente. Si éste no es el caso, se debe aconsejar a la mujer que siga la primera de estas dos opciones, y que además tome precauciones anticonceptivas adicionales durante los siguientes 7 días.

3. La usuaria debe tomar el último comprimido olvidado tan pronto como se acuerde, incluso si esto significa tomar dos comprimidos a la vez. Posteriormente continúe tomando los comprimidos a su hora habitual, hasta que haya tomado sin interrupción al menos 7 comprimidos consecutivos.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

4. La mujer también puede decidir tener un intervalo sin comprimidos de 4 días, incluyendo los días en que no tomó comprimidos para inducir el sangrado por privación, y posteriormente empezar un nuevo ciclo de toma de Yasminiq®-Flex.

Si la mujer olvidó comprimidos y posteriormente no tiene sangrado por privación en el próximo intervalo libre de comprimidos, se debe considerar la posibilidad de embarazo.

Consejos en caso de trastornos gastrointestinales

En caso de trastornos gastrointestinales severos, la absorción puede no ser completa y se deben tomar medidas anticonceptivas adicionales.

Si se producen vómitos en las 3 a 4 horas siguientes a la toma de un comprimido, es aplicable el consejo relativo al olvido de comprimidos, expuesto en la sección "Conducta a seguir si se olvida la toma de algún comprimido".

Vía de Administración: Oral

Interacciones:

- Efectos de otros medicamentos sobre Yasminiq®-Flex

Pueden ocurrir interacciones con fármacos inductores de enzimas microsomales que pueden producir aumento de la depuración de las hormonas sexuales y que pueden producir sangrado intracíclico y/o falla del anticonceptivo.

Las mujeres tratadas con cualquiera de estos fármacos deben usar temporalmente un método de barrera además del AOC o elegir otro método anticonceptivo. El método de barrera debe utilizarse durante el periodo de administración concomitante del fármaco y durante 28 días después de su interrupción. Durante el periodo en el que se usa el método de barrera, la toma de comprimidos no debe interrumpirse para tener un intervalo libre de comprimidos.

Sustancias que aumentan la depuración de los AOC (disminuyen la eficacia de los AOC por inducción enzimática) p.ej.:

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Fenitoína, barbituratos, primidona, carbamazepina, rifampicina y también posiblemente oxcarbazepina, topiramato, felbamato, griseofulvina y productos que contienen la hierba de San Juan.

Sustancias con efectos variables en la depuración de los AOC, p.ej.:

Cuando son co-administrados con AOC, muchos inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos y de la proteasa del VIH/HCV pueden aumentar o reducir las concentraciones plasmáticas de estrógeno o progestina.

Estos cambios pueden ser clínicamente relevantes en algunos casos.

Sustancias que interfieren con el metabolismo de los anticonceptivos hormonales combinados (inhibidores enzimáticos)

Los metabolitos principales de la drospirenona en el plasma humano son generados sin participación del sistema del citocromo P450. Por lo tanto, es improbable que los inhibidores de este sistema enzimático influyan el metabolismo de la drospirenona.

- Efectos de los AOC sobre otros medicamentos:

Los anticonceptivos orales pueden afectar el metabolismo de otros fármacos. En consecuencia, las concentraciones plasmáticas y tisulares pueden aumentar (p. ej. ciclosporina) o disminuir (p. ej. lamotrigina).

En base a los estudios de inhibición in vitro y a los estudios de interacción in vivo en mujeres voluntarias usando omeprazol, simvastatina y midazolam como sustratos marcadores, es improbable una interacción de la drospirenona a dosis de 3 mg con el metabolismo de otros fármacos.

- Pruebas de laboratorio

El uso de esteroides anticonceptivos puede influir en los resultados de ciertas pruebas de laboratorio. La drospirenona produce un aumento de la actividad de la renina plasmática y de la aldosterona plasmática, inducido por su leve actividad antimineralocorticoide.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 9.1.2.0.N10.

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar la Información para prescribir versión 2 vigente desde 07/10/2012, Inserto versión 2 vigente desde 07/10/2012 e Instructivo uso dispensador vigente desde 13/07/2012 para el producto e a referencia.

3.1.3. PRODUCTO BIOLÓGICO

3.1.3.1. COAGIL VII®

Expediente : 20059932
Radicado : 13056557
Fecha : 2013/03/14
Interesado : Valentech S.A.S.
Fabricante : Zao Generiu

Composición: Cada vial de Coagil VII® contiene 60 KUI (1,2 mg), 120 KUI (2,4 mg) ó 240 KUI (4,8 mg)

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Coagil VII® está indicado para el tratamiento de episodios hemorrágicos y para la prevención de hemorragia en pacientes sometidos a cirugía o a procedimientos invasivos dentro de los siguientes grupos:

- En pacientes con hemofilia congénita o inhibidores de los factores de coagulación VIII ó IX > 5 Unidades Bethesda (BU).
- En pacientes con hemofilia congénita en los que se prevé una alta respuesta anamnésica a la administración de factor VIII o factor IX.
- En pacientes con hemofilia adquirida.
- En pacientes con deficiencia congénita de factor VII.

En pacientes con trombastenia de Glanzmann con anticuerpos a GP IIb -IIIa y/o HLA, y con rechazo previo o presente a transfusiones de plaquetas

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo, o a cualquiera de los excipientes o proteínas de ratón, hámster o bovinas

Precauciones: En condiciones patológicas en las que el factor tisular sea mayor de lo que se considera normal, puede haber un riesgo potencial de desarrollar acontecimientos trombóticos o inducción de una Coagulación Intravascular Diseminada (CID) asociada al tratamiento con Coagil VII®.

En dicha situación se pueden encontrar pacientes con enfermedad aterosclerótica avanzada, traumatismo por aplastamiento, septicemia o CID. Debido al riesgo de complicaciones tromboembólicas, se debe tener cuidado a la hora de administrar Coagil VII® a pacientes con antecedentes de enfermedad coronaria, con enfermedad hepática, pacientes post-operados, neonatos o pacientes con riesgo de sufrir fenómenos tromboembólicos o coagulación intravascular diseminada. En cada una de estas situaciones se debe sopesar el posible beneficio del tratamiento con Coagil VII® en relación con el riesgo de estas complicaciones.

Embarazo

Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Coagil VII® durante el embarazo. Los datos obtenidos de un número limitado de embarazos dentro de las indicaciones aprobadas, indican que no hay efectos adversos de rFVIIa sobre el embarazo o sobre la salud del feto/neonato. Hasta la fecha, no hay disponible ningún otro dato epidemiológico relevante. Los estudios en animales no indican efectos nocivos directos o indirectos sobre el embarazo, el desarrollo embrionario/fetal, el desarrollo del parto o el posparto.

Lactancia

Se desconoce si rFVIIa se excreta por la leche materna. No se ha estudiado en animales si rFVIIa se excreta por la leche. La decisión de continuar/interrumpir el periodo de lactancia o continuar/interrumpir el tratamiento con Coagil VII® se debe tomar teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento con Coagil VII® para la madre.

Advertencias: Como factor de coagulación VIIa recombinante, Coagil VII® puede contener cantidades mínimas de IgG de ratón, IgG bovina y otras proteínas residuales del cultivo (proteínas de hámster y proteínas de suero bovino), existe la posibilidad remota de que los pacientes tratados con el producto puedan desarrollar hipersensibilidad a estas proteínas. En estos

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

casos se debe considerar el tratamiento con antihistamínicos por vía intravenosa.

Se debe suspender la administración inmediatamente si se producen reacciones alérgicas o de tipo anafiláctico. En caso de shock, se debe implementar el tratamiento médico estándar para el mismo. Se debe informar a los pacientes de los síntomas iniciales de las reacciones de hipersensibilidad. Si estos síntomas aparecen, se debe advertir al paciente que debe interrumpir el uso del producto inmediatamente y contactar con su médico.

En caso de hemorragias graves, el producto se debe administrar preferentemente en hospitales especializados en el tratamiento de pacientes hemofílicos con inhibidores del factor de coagulación VIII o IX, o si no es posible en estrecha colaboración con un médico especializado en el tratamiento de la hemofilia.

Si no se puede controlar la hemorragia es obligatoria la atención en el hospital. Los pacientes/cuidadores deben informar cuanto antes al médico/hospital supervisor sobre cualquier uso de Coagil VII®.

El tiempo de protrombina y la actividad coagulante del factor VII se debe monitorizar en pacientes con deficiencia de factor VII, antes y después de la administración de Coagil VII®. En caso de que la actividad del factor VIIa no consiga alcanzar el nivel esperado o la hemorragia no se controle después del tratamiento con las dosis recomendadas, se puede sospechar la formación de anticuerpos y se debe realizar un análisis de anticuerpos.

Reacciones adversas: Raramente se reportan reacciones de hipersensibilidad (entre 1 de cada 10.000 y 1 de cada 1.000 dosis).

Efectos adversos graves

- Trombos en las arterias o en el corazón que han producido infarto de miocardio o cerebral.
- Trombos en las venas de los pulmones, piernas o en el lugar de la inyección.
- Trombos en el hígado principalmente en pacientes con enfermedad hepática, o sometidos a cirugía hepática.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

- Reacciones anafilácticas

En la gran mayoría de los casos reportados de trombos, los pacientes tenían predisposición a sufrir trastornos trombóticos debido a factores de riesgo preexistentes.

Efectos adversos menos graves

Con poca frecuencia (entre 1 de cada 1.000 y 1 de cada 100 dosis) se han reportado efectos adversos tales como reacciones alérgicas en la piel, fiebre y casos de respuesta inadecuada al tratamiento.

De forma rara (entre 1 de cada 10.000 y 1 de cada 1.000 dosis) se han reportado análisis de sangre que muestran cambios en el funcionamiento del hígado y náuseas.

Se han descrito casos de formación de anticuerpos frente a FVII (frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)). En algunos casos los anticuerpos mostraron un efecto inhibitorio in vitro. En la mayoría de estos casos estaban presentes factores de riesgo que pueden haber contribuido al desarrollo de anticuerpos como tratamiento previo con plasma humano y/o factor VII derivado de plasma, mutación grave del gen FVII y sobredosis de FVII. Se debe monitorizar a los pacientes con deficiencia de factor VII tratados con Coagil VII® en busca de anticuerpos frente al factor VII

Dosificación y grupo etario: El tratamiento debe iniciarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la hemofilia y/o de trastornos hemorrágicos.

- Hemofilia A o B con inhibidores o que se espera que tengan una elevada respuesta anamnésica.

Dosis

Coagil VII® debe administrarse tan pronto como sea posible luego de iniciarse un episodio hemorrágico. El medicamento se administra como inyección en bolo intravenoso (durante 2 a 5 minutos) y la dosis inicial recomendada es de 90 µg por Kg de peso corporal.

Después de la dosis inicial de Coagil VII® puede ser necesario administrar inyecciones adicionales cada 2 o 3 horas hasta lograr la hemostasia. La

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



duración del tratamiento y el intervalo entre inyecciones variará según la gravedad de la hemorragia, el procedimiento invasivo o la intervención quirúrgica realizada.

Dosis en niños

La experiencia clínica actual no justifica una diferenciación general en la dosificación entre niños y adultos, aunque el aclaramiento es más rápido en niños que en adultos. Por lo tanto, puede ser necesario utilizar dosis mayores de rFVIIa en pacientes pediátricos, con el fin de alcanzar unas concentraciones plasmáticas similares a las de los pacientes adultos.

Posología

Inicialmente cada 2-3 horas hasta conseguir la hemostasia.

De ser necesario continuar con el tratamiento, una vez conseguida la hemostasia, el intervalo entre las dosis se puede aumentar sucesivamente a cada 4, 6, 8 o 12 horas mientras esté indicado el tratamiento.

Episodios hemorrágicos leves a moderados (incluyendo atención ambulatoria)

La administración precoz ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de hemorragias articulares, musculares y mucocutáneas, de intensidad leve a moderada. Se recomiendan dos regímenes posológicos:

- Dos a tres inyecciones de 90 $\mu\text{g/Kg}$ de peso, administradas a intervalos de tres horas. Si se requiere un tratamiento posterior, se deberá administrar una dosis adicional de 90 $\mu\text{g/Kg}$ de peso.
- Una única inyección de 270 microgramos por $\mu\text{g/Kg}$ de peso

La duración del tratamiento en el domicilio no debe superar las 24 horas.

Episodios hemorrágicos graves

Se recomienda una dosis inicial de 90 $\mu\text{g/Kg}$ de peso corporal que se puede administrar en el camino hacia el centro hospitalario. La dosificación posterior variará según el tipo y gravedad de la hemorragia. La frecuencia de la dosis debe ser, inicialmente, cada 2 horas hasta que se observe mejoría clínica. Si está indicado continuar la terapia, el intervalo entre las dosis se puede aumentar a 3 horas durante 1 - 2 días. A continuación, el intervalo entre las dosis se puede aumentar, sucesivamente, a cada 4, 6, 8 o 12 horas durante el período que se considere que está indicado el tratamiento. Una hemorragia

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

importante puede ser tratada durante 2 - 3 semanas pero se puede alargar más el tratamiento si está clínicamente justificado.

Procedimiento invasivo / cirugía

Se debe administrar una dosis inicial de 90 µg/Kg de peso corporal inmediatamente antes de la intervención. La dosis debe repetirse después de 2 horas y a continuación a intervalos de 2 - 3 horas durante las primeras 24 - 48 horas, dependiendo de la intervención practicada y del estado clínico del paciente. En cirugía mayor, se debe mantener la administración de la dosis a intervalos de 2 - 4 horas, durante 6 - 7 días. A continuación, se puede aumentar el intervalo de dosificación a 6 - 8 horas durante otras 2 semanas de tratamiento. Los pacientes sometidos a cirugía mayor pueden ser tratados durante 2 - 3 semanas, hasta que se haya producido cicatrización.

- Hemofilia adquirida

Dosis e intervalos de dosificación

Coagil VII® se debe administrar tan pronto como sea posible después del inicio de un episodio hemorrágico. La dosis inicial recomendada es de 90 µg/Kg de peso, administrada mediante inyección en bolo intravenoso. Después de la dosis inicial de Coagil VII®, se pueden administrar más inyecciones en caso de ser necesarias. La duración del tratamiento y el intervalo entre inyecciones variará según la gravedad de la hemorragia, el carácter invasivo de los procedimientos o la cirugía a realizar.

El intervalo tras la dosis inicial debe ser de 2 – 3 horas. Una vez que se ha conseguido el control de la hemostasia, el intervalo de dosis se puede aumentar sucesivamente a cada 4, 6, 8 o 12 horas durante tanto tiempo como se considere necesario.

- Deficiencia de factor VII

Dosis e intervalos de dosificación

Para el tratamiento de episodios hemorrágicos y para la prevención de hemorragias en pacientes sometidos a cirugía o procedimientos invasivos, se recomienda una dosis de 15 - 30 µg/Kg de peso corporal administrada cada 4 - 6 horas hasta conseguir un control de la hemostasia. La dosis y frecuencia de

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

administración deben adaptarse individualmente dependiendo de la respuesta de cada persona.

- Trombastenia de Glanzmann

Dosis e intervalos de dosificación

Para el tratamiento de episodios hemorrágicos en pacientes que sufren cirugía o procedimientos invasivos, se recomienda una dosis de 90 µg (rango 80 - 120 µg) por kg de peso corporal administrada a intervalos de 2 horas (1,5 - 2,5 horas). Deben administrarse por lo menos 3 dosis para asegurar una hemostasia eficaz. La vía de administración recomendada es en bolo intravenoso ya que puede darse una falta de eficacia relacionada con la perfusión continua.

Para aquellos pacientes sin resistencia, las plaquetas son primera línea de tratamiento en la trombostenia de Glanzmann.

Vía de Administración: Intravenosa

Interacciones: Se desconoce el riesgo de una posible interacción entre Coagil VII® y concentrados de factores de coagulación. Se debe evitar el uso simultáneo de concentrados de complejos de protrombina, activados o no.

Se ha notificado que los antifibrinolíticos reducen la pérdida de sangre asociada a intervenciones quirúrgicas en pacientes hemofílicos, especialmente en cirugía ortopédica y cirugía en regiones ricas en actividad fibrinolítica, tales como la cavidad bucal. Sin embargo, la experiencia con la administración concomitante de antifibrinolíticos y terapia con Coagil VII® es limitada.

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Código ATC: B02BD08

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al concepto emitido en el Acta No. 23 de 2013, numeral 3.1.3.11, para continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos, para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

- Inserto versión "INS-F7R-ALL-CO (1-mar-13)

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar el producto de la referencia por cuanto los estudios de inmunogenicidad requeridos para este producto deben ser realizados en humanos. Adicionalmente, no se aceptan los estudios clínicos comparativos presentados por cuanto son insuficientes en casuística para demostrar la eficacia del producto frente a otros similares.

3.1.3.2. FRAGMENTOS F (AB')₂ DE INMUNOGLOBULINA EQUINA ANTIRRÁBICA

Expediente : 20064556
Radicado : 2013079966
Fecha : 19/07/2013
Interesado : Hb Human Bioscience
Fabricante : Bharat Serums And Vaccines Limited.

Composición:

Composición	Cantidad/vial
Fragmentos de inmunoglobulina equina antirrábica	No menos de 1000 U.I.
Cresol	No menos de 0.25% v/v
Cloruro de Sodio	9.0 mg / mL
Glicina	3.75 mg/ mL
Agua para inyección	Cantidad suficiente para

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Para la prevención de la rabia en los pacientes en riesgo de estar expuesto a la rabia después del contacto con un animal rabioso o un animal el cual se presume es rabioso. Fragmentos F (AB')₂ de Inmunoglobulina Equina Antirrábica no constituye un tratamiento antirrábico y siempre debe ser usado en conjunción con la vacuna de la rabia.

Contraindicaciones: Debe utilizarse con extrema precaución en pacientes con antecedentes alérgicos conocidos a las proteínas equinas. El riesgo mortal

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

asociado a la rabia prevalece sobre cualquier contraindicación potencial. La administración debe efectuarse imperativamente en un centro antirrábico, bajo control médico. No administrar por vía intravenosa (riesgo de choque), por consiguiente, hay que verificar que la aguja no haya penetrado en un vaso sanguíneo. El embarazo no es una contraindicación para la instauración del tratamiento antirrábico en postexposición; sin embargo, si existe la posibilidad, será preferible el uso de inmunoglobulina antirrábica de origen humano.

Precauciones y Advertencias: A pesar del alto grado de purificación del suero, se recomienda realizar una prueba en la piel antes de administrar Fragmentos F (AB')₂ de Inmunoglobulina Equina Antirrábica. La prueba en la piel consiste en una inyección intradérmica con una dilución 1:10 de Fragmentos F (AB')₂ de Inmunoglobulina Equina Antirrábica (0.1 mL) en el exterior del antebrazo con el fin de obtener un anillo de color naranja (3 mm de diámetro duro). Se debe utilizar una inyección intradérmica equivalente con solución salina como control. Si al cabo de 15 minutos después de la inyección intradérmica se observa eritema (> 6 mm), edema local o una reacción sistémica y el control no muestra tal reacción dérmica se considera prueba positiva. La inmunoglobulina antirrábica equina (el principio activo de los Fragmentos F (AB')₂ de Inmunoglobulina Equina Antirrábica), ha sido reportado como una alternativa segura y asequible a la inmunoglobulina antirrábica humana. Un resultado positivo no es una contraindicación formal para el uso del suero, pero debe ser considerada como una advertencia. En tales casos, Fragmentos F (AB')₂ de Inmunoglobulina Equina Antirrábica debe ser administrado solamente después de asegurar la facilidad para superar el shock anafiláctico. Una prueba negativa no es una garantía absoluta de la ausencia de una reacción alérgica de tipo inmediato.

Reacciones adversas: Se pueden desarrollar reacciones de hipersensibilidad de tipo inmediato o diferido en la administración de Fragmentos F (AB')₂ de Inmunoglobulina Equina Antirrábica. Las reacciones inmediatas observadas son reacciones anafilácticas con hipertensión, disnea, urticaria. Las reacciones retardadas consisten en reacción inflamatoria, fiebre, prurito, rash o urticaria, adenopatías y artralgia.

Dosificación y grupo etario:

Tratamiento:

Es importante que se haga el tratamiento local de las mordeduras y arañazos que puedan estar contaminados con el virus de la rabia, sin importar el

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

tiempo que haya transcurrido desde el contacto. Se recomiendan algunos procedimientos de primeros auxilios como el lavado inmediato de la herida con agua y jabón, detergente u otras sustancias que tengan un efecto letal sobre el virus de la rabia. El suero contra la rabia debe inyectarse tan pronto como sea posible después de la exposición.

Categoría	Tipo de contacto con un animal doméstico o salvaje, sospechoso o confirmado con rabia o animales no disponibles para observación.	Tratamiento recomendado
I	Contacto o alimentación de los animales, lameduras en la piel.	Ninguno, si la historia clínica está disponible.
II	Mordedura directa de la piel. Pequeños arañazos sin sangrado. Lameduras en piel abierta.	Administrar la vacuna inmediatamente. Suspender el tratamiento si el animal permanece sano durante un período de observación de 10 días, o si el animal muere y se han obtenido pruebas negativas para la rabia por las técnicas de laboratorio apropiadas.
III	Arañazos o mordeduras transdérmicas individuales o múltiples. Contaminación de las mucosas con saliva (es decir, lamedura)	Administrar la vacuna contra la rabia y Fragmentos F (AB') ₂ de Inmunoglobulina Equina Antirrábica inmediatamente. Suspender el tratamiento si el animal permanece sano durante un período de observación de 10 días, o si el animal muere y se han obtenido pruebas negativas para la rabia por las técnicas de

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

		laboratorio apropiadas.
--	--	-------------------------

Para la prevención de la rabia, se recomienda el tratamiento combinado de inmunoglobulina - vacuna, aunque la experiencia indica que la vacuna por sí sola podría ser suficiente para exposiciones mínimas (Categoría II). La dosis recomendada es de 40 U.I. / kg de peso corporal. Si es anatómicamente posible, la dosis debe ser infiltrada alrededor de las heridas. El resto se debe administrar por vía intramuscular (en la región de los glúteos) en una dosis única. La primera dosis de la vacuna debe ser inoculada al mismo tiempo que la inmunoglobulina, pero en diferentes partes del cuerpo. En ningún caso se debe exceder la dosis de la inmunoglobulina contra la rabia porque la inmunoglobulina puede suprimir parcialmente la producción activa de anticuerpos. Tanto niños como adultos reciben la misma dosis de 40 U.I. / Kg de peso corporal. Cuando se considere apropiado, se debe comenzar el tratamiento contra el tétanos y se debe administrar medicamentos antimicrobianos para controlar otras infecciones distintas de la rabia.

Vía de Administración: Intramuscular / subcutánea

Interacciones: La prevención de la rabia después del riesgo de contaminación requiere la administración simultánea de inmunoglobulina antirrábica y de la vacuna. La vacuna contra la rabia debe inocularse en una parte diferente del cuerpo a la de la inmunoglobulina, contra-lateral si es posible. En este caso se reduce al mínimo la interferencia. El antisuero no debe administrarse en la misma jeringa de la vacuna.

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Código ATC: J06BB05

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

- Evaluación farmacológica
- Información para prescribir versión SPC-CO-07-13.
- Información para paciente versión IP-CO-07-2013.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar información sobre la caracterización fisicoquímica del producto incluyendo riesgos de contaminación (viral, priónica, etc). Adicionalmente debe allegar certificados de Buenas Prácticas de Manufactura y de aprobación de venta en el país de origen del producto.

3.1.3.3. ULINASTATINA 100000 U.I. SOLUCIÓN INYECTABLE

Expediente : 20064557
Radicado : 2013079968
Fecha : 2013/07/19
Interesado : HB human Bioscience S.A.S.
Fabricante : Bharat Serums and Vaccines Limited.

Composición: Cada vial por 5 mL Contienen Ulinastatina 100000 U.I.

Forma farmacéutica: Solución inyectable.

Indicaciones:

- Tratamiento para el síndrome de respuesta inflamatoria sistémico severo (sepsis severa).
- Pancreatitis Aguda.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al medicamento.
- Lactancia.

Precauciones: Este medicamento debe ser administrado con precaución, si el paciente tiene historia de alergia.

Este medicamento no reemplaza los métodos terapéuticos tradicionales para shock séptico.

Embarazo

Poblaciones pediátricas.

Advertencias: No usar en pacientes hipersensibles.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Reacciones Adversas: Casos raros de erupciones, picazón y dolor en el sitio de la inyección.

Raros casos de alergia.

Casos raros de elevación de SGOT y SGPT.

Casos raros de náuseas, vómitos y diarrea.

Dosificación y Grupo Etario:

Sepsis Severa: Administrar de 1 a 2 viales de 100.000 I.U. de Ulinastatina (reconstituido en 100 ml de dextrosa al 5% o 100 ml de 0,9% solución salina) por infusión intravenosa durante 1 hora cada sesión, de 1 a 3 veces al día durante 3 a 5 días.

Pancreatitis Aguda: Administrar de 1 vial de 100.000 I.U. de Ulinastatina (reconstituido en 250 ml de dextrosa al 5%) por infusión intravenosa durante 2 horas por día durante 3 días, entonces iniciar tratamiento de 50.000 I.U de 5 a 10 días.

Vía de Administración: I.V.

Interacciones: En estudios clínicos se ha demostrado que el bloqueo neuromuscular de vecuronio o rocuronio puede verse retrasado por la utilización de ulinastatina.

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.

- Evaluación farmacológica.
- Inclusión en normas farmacológicas.
- Inserto versión CO-IPP-07-13.
- Información para prescribir versión CO-SPC-07-13.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que la información presentada es insuficiente para determinar la real utilidad del producto en las indicaciones solicitadas teniendo en cuenta que se propone como una terapia adyuvante al tratamiento

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

estándar y que no se demostraron diferencias significativas en aspectos relacionados como la mejoría clínica en general, la disfunción en órgano blanco y el uso concomitante con vasopresores. Por lo anterior debe presentar información que permita desvirtuar lo mencionado.

Adicionalmente, la Sala recomienda allegar información sobre la caracterización fisicoquímica del producto incluyendo riesgos de contaminación.

3.1.3.4. TEGELINE® 50 mg/mL, POLVO Y SOLVENTE PARA PERFUSIÓN.

Expediente : 20034901
Radicado : 2013068440
Fecha : 2013/06/24
Interesado : LFB Biomedicaments

Composición: Cada vial contiene Inmunoglobulina Humana Normal 2,5 g.

Forma farmacéutica: Polvo estéril para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Terapia de reposición en:

Síndromes de inmunodeficiencia primaria tales como: Agammaglobulinemias e hipogammaglobulinemias congénitas. Inmunodeficiencia variable común. Inmunodeficiencia combinada grave. Síndrome de Wiskott - Aldrich. Mieloma o leucemia linfocítica crónica con hipogammaglobulinemia secundaria grave e infecciones recurrentes. Niños con sida congénito e infecciones recurrentes.

Inmunomodulación: Púrpura trombocitopénica idiopática (PTI) en niños o adultos con alto riesgo de hemorragia o antes de ser sometidos a cirugía para corregir la cifra de plaquetas. Síndrome de Guillain Barré. Enfermedad de Kawasaki trasplante alogénico de médula ósea.

Contraindicaciones: Este medicamento está contraindicado en las siguientes situaciones: Hipersensibilidad a las inmunoglobulinas humanas, especialmente en los pacientes que presentan una deficiencia en IgA y con anticuerpos circulantes anti-IgA; hipersensibilidad conocida a algunos de los constituyentes de la preparación.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Precauciones y advertencias: Para establecer el diagnóstico de neuropatía motora multifocal (NMM), se debe realizar previamente una experticia clínica ante un centro de referencia para las neuropatías periféricas o las enfermedades neuromusculares.

El inicio del tratamiento con tegeline de la polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PIDC) se debe realizar después del concepto de un centro de referencia dedicado a las neuropatías periféricas o las enfermedades neuromusculares. Algunos efectos secundarios pueden estar asociados al flujo de la administración. Se debe respetar el flujo y los pacientes deben permanecer bajo vigilancia durante todo el tiempo de la perfusión con el fin de detectar eventuales signos de intolerancia.

El riesgo de reacciones anafilácticas, incluso estado de choque, es muy frecuente: En caso de perfusión intravenosa rápida en los pacientes hipo o agamaglobulinémicos con o sin déficit de IgA y más particularmente después de la primera perfusión de IgIV o cuando el último tratamiento con las IgIV es de más de 8 semanas. Las verdaderas respuestas alérgicas a este medicamento son raras. En casos muy raros de deficiencia en IgA, se puede desarrollar una intolerancia a las inmunoglobulinas, donde los pacientes tienen anticuerpos anti-IgA. En raras ocasiones, las IgIV pueden inducir una caída brutal de la presión arterial asociada a una reacción anafiláctica incluso en los pacientes que han presentado una buena tolerancia a una administración anterior de IgIV.

A menudo se pueden evitar las complicaciones potenciales, por lo que es deseable: Vigilar de cerca el flujo de las perfusiones; asegurarse al inicio de la tolerancia de la administración de las IgIV por medio de una perfusión lenta (1 mL/Kg/h); en caso de diabetes latente o una glicosuria pasajera puede ocurrir diabetes o un régimen bajo en carbohidratos, para tener en cuenta la concentración de sacarosa (2 g/g de IgG); mantener a los pacientes bajo vigilancia durante el tiempo de la perfusión con el fin de detectar eventuales signos de intolerancia. En caso de perfusión intravenosa rápida es más frecuente el riesgo de accidentes tromboembólicos arteriales y venosos, especialmente en los sujetos con riesgo vascular.

Se han reportado casos de insuficiencia renal aguda en pacientes que reciben las IgIV. En la mayoría de los casos, se identificaron factores de riesgo cuando existe una insuficiencia renal pre-existente, diabetes, hipovolemia, obesidad,

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

toma de medicamentos nefróticos o una edad superior a 65 años. En los pacientes la administración de IgIV impone: Una correcta hidratación antes de la administración del IgIV, vigilar la diuresis, dosificar la creatinina, evitar asociar diurética de asa. Aunque estos casos de insuficiencia renal han estado asociados al uso de varias especialidades de IgIV, las que contienen sacarosa como estabilizante representan la gran parte. También en los pacientes con riesgo, se debe contemplar la posibilidad del uso de las preparaciones de IgIV que no contienen sacarosa.

En caso de reacciones de tipo alérgico o anafiláctico, es conveniente interrumpir de inmediato la perfusión. En caso de shock, se debe seguir el tratamiento sintomático instaurado. Se debe mantener al paciente bajo observación por lo menos 20 minutos después de haber terminado la perfusión. En el caso de la primera perfusión de IgIV, se debe mantener el paciente bajo observación durante al menos 1 hora después de finalizar la perfusión. El riesgo de transmisión de agentes infecciosos, incluso aquellos que es desconocida su naturaleza, no puede ser definitivamente excluido cuando se administran medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano.

Este riesgo se limita por medio de: Controles estrictos efectuados en el momento de la selección de los donadores por medio de entrevista médica y realización de análisis de diagnóstico, sobre todo en tres virus patógenos mayores, VIH, VHC, VHB; la búsqueda del material genómico del virus de la hepatitis C en el pool de plasma el procedimiento de extracción/purificación que incluye las etapas de eliminación y (o) de inactivación viral cuya capacidad fue validada para el VIH, el VHB y el VHC, con la ayuda de modelos de virus. La eficacia de la eliminación y/o de la inactivación viral queda limitada respecto a algunos virus sin envoltura que son particularmente resistentes. Este medicamento contiene 8 mg de sodio por 10 ml: para tener en cuenta en las personas que siguen una dieta estricta baja en sal.

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 la actualización de los kit empleados para evaluar la presencia de VIH en el plasma y actualización de los datos de fraccionamiento del plasma 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

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

recomienda aprobar la actualización de los Kit empleados para evaluar la presencia de VIH en el plasma y la actualización de los datos de fraccionamiento del plasma para el producto de la referencia.

3.1.3.5. GLUTAPAK-R

Expediente : 19932281
Radicado : 2013074129
Fecha : 2013/07/08
Interesado : Amarey Nova Medical S.A.

Composición: L-Glutamina 10 g, Maltodextrina 5 g, Lactobacillus Reuteri 100 millones UFC.

Forma farmacéutica: Polvo para reconstituir a suspensión oral

Indicaciones: Disbacteriosis Intestinal.

Contraindicaciones: En pacientes con enfermedad hepática, debido a que presentan una predisposición a la acumulación de metabolitos de la glutamina. Contraindicado en pacientes con enfermedad renal, debido a que los pacientes pueden experimentar disminuida la eliminación renal de amonio u ácido glutámico y en prematuros. No administrar por vía parenteral.

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

3.1.3.6. HUMIRA TM

Expediente : 19939766
Radicado : 2013072291

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Fecha : 2013/07/03
Interesado : AbbVie S.A.S.

Composición: Cada jeringa prellenada y vial por 0,8 mL contienen adalimumab 40 mg.

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Indicado para reducir los signos y síntomas e inhibir la progresión del daño estructural en pacientes adultos con artritis reumatoidea moderada a severamente activa que no han respondido satisfactoriamente a uno o más agentes antirreumáticos modificadores de enfermedad (ARME). Puede emplearse solo o en combinación con metotrexato y otros agentes ARME.

Artritis psoriática y artritis temprana
Espondilitis anquilosante.

Tratamiento de la psoriasis en placa crónica moderada a severa.

Inhibición de la progresión del daño estructural y mejora en la función física en pacientes con artritis psoriática.

En pacientes con enfermedad de Crohn que no han respondido a la terapia convencional o han perdido respuesta o son intolerantes al infliximab. Humira ha demostrado curación de la mucosa y cierre de la fístula en forma completa en pacientes con enfermedad de Crohn moderada a severa ileocolónica. Humira induce y mantiene la respuesta clínica a largo plazo y la remisión en pacientes con la enfermedad de Crohn moderada a severa, Humira reduce el riesgo de hospitalización y cirugía relacionada con la enfermedad de Crohn.

Artritis idiopática juvenil poliarticular, en niños y adolescentes de 4 a 17 años de edad.

Contraindicaciones: No deberá administrarse a pacientes con conocida hipersensibilidad al adalimumab o a alguno de los excipientes de la formulación. Con el empleo de antagonistas del FNT se ha informado de infecciones serias de sepsis, incluyendo casos fatales. El tratamiento no deberá iniciarse en pacientes con infecciones activas, tales como infecciones crónicas o localizadas, hasta que las mismas estén controladas. La administración deberá suspenderse si los pacientes presentan un nuevo proceso infeccioso hasta que el mismo esté controlado. Se deberá aconsejar a las mujeres en edad fértil evitar el embarazo durante el tratamiento. Durante la lactancia, se

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

deberá decidir entre interrumpir la lactancia o el fármaco, tomando en cuenta la importancia de la medicación para la madre.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora evaluación farmacológica, con el fin de continuar con el proceso de renovación del registro sanitario para el producto de la referencia.

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. Sin embargo, la Sala aclara el concepto emitido en el Acta No. 58 de 2012, numeral 3.3.2., en el sentido de retirar el término “artritis temprana” de las Indicaciones, quedando así:

Indicaciones: Indicado para reducir los signos y síntomas e inhibir la progresión del daño estructural en pacientes adultos con artritis reumatoidea moderada a severamente activa que no han respondido satisfactoriamente a uno o más agentes antirreumáticos modificadores de enfermedad (ARME). Puede emplearse solo o en combinación con metotrexato y otros agentes ARME.

Artritis psoriática.

Espondilitis anquilosante.

Tratamiento de la psoriasis en placa crónica moderada a severa.

Inhibición de la progresión del daño estructural y mejora en la función física en pacientes con artritis psoriática.

En pacientes con enfermedad de Crohn que no han respondido a la terapia convencional o han perdido respuesta o son intolerantes al infliximab. Humira TM ha demostrado curación de la mucosa y cierre de la fístula en forma completa en pacientes con enfermedad de Crohn moderada a severa ileocolónica. Humira TM induce y mantiene la respuesta clínica a largo plazo y la remisión en pacientes con la enfermedad de Crohn moderada a severa, Humira TM reduce el riesgo de hospitalización y cirugía relacionada con la enfermedad de Crohn.

Artritis idiopática juvenil poliarticular, en niños y adolescentes de 4 a 17 años de edad.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

3.1.3.7. REBIF 22 µg/ 0.5 mL SOLUCIÓN INYECTABLE

Expediente : 19900028
Radicado : 2013073685
Fecha : 2013/07/05
Interesado : Merck S.A.

Composición: Cada jeringa prellenada de 0.5 mL contiene Interferón beta 1a recombinante humano 22 µg (6 millones de UI).

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: El Rebif® está indicado para el tratamiento de los pacientes con esclerosis múltiple y con dos o más brotes durante los 2 últimos años. No se ha demostrado su eficacia en aquellos pacientes con esclerosis múltiple secundaria progresiva que ya no presenten actividad de brotes.

Contraindicaciones: Inicio del tratamiento en el embarazo. Pacientes con hipersensibilidad conocida al Interferón beta natural o recombinante o a cualquiera de los excipientes. Pacientes con depresión grave activa y/o ideación suicida. Contiene alcohol bencílico, por lo que no debe usarse en lactantes y/o niños prematuros.

El grupo 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 conceptuar sobre los insertos basado en el MDS versión 8.0 para las dos presentaciones comerciales previamente autorizadas: presentaciones de jeringas prellenadas y presentación inyectoras Rebif, allegado por el interesado mediante escrito radicado bajo el número de la referencia. Adicionalmente el interesado solicita autorización de la adición del fabricante de la sustancia activa para el producto de la referencia el cual ya fue previamente autorizado para el registro de Rebif 44 µg/0.5 mL multidosis aprobada en Acta No. 8 de 2013, numeral 3.1.3.10.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los insertos basado en el MDS versión 8.0 para las dos presentaciones comerciales previamente autorizadas para el producto de la referencia: Jeringas prellenadas e Inyectores Rebif.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Adicionalmente, la Sala hace extensivo el concepto emitido en el Acta No. 08 de 2013, numeral 3.1.3.10., en el sentido de recomendar aprobar la adición del fabricante para la presentación de 22 µg/0.5 mL Solución inyectable para el producto de la referencia.

3.1.3.8. VIALEBEX ®20 g/100 mL.

Expediente : 20049988
Radicado : 2013068437
Fecha : 2013/06/24
Interesado : LFB Biomedicaments

Composición: Cada vial por 100 mL contiene albumina humana de origen plasmático 20 g.

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Restauración y mantenimiento del volumen sanguíneo circulante cuando se ha demostrado una hipovolemia y que la utilización de un coloide es adecuada. La elección de albúmina en vez de un coloide artificial depende de la situación clínica del paciente.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la albúmina o a cualquiera de sus excipientes.

Precauciones: En caso de alergia o de reacción anafiláctica, la administración debe ser suspendida inmediatamente. En caso de shock, se debe instaurar el tratamiento sistemático.

- En todas las situaciones en donde la hipovolemia con sus consecuencias y la hemodilución pueden representar un riesgo particular para el paciente, se debe utilizar la albúmina con precaución. Estas condiciones son por ejemplo: Insuficiencia cardiaca descompensada, hipertensión arterial, várices esofágicas, edema pulmonar, síndromes hemorrágicos, anemia severa, anuria.
- El poder coloide-osmótico de la albúmina humana a 200 mg/ml (20%) es cuatro veces superior a la del plasma. Por consiguiente, después de la administración de albúmina concentrada, es conveniente tomar las

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

medidas necesarias para asegurar una hidratación adaptada al paciente, que debe ser vigilada, con el fin de prevenir toda sobre carga circulatoria y toda hiper-hidratación.

- Las soluciones de albúmina humana a 200 mg/ml (20%) son relativamente poco concentradas en electrolitos comparativamente con las soluciones de albúmina humana a 40-50 mg/ml (4-5%) los resultados electrolíticos del paciente deben ser vigilados después de la administración de la albúmina se deben tomar las medidas necesarias para restaurar o mantener el equilibrio electrolítico.
- La solución de albúmina no se debe diluir con agua para preparaciones inyectables debido a riesgo de hemólisis en el paciente. es necesario el seguimiento a la coagulación y al hematocrito después de la administración de un volumen importante. Se debe tener cuidado de asegurar una substitución adaptada de los otros componentes sanguíneos (factores de coagulación, electrolitos, plaquetas y eritrocitos)
- Se puede producir una hipovolemia cuando la posología y el flujo de administración no se adaptan al estado circulatorio del paciente, se debe interrumpir de inmediato la inyección en el momento en que aparezcan los primeros signos de sobre carga cardio (cefaleas, disnea, turgencia de las venas yugulares vascular) o en un aumento de la presión arterial, de la presión venosa o de un edema pulmonar.
- Las medidas habituales de prevención de riesgo de transmisión de agentes infecciosos por los medicamentos preparados a partir de sangre o de plasma humano, incluyen la selección clínica de los donantes, la búsqueda de los marcadores específicos de infección en cada donador y sobre la mezcla del plasma así como la puesta en marcha en el procedimiento de manufactura de etapas efectivas para la inactivación/eliminación viral. Sin embargo, cuando se administran medicamentos preparados a partir de sangre o de plasma humano, no se puede excluir totalmente el riesgo de transmisión de agentes infecciosos, esto aplica también a los virus desconocidos o emergentes u otro tipo de agentes infecciosos.
- No se ha reportado ningún tipo de contaminación viral por albúmina humana fabricada de acuerdo con las especificaciones de la farmacopea europea y los procedimientos establecidos.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

El grupo 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 conceptuar sobre el inserto mayo de 2013 (información para el usuario), resumen de las características del producto mayo de 2013, los kit empleados para evaluar la presencia de VIH en el plasma, actualización de los datos del fraccionamiento del plasma, allegados 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 recomienda aprobar el inserto versión de mayo de 2013 (información para el usuario), resumen de las características del producto versión mayo de 2013, actualización de los Kits empleados para evaluar la presencia de VIH en el plasma y de los datos del fraccionamiento del plasma para el producto de la referencia.

3.1.3.9. WILFACTIN® 1000 UI/ 10 mL.

Expediente : 20020364
Radicado : 2013068435
Fecha : 2013/06/24
Interesado : LFB Biomedicaments

Composición: Cada vial contiene factor humano Von Willebrand ROC 1000 U.I.

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Para el tratamiento y prevención de hemorragias y en situaciones quirúrgicas de la enfermedad de willebrand cuando el tratamiento solo con desmopresina (DDAVP) no es efectivo o está contraindicado.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o cualquiera de sus excipientes.

El grupo 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 conceptuar sobre el inserto versión mayo

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

2013 (información al usuario), resumen de las características del producto (mayo 2013), actualización de los kits empleados para evaluar la presencia de VIH en el plasma, actualización de los datos de fraccionamiento del plasma, 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 recomienda aprobar el inserto versión de mayo de 2013 (información para el usuario), actualización de los Kits empleados para evaluar la presencia de VIH en el plasma y de los datos del fraccionamiento del plasma para el producto de la referencia.

Asimismo, el interesado debe corregir en el resumen de las características del producto la información en el folio 14, en el sentido de cambiar “No hay riesgo de complicaciones tromboembólicas” por “Existe el riesgo de complicaciones tromboembólicas en pacientes con factores de riesgo conocido” y corregir lo relacionado con la temperatura máxima de almacenamiento siendo de 25 °C lo correcto.

3.1.3.10. INSULINA GLARGINA 100 UI/mL

Expediente : 20060229
Radicado : 13054448
Fecha : 25/07/2013
Interesado : Vitalchem Laboratories de Colombia S.A.
Fabricante : Landsteiner Scientific S.A. de C.V.

Composición: Cada mL contiene 100 UI de Insulina Glargina.

Forma farmacéutica: Solución inyectable.

Indicaciones: Insulina Glargina está indicada para pacientes con Diabetes Mellitus tipo I y II que requieren manejo terapéutico con insulina.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la insulina glargina o a cualquiera de los componentes de la fórmula.

La insulina glargina no se utilizará para tratamiento de pacientes con cetoacidosis.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Condición de Venta: Con formula facultativa.

Código ATC: A10A E04.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora alcance al concepto emitido en el Acta No. 23 de 2013, numeral 3.1.3.14, con el fin de continuar con el proceso de aprobación del producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora ratifica el concepto emitido en el Acta No. 39 de 2013, numeral 3.1.3.11., en el sentido de recomendar negar el producto de la referencia, por cuanto la información aportada no permite modificar el concepto de esta Sala.

3.1.3.11. NOVORAPID

Radicado : 2013078774
Expediente : 1991093
Fecha : 17/07/2013
Interesado : Novo Nordisk Colombia S.A.S

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora alcance al radicado 2013047352 conceptuado en el Acta No. 36 de 2013, numeral 3.1.3.5., en el sentido que se tengan en cuenta que en la renovación de registro sanitario del producto de la referencia, las indicaciones del producto sean aprobadas de la siguiente manera: “ Indicaciones: Tratamiento de la diabetes mellitus en adultos, adolescentes y niños de 2 años de edad o más”, lo anterior teniendo en cuenta la indicación que es declarada en el inserto del producto allegado con la solicitud, así como la información clínica presentada que soporta el uso del producto en adolescentes y niños de 2 años o más edad.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara que la indicación para el producto de la referencia es: Tratamiento de la diabetes mellitus en adultos, adolescentes y niños de 2 años de edad o más; dado que el interesado presentó evidencia clínica que soporta el uso del producto en adolescentes y niños de 2 años o más edad.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

3.1.3.12. ZALTRAP®

Expediente : 20057131
Radicado : 2012148659
Fecha : 2012/12/12
Interesado : Sanofi-Aventis de Colombia S.A.

Composición: Cada mL de solución inyectable para infusión intravenosa contiene 25 mg de aflibercept.

Forma farmacéutica: Solución inyectable para infusión intravenosa.

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, consultar la información actual 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 No. 12 de 2013, numeral 3.1.3.2., en el sentido de solicitar se pueda evaluar de forma independiente la documentación radicada bajo No. 2012148659 y la aquí anexa, con el fin de continuar con la solicitud de evaluación farmacológica del producto Zaltrap Solución Inyectable para infusión intravenosa, tendiente a la obtención del registro sanitario con protección de datos a la información no divulgada acorde con el Decreto 2085 de 2002, su inclusión en normas farmacológicas y la aprobación de inserto / información prescriptiva armonizada para la región de Latino América de este producto según CCDSV02.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora ratifica el concepto emitido en el Acta No. 12 de 2013, numeral 3.1.3.2., teniendo en cuenta que el principio activo aflibercept se encuentra incluido en

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

normas farmacológicas y con protección para un tercero dado que presentó estudios y certificaciones para tal fin. Adicionalmente, la Sala aclara que el producto Zaltrap® no cumple con lo establecido en el artículo 1° del decreto 2085 de 2002, “...*No se considera nueva entidad química los nuevos usos o segundos usos...*”, por lo anterior no es procedente la evaluación farmacológica.

3.1.4. NUEVA ASOCIACIÓN

3.1.4.1. DIACEREÍNA 50 mg + PARACETAMOL 325 mg DIACEREÍNA 50 mg + PARACETAMOL 500 mg

Expediente : 20063699
Radicado : 2013070938
Fecha : 2013/06/28
Interesado : Novamed S.A.
Fabricante : C.I. Farmacapsulas S.A.

Composición:

Cada tableta contiene Diacereína 50 mg + paracetamol 325 mg.
Cada tableta contiene Diacereína 50 mg + paracetamol 500 mg.

Forma farmacéutica: Tabletas.

Indicaciones: Manejo sintomático de osteoartrosis.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la diacereína, a sustancias de estructura similar o a cualquiera de los excipientes, enfermedad inflamatoria intestinal, como colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn, obstrucción o pseudo-obstrucción intestinal. Insuficiencia renal o hepática graves, niños, embarazo y lactancia.

No use el producto si usted es alérgico al Acetaminofén o a los otros ingredientes del producto.

Precauciones y Advertencias: Los antiácidos derivados de magnesio, aluminio y calcio pueden disminuir la adsorción digestiva de diacereína; en el caso de

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

administración concomitante, debe dejarse un intervalo de tiempo como mínimo de dos horas entre la toma de cualquiera de estos preparados y diacereína.

Con acetaminofén: Consulte al médico si tiene problemas en el hígado o en el riñón. Consulte a su médico si los síntomas no mejoran. Manténgase el producto fuera del alcance de los niños.

Reacciones Adversas: Efectos adversos con diacereína:

Gastrointestinales: Pueden presentar heces blandas y dolor abdominal, de intensidad moderada que suelen desaparecer a los pocos días. La toma del medicamento con los alimentos disminuye la incidencia de estos efectos. En 1% de los pacientes se ha observado melanosia de la mucosa recto-cólica.

Renales y urinarios: Oscurecimiento de la orina, relacionada con la estructura del fármaco que carece de relevancia clínica.

Dermatológicos: Se han descrito algunos casos de prurito, eczema y erupción cutánea en 1% o más, de los pacientes.

Efectos adversos con paracetamol:

Suspender el medicamento si:

- 1) Se presentan reacciones alérgicas como erupciones cutáneas o prurito (picação), algunas veces con problemas de respiración o inflamación de labios, lengua, garganta o cara.
- 2) Se presenta salpullido o peladuras en la piel o úlceras en la boca.
- 3) Se ha sufrido previamente de problemas en la respiración cuando ha ingerido ácido acetil salicílico u otros AINEs y se presenta una reacción similar con este producto.
- 4) Se presenta sangrado inesperado al cepillarse
- 5) Estas reacciones son raras.

Dosificación y Grupo Etario: Adultos y mayores de 18 años: Una tableta cada 12 horas.

Vía de Administración: Oral.

Interacciones: Interacciones de diacereína:

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

No se han descrito interacciones farmacológicas con Warfarina, fenitoína, indometacina, ácido acetil salicílico, glibenclamida, hidroclorotiazida y AINES. Tampoco las hubo en los estudios de interacción con cimetidina y paracetamol.

Interacciones de paracetamol

Consultar al médico antes de consumir el medicamento, si está consumiendo warfarina u otros medicamentos anticoagulantes.

El riesgo de toxicidad con paracetamol (acetaminofén) se puede incrementar al suministrar concomitantemente con otros fármacos potencialmente hepatotóxicos o que induzcan las enzimas microsomales hepáticas. La absorción del paracetamol se puede acelerar con la metoclopramida. La administración de probenecid puede alterar las concentraciones plasmáticas del paracetamol. La colestiramina disminuye la absorción del paracetamol. Se ha descrito hepatotoxicidad en pacientes que reciben isoniazida. Se puede incrementar el riesgo de sangrado en pacientes que reciben anticoagulantes. Se han descrito casos de hepatotoxicidad o neutropenia en pacientes que recibían zidovudina, aunque estos hallazgos no han sido consistentes. El paracetamol aumenta la eliminación urinaria de la lamotrigina.

Condición de Venta: Venta con fórmula médica.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora evaluación farmacológica de la nueva asociación para el producto de la referencia en las concentraciones de 50 mg / 325 mg y 50 mg / 500 mg.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar el producto de la referencia por cuanto no hay suficiente evidencia clínica que demuestre la verdadera utilidad y seguridad de la combinación, comparada con el uso de cada uno de los principios activos de manera independiente.

3.1.4.2. ULTIBRO™ BREEZHALER®

Expediente : 20064394
Radicado : 2013078190
Fecha : 16/07/2013

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Interesado : Novartis de Colombia S.A
Fabricante : Novartis Pharma Stein AG

Composición: Cada cápsula contiene 143 µg de maleato de indacaterol (que equivalen a 110 µg de indacaterol) y 63 µg de bromuro de glicopirronio (que equivalen a 50 µg de glicopirronio).

Forma farmacéutica: Polvo para inhalación en cápsulas duras de 110 µg de indacaterol y 50 µg de glicopirronio.

Indicaciones: Ultibro Breezhaler está indicado como tratamiento broncodilatador de mantenimiento que se administra una vez al día para el alivio de los síntomas y la disminución de las reagudizaciones en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

Contraindicaciones: Ultibro Breezhaler está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al indacaterol, glicopirronio o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias: Ultibro Breezhaler no debe administrarse con productos que contienen otros agonistas adrenérgicos β de acción prolongada o antagonistas muscarínicos de acción prolongada, que son las clases farmacológicas a las que pertenecen los principios activos de Ultibro Breezhaler.

Asma

Ultibro Breezhaler no debe utilizarse para el tratamiento del asma, pues no se tienen datos en esta indicación.

No debe utilizarse contra episodios agudos

Ultibro Breezhaler no está indicado para el tratamiento de los episodios agudos de broncoespasmo.

Hipersensibilidad relacionada con el indacaterol

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad inmediatamente después de la administración de indacaterol, que es uno de los fármacos componentes de Ultibro Breezhaler. Si se manifiestan signos indicativos de reacciones alérgicas (especialmente dificultad para respirar o ingerir, hinchazón de lengua, labios y rostro, urticaria o erupción cutánea), se debe retirar de inmediato Ultibro Breezhaler e instituir un tratamiento alternativo.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Broncoespasmo paradójico

Al igual que sucede con otras terapias inhalatorias, la administración de Ultibro Breezhaler puede provocar un broncoespasmo paradójico que puede llegar a ser mortal. En caso de broncoespasmo paradójico, se debe retirar de inmediato Ultibro Breezhaler e instituir un tratamiento alternativo.

Efectos anticolinérgicos vinculados al glicopirronio

Como otros medicamentos que contienen anticolinérgicos, Ultibro Breezhaler debe utilizarse con cautela en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho o retención urinaria.

Se debe asesorar a los pacientes sobre los signos y síntomas de dicho glaucoma y hay que pedirles que dejen de utilizar Ultibro Breezhaler y que se pongan en contacto con el médico de inmediato cuando aparezcan tales signos o síntomas.

Pacientes con disfunción renal grave

En los pacientes con disfunción renal grave (filtración glomerular estimada inferior a 30 ml/min/1,73 m²) o con nefropatía terminal que necesitan diálisis, Ultibro Breezhaler sólo se debe utilizar si los beneficios previstos justifican los posibles riesgos. Es necesario vigilar de cerca la posible aparición de reacciones adversas en dichos pacientes.

Efectos sistémicos de los agonistas β

Por lo general, no se observan efectos clínicamente importantes sobre el aparato cardiovascular tras la administración de Ultibro Breezhaler en la dosis recomendada; no obstante, como todos los compuestos que contienen agonistas adrenérgicos β_2 , Ultibro Breezhaler debe utilizarse con cautela en los pacientes con trastornos cardiovasculares (coronariopatías, infarto agudo de miocardio, arritmias cardíacas, hipertensión), en los pacientes con trastornos convulsivos o tirotoxicosis y aquellos extremadamente sensibles a los agonistas adrenérgicos β_2 .

Al igual que sucede con otros medicamentos que contienen agonistas adrenérgicos β_2 inhalados, Ultibro Breezhaler no debe administrarse más asiduamente o en dosis mayores que las recomendadas.

Efectos cardiovasculares de los agonistas β

Como otros compuestos que contienen agonistas adrenérgicos β_2 , Ultibro Breezhaler puede provocar un efecto cardiovascular clínicamente significativo

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013





en algunos pacientes, a juzgar por los aumentos del pulso, la tensión arterial o los síntomas. Ante tales manifestaciones, podría ser necesario retirar el medicamento. Además, los agonistas adrenérgicos β pueden producir alteraciones del ECG, como el aplanamiento de la onda T y la depresión del segmento ST, si bien se desconoce el significado clínico de tales anomalías.

En los estudios clínicos en los que Ultibro Breezhaler se administró en la dosis terapéutica recomendada no se han observado efectos clínicamente importantes sobre la prolongación del intervalo QTc.

Hipopotasemia con los agonistas β

Los agonistas adrenérgicos β_2 pueden producir una acusada hipopotasemia en ciertos pacientes, la que a su vez puede tener efectos adversos sobre el aparato cardiovascular. La disminución del potasio sérico suele ser transitoria y no requiere un aporte complementario de potasio. En los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) grave, la hipopotasemia puede verse potenciada por la hipoxia y el tratamiento concomitante, lo cual puede aumentar la susceptibilidad a las arritmias cardíacas.

En los estudios clínicos en los que Ultibro Breezhaler se administró en la dosis terapéutica recomendada no se ha observado que la hipopotasemia produzca efectos clínicamente importantes.

Hiper glucemia con los agonistas β

La inhalación de dosis elevadas de agonistas adrenérgicos β_2 puede aumentar la glucosa plasmática. Tras el inicio del tratamiento con Ultibro Breezhaler es necesaria una vigilancia más estrecha de la glucemia en los pacientes diabéticos. En los estudios clínicos, más pacientes del grupo de Ultibro Breezhaler (4,1%) que del grupo del placebo (2,3%) experimentaron variaciones clínicamente notables de la glucemia en la dosis recomendada. Ultibro Breezhaler no ha sido investigado en pacientes con diabetes mellitus que no estuviera adecuadamente compensada.

Reacciones adversas: El perfil toxicológico de Ultibro Breezhaler se basa en la experiencia de uso del medicamento y de sus monofármacos componentes.

Resumen del perfil toxicológico

La experiencia toxicológica con Ultibro Breezhaler comprende hasta 15 meses de exposición al medicamento administrado en la dosis terapéutica (110/50 μ g).

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Los síntomas característicos del perfil toxicológico son los típicamente anticolinérgicos y betadrenérgicos que se relacionan con los monofármacos componentes de la asociación. Otras reacciones adversas muy frecuentes relacionadas con el producto farmacéutico (descritas con una frecuencia $\geq 3\%$ y con mayor asiduidad que con el placebo) fueron la tos y el dolor bucofaríngeo (que incluye la irritación de garganta).

En la dosis recomendada, el perfil toxicológico de Ultibro Breezhaler en los pacientes con EPOC revelaba efectos sistémicos clínicamente insignificantes de estimulación adrenérgica β_2 . Las variaciones medias de la frecuencia cardíaca eran inferiores a un latido por minuto y los casos de taquicardia fueron raros y se describieron con menor frecuencia que con el placebo. No se han detectado prolongaciones importantes del QT_cF en comparación con el placebo. La frecuencia de intervalos QT_cF dignos de mención [es decir, >450 ms] y de notificaciones de hipopotasemia fue similar a la del placebo.

Resumen tabulado de reacciones adversas registradas en los ensayos clínicos

Se consideró que una reacción adversa se debía a la asociación en dosis fijas cuando o bien no se observaba con ninguno de los monofármacos componentes o cuando, habiéndose observado con alguno de éstos, se registraba con una frecuencia superior con Ultibro Breezhaler que con esos componentes (150 μ g de indacaterol y 50 μ g de glicopirronio). Para evitar repeticiones, cuando existe la posibilidad de que la misma reacción adversa se manifieste con Ultibro Breezhaler y los monofármacos componentes, la misma se muestra bajo el producto asociado a la mayor frecuencia.

Se han ordenado por clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA las reacciones adversas notificadas durante los seis primeros meses de dos ensayos clínicos fundamentales de fase III de 6 y 12 meses de duración, respectivamente. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones adversas se clasifican por orden decreciente de frecuencia. En cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se especifican por orden decreciente de gravedad. También se indica la categoría de frecuencia de cada reacción adversa aplicando la siguiente convención (CIOMS III): muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); infrecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10\,000$), incluidas las notificaciones aisladas.

Ultibro Breezhaler produjo reacciones adversas similares a las de los monofármacos componentes. Como Ultibro Breezhaler contiene indacaterol y

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1

glicopirronio, cabe esperar que se produzcan reacciones adversas del mismo tipo y gravedad que las que se asocian a tales componentes.

Tabla 1 Reacciones adversas observadas con Ultibro Breezhaler en dos ensayos clínicos comparativos con placebo

Reacciones adversas	Indacaterol/ glicopirronio 110/50 µg una vez al día N=699 n (%)	Placebo N=345 n (%)	Categoría de frecuencia
Infecciones e infestaciones			
Infecciones de las vías respiratorias altas**	81 (11,6)	56 (16,2)	Muy frecuente
Infecciones en las vías urinarias	13 (1,9)	3 (0,9)	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso			
Mareos	12 (1,7)	3 (0,9)	Frecuente
Trastornos oculares			
Glaucoma*	1 (0,1)	(0)	Infrecuente
Trastornos cardíacos			
Palpitaciones**	6 (0,9)	4 (1,2)	Infrecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino			
Tos	40 (5,7)	11 (3,2)	Frecuente
Dolor bucofaringeo, incluida la irritación de garganta	23 (3,3)	9 (2,6)	Frecuente
Epistaxis	3 (0,4)	(0)	Infrecuente
Trastornos gastrointestinales			
Dispepsia	15 (2,1)	4 (1,2)	Frecuente
Caries dentales	8 (1,1)	2 (0,6)	Frecuente
Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo			
Dolor osteomuscular	7 (1,0)	1 (0,3)	Frecuente
Trastornos renales y urinarios			
Obstrucción vesical y retención urinaria	4 (0,6)	(0)	Infrecuente
Trastornos generales y en el lugar de la administración			
Fiebre (pirexia)*	15 (2,1)	5 (1,4)	Frecuente
Dolor torácico	11 (1,6)	2 (0,6)	Frecuente
*Nueva reacción adversa observada con la asociación de Ultibro Breezhaler, pero no con los monofármacos componentes.			
**Estas reacciones adversas fueron más frecuentes con el placebo, pero se incluyeron en la tabla debido a que se notificaron con una frecuencia absoluta mayor que con los monofármacos componentes (150 µg de indacaterol y 50 µg de glicopirronio).			

Información adicional sobre los monofármacos componentes

A continuación se presentan las reacciones adversas registradas con cada monofármaco componente de Ultibro Breezhaler. Ultibro Breezhaler puede producir las mismas reacciones adversas que las descritas con los monofármacos respectivos, aunque no se hayan observado en los ensayos clínicos fundamentales.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Indacaterol

Los datos de seguridad conjuntos obtenidos con el indacaterol en la EPOC (en dosis de 150 o 300 µg) permitieron identificar las siguientes reacciones adversas enumeradas por orden decreciente de frecuencia: rinofaringitis, cefalea, sinusitis, espasmos musculares, rinorrea, edema periférico, mialgia, cardiopatía isquémica, prurito o exantema, diabetes e hiperglucemia, fibrilación auricular, hipersensibilidad, parestesia, taquicardia, broncoespasmo paradójico.

Glicopirronio

Los datos de seguridad conjuntos obtenidos con el glicopirronio en la EPOC permitieron identificar las siguientes reacciones adversas enumeradas en orden de frecuencia decreciente: sequedad bucal, gastroenteritis, insomnio, dolor en las extremidades, prurito, fatiga, astenia, congestión sinusal, rinitis, hiperglucemia, hipoestesia y fibrilación auricular.

Descripción de reacciones adversas específicas

El acontecimiento anticolinérgico adverso más frecuente fue la sequedad bucal (0,6% frente al 0,3% con el placebo) que sin embargo se registró con menor frecuencia con Ultibro Breezhaler que con el glicopirronio en monoterapia. La mayoría de los casos de sequedad bucal estaban presuntamente relacionados con el medicamento, eran de naturaleza leve y ninguno resultó grave. Se observó con frecuencia tos, que por lo general era de intensidad leve.

Algunos acontecimientos adversos graves, como la hipersensibilidad y la cardiopatía isquémica, se han notificado como reacciones adversas al indacaterol en monoterapia. La frecuencia notificada de hipersensibilidad y de cardiopatía isquémica con Ultibro Breezhaler fue del 0,1% en ambos casos (frente al 0,0% y al 0,3% con el placebo, respectivamente).

Poblaciones especiales

En los pacientes mayores de 75 años de edad, se observó una mayor frecuencia de infecciones en las vías urinarias en el grupo de Ultibro Breezhaler que en el del placebo (3,5 frente a 2,8%).

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Dosificación y Grupo Etario:

Población destinataria general

La dosis recomendada de Ultibro Breezhaler es la inhalación diaria del contenido de una cápsula de 110/50 µg usando el inhalador de Ultibro Breezhaler.

Poblaciones especiales

Disfunción renal

Ultibro Breezhaler puede administrarse en la dosis recomendada a pacientes con disfunción renal leve o moderada. En los pacientes con disfunción renal grave o con nefropatía terminal que necesitan diálisis sólo puede administrarse en la dosis recomendada si los beneficios previstos justifican los posibles riesgos.

Disfunción hepática

Ultibro Breezhaler puede administrarse en la dosis recomendada a pacientes con disfunción hepática leve o moderada. No se dispone de datos en pacientes con disfunción hepática grave.

Pacientes pediátricos

Ultibro Breezhaler no debe administrarse a los pacientes menores de 18 años de edad.

Pacientes geriátricos

Ultibro Breezhaler puede administrarse en la dosis recomendada a los pacientes mayores de 75 años de edad.

Modo de administración

Las cápsulas de Ultibro Breezhaler sólo deben administrarse por vía inhalatoria oral, usando únicamente el inhalador de Ultibro Breezhaler. No deben ingerirse.

Ultibro Breezhaler debe administrarse todos los días a la misma hora. Si se omite una dosis, es necesario administrarla cuanto antes el mismo día. Se debe pedir a los pacientes que no tomen más de una dosis al día.

Las cápsulas de Ultibro Breezhaler deben conservarse siempre dentro de los blísteres para protegerlas de la humedad y solo deben extraerse inmediatamente antes de usarlas

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Al prescribir Ultibro Breezhaler, se debe enseñar a los pacientes a utilizar correctamente el inhalador.

Vía de administración: Vía inhalatoria oral

Interacciones: Interacciones vinculadas a Ultibro Breezhaler

La administración simultánea de indacaterol y glicopirronio por vía inhalatoria oral no afectó la farmacocinética individual de cada fármaco en el estado estacionario.

No se han realizado estudios de interacción farmacológica específicos con Ultibro Breezhaler. La información sobre las posibles interacciones de Ultibro Breezhaler se basa en el potencial de interacción de los dos fármacos que lo componen.

Interacciones vinculadas al indacaterol

No se ha visto que el indacaterol interactúe con la medicación. Los estudios in vitro han indicado que el indacaterol tiene escaso potencial de interacción metabólica con fármacos en los niveles de exposición sistémicos que se alcanzan en la práctica clínica.

Interacciones previstas por las que no se recomienda el uso simultáneo

Bloqueantes adrenérgicos β

Los bloqueantes adrenérgicos β pueden paliar o antagonizar los efectos de los agonistas adrenérgicos β_2 .

Por consiguiente, Ultibro Breezhaler no debe administrarse junto con bloqueantes adrenérgicos β (incluidos los colirios), a menos que su uso sea absolutamente indispensable. En caso de necesidad, se debe dar preferencia a los bloqueantes adrenérgicos β cardiosselectivos, aunque éstos deben administrarse con precaución.

Fármacos que pueden prolongar el intervalo QTc

Ultibro Breezhaler, como otros medicamentos que contienen bloqueantes adrenérgicos β_2 , debe administrarse con cautela a pacientes que reciben tratamiento con inhibidores de la monoaminoxidasa, antidepresores tricíclicos o fármacos que pueden prolongar el intervalo QT, pues cabe la posibilidad de que se potencien los efectos de tales sustancias sobre dicho intervalo. Los

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

fármacos que prolongan el intervalo QT pueden aumentar el riesgo de arritmia ventricular.

Simpaticomiméticos

La administración concurrente de otros simpaticomiméticos (solos o en asociación) puede potenciar los efectos no deseados del indacaterol.

Hipopotasemia

El tratamiento simultáneo con derivados de la metilxantina, esteroides o diuréticos no ahorradores de potasio puede potenciar el posible efecto hipopotasémico de los agonistas adrenérgicos β_2 .

Interacciones observadas que se deben tomar en consideración

Interacciones farmacológicas basadas en el metabolismo y el transporte

La inhibición de factores contribuyentes clave de la depuración del indacaterol tales como el citocromo 3A4 (CYP3A4) y la glucoproteína P (P-gp) no afecta la inocuidad de las dosis terapéuticas de indacaterol. Se realizaron estudios de interacción farmacológica con inhibidores potentes y específicos del CYP3A4 y la P-gp (es decir, ketoconazol, eritromicina, verapamilo y ritonavir). El verapamilo se usó como inhibidor prototípico de la P-gp registrándose un AUC entre 1,4 y dos veces mayor y una $C_{m\acute{a}x}$ 1,5 veces mayor. Cuando el indacaterol se administró con eritromicina se obtuvo un AUC entre 1,4 y 1,6 veces mayor y una $C_{m\acute{a}x}$ 1,2 veces mayor. La inhibición conjunta de P-gp y CYP3A4 mediante el ketoconazol (un inhibidor extremadamente potente de ambos) duplicó el AUC y produjo una $C_{m\acute{a}x}$ 1,4 veces mayor. El tratamiento simultáneo con ritonavir (otro inhibidor del CYP3A4 y la P-gp) produjo un AUC entre 1,6 y 1,8 veces mayor, pero la $C_{m\acute{a}x}$ no se vio afectada. Todos estos datos indican que la modulación de la actividad de ambas proteínas P-gp y CYP3A4 afecta la depuración sistémica, y que la duplicación del AUC causada por el potente inhibidor dual ketoconazol es un reflejo del impacto de la inhibición conjunta máxima. Dados los antecedentes de inocuidad del tratamiento con indacaterol en los ensayos clínicos de hasta un año de duración en los que se administraron dosis de 600 μ g del fármaco, la magnitud del aumento de la exposición debido a interacciones farmacológicas no plantea ningún riesgo de seguridad.

Interacciones vinculadas al glicopirronio

Los estudios in vitro revelan que no es probable que Ultibro Breezhaler inhiba o induzca el metabolismo de otros fármacos o procesos en los que participan

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

transportadores de fármacos. El metabolismo que involucra la participación de varias enzimas desempeña un papel secundario en la eliminación del glicopirronio. Es poco probable que la inhibición o la inducción del metabolismo del glicopirronio alteren de forma significativa la exposición sistémica al fármaco.

Interacciones previstas por las que no se recomienda el uso simultáneo

Anticolinérgicos

No se ha estudiado la administración de Ultibro Breezhaler con medicamentos inhalados que contienen anticolinérgicos y, por consiguiente, como en el caso de otros medicamentos que contienen anticolinérgicos, no se recomienda.

Interacciones observadas que se deben tomar en consideración

Cimetidina u otros inhibidores del transporte de cationes orgánicos

En un estudio clínico efectuado en voluntarios sanos, la cimetidina, un inhibidor del transporte de cationes orgánicos que contribuye supuestamente a la eliminación renal del glicopirronio, aumentó la exposición total (AUC) al glicopirronio en un 22% y redujo la depuración renal en un 23%. A juzgar por la magnitud de estas variaciones, no cabe esperar que se produzcan interacciones farmacológicas de interés clínico cuando se administra Ultibro Breezhaler junto con cimetidina u otros inhibidores del transporte de cationes orgánicos.

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:

- Evaluación farmacológica y aprobación de la asociación :
 - Composición: Cada cápsula contiene 143 µg de maleato de indacaterol (que equivalen a 110 µg de indacaterol) y 63 µg de bromuro de glicopirronio (que equivalen a 50 µg de glicopirronio).
 - Forma farmacéutica: Polvo para inhalación en cápsulas duras de 110 µg de indacaterol y 50 µg de glicopirronio.
- Aprobación de indicación.
- Aprobación de las contraindicaciones, advertencias y precauciones.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

- Aprobación del inserto y declaración sucinta de fecha de distribución 05 de Septiembre de 2012.
- Aprobación de posología.
- Asignación de norma farmacológica.
- Asignación de la condición de venta.

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 cápsula contiene 143 µg de maleato de indacaterol (que equivalen a 110 µg de indacaterol) y 63 µg de bromuro de glicopirronio (que equivalen a 50 µg de glicopirronio).

Forma farmacéutica: Polvo para inhalación en cápsulas duras de 110 µg de indacaterol y 50 µg de glicopirronio.

Indicaciones: Ultibro Breezhaler está indicado como tratamiento broncodilatador de mantenimiento que se administra una vez al día para el alivio de los síntomas y la disminución de las reagudizaciones en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

Contraindicaciones: Ultibro Breezhaler está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al indacaterol, glicopirronio o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias: Ultibro Breezhaler no debe administrarse con productos que contienen otros agonistas adrenérgicos β de acción prolongada o antagonistas muscarínicos de acción prolongada, que son las clases farmacológicas a las que pertenecen los principios activos de Ultibro Breezhaler.

Asma

Ultibro Breezhaler no debe utilizarse para el tratamiento del asma, pues no se tienen datos en esta indicación.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

No debe utilizarse contra episodios agudos.

Ultibro Breezhaler no está indicado para el tratamiento de los episodios agudos de broncoespasmo.

Hipersensibilidad relacionada con el indacaterol.

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad inmediatamente después de la administración de indacaterol, que es uno de los fármacos componentes de Ultibro Breezhaler. Si se manifiestan signos indicativos de reacciones alérgicas (especialmente dificultad para respirar o ingerir, hinchazón de lengua, labios y rostro, urticaria o erupción cutánea), se debe retirar de inmediato Ultibro Breezhaler e instituir un tratamiento alternativo.

Broncoespasmo paradójico

Al igual que sucede con otras terapias inhalatorias, la administración de Ultibro Breezhaler puede provocar un broncoespasmo paradójico que puede llegar a ser mortal. En caso de broncoespasmo paradójico, se debe retirar de inmediato Ultibro Breezhaler e instituir un tratamiento alternativo.

Efectos anticolinérgicos vinculados al glicopirronio.

Como otros medicamentos que contienen anticolinérgicos, Ultibro Breezhaler debe utilizarse con cautela en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho o retención urinaria.

Se debe asesorar a los pacientes sobre los signos y síntomas de dicho glaucoma y hay que pedirles que dejen de utilizar Ultibro Breezhaler y que se pongan en contacto con el médico de inmediato cuando aparezcan tales signos o síntomas.

Pacientes con disfunción renal grave

En los pacientes con disfunción renal grave (filtración glomerular estimada inferior a 30 ml/min/1,73 m²) o con nefropatía terminal que necesitan diálisis, Ultibro Breezhaler sólo se debe utilizar si los beneficios previstos justifican los posibles riesgos. Es necesario vigilar de cerca la posible aparición de reacciones adversas en dichos pacientes.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Efectos sistémicos de los agonistas β

Por lo general, no se observan efectos clínicamente importantes sobre el aparato cardiovascular tras la administración de Ultibro Breezhaler en la dosis recomendada; no obstante, como todos los compuestos que contienen agonistas adrenérgicos β_2 , Ultibro Breezhaler debe utilizarse con cautela en los pacientes con trastornos cardiovasculares (coronariopatías, infarto agudo de miocardio, arritmias cardíacas, hipertensión), en los pacientes con trastornos convulsivos o tirotoxicosis y aquellos extremadamente sensibles a los agonistas adrenérgicos β_2 .

Al igual que sucede con otros medicamentos que contienen agonistas adrenérgicos β_2 inhalados, Ultibro Breezhaler no debe administrarse más asiduamente o en dosis mayores que las recomendadas.

Efectos cardiovasculares de los agonistas β

Como otros compuestos que contienen agonistas adrenérgicos β_2 , Ultibro Breezhaler puede provocar un efecto cardiovascular clínicamente significativo en algunos pacientes, a juzgar por los aumentos del pulso, la tensión arterial o los síntomas. Ante tales manifestaciones, podría ser necesario retirar el medicamento. Además, los agonistas adrenérgicos β pueden producir alteraciones del ECG, como el aplanamiento de la onda T y la depresión del segmento ST, si bien se desconoce el significado clínico de tales anomalías.

En los estudios clínicos en los que Ultibro Breezhaler se administró en la dosis terapéutica recomendada no se han observado efectos clínicamente importantes sobre la prolongación del intervalo QTc.

Hipopotasemia con los agonistas β

Los agonistas adrenérgicos β_2 pueden producir una acusada hipopotasemia en ciertos pacientes, la que a su vez puede tener efectos adversos sobre el aparato cardiovascular. La disminución del potasio sérico suele ser transitoria y no requiere un aporte complementario de potasio. En los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) grave, la hipopotasemia puede verse potenciada por la hipoxia y el tratamiento concomitante, lo cual puede aumentar la susceptibilidad a las arritmias cardíacas.

En los estudios clínicos en los que Ultibro Breezhaler se administró en la dosis terapéutica recomendada no se ha observado que la hipopotasemia produzca efectos clínicamente importantes.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Hiperglucemia con los agonistas β

La inhalación de dosis elevadas de agonistas adrenérgicos β_2 puede aumentar la glucosa plasmática. Tras el inicio del tratamiento con Ultibro Breezhaler es necesaria una vigilancia más estrecha de la glucemia en los pacientes diabéticos. En los estudios clínicos, más pacientes del grupo de Ultibro Breezhaler (4,1%) que del grupo del placebo (2,3%) experimentaron variaciones clínicamente notables de la glucemia en la dosis recomendada. Ultibro Breezhaler no ha sido investigado en pacientes con diabetes mellitus que no estuviera adecuadamente compensada.

Reacciones adversas: El perfil toxicológico de Ultibro Breezhaler se basa en la experiencia de uso del medicamento y de sus monofármacos componentes.

Resumen del perfil toxicológico

La experiencia toxicológica con Ultibro Breezhaler comprende hasta 15 meses de exposición al medicamento administrado en la dosis terapéutica (110/50 μ g).

Los síntomas característicos del perfil toxicológico son los típicamente anticolinérgicos y betadrenérgicos que se relacionan con los monofármacos componentes de la asociación. Otras reacciones adversas muy frecuentes relacionadas con el producto farmacéutico (descritas con una frecuencia $\geq 3\%$ y con mayor asiduidad que con el placebo) fueron la tos y el dolor bucofaríngeo (que incluye la irritación de garganta).

En la dosis recomendada, el perfil toxicológico de Ultibro Breezhaler en los pacientes con EPOC revelaba efectos sistémicos clínicamente insignificantes de estimulación adrenérgica β_2 . Las variaciones medias de la frecuencia cardíaca eran inferiores a un latido por minuto y los casos de taquicardia fueron raros y se describieron con menor frecuencia que con el placebo. No se han detectado prolongaciones importantes del QT_cF en comparación con el placebo. La frecuencia de intervalos QT_cF dignos de mención [es decir, >450 ms] y de notificaciones de hipopotasemia fue similar a la del placebo.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Resumen tabulado de reacciones adversas registradas en los ensayos clínicos.

Se consideró que una reacción adversa se debía a la asociación en dosis fijas cuando o bien no se observaba con ninguno de los monofármacos componentes o cuando, habiéndose observado con alguno de éstos, se registraba con una frecuencia superior con Ultibro Breezhaler que con esos componentes (150 µg de indacaterol y 50 µg de glicopirronio). Para evitar repeticiones, cuando existe la posibilidad de que la misma reacción adversa se manifieste con Ultibro Breezhaler y los monofármacos componentes, la misma se muestra bajo el producto asociado a la mayor frecuencia.

Se han ordenado por clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA las reacciones adversas notificadas durante los seis primeros meses de dos ensayos clínicos fundamentales de fase III de 6 y 12 meses de duración, respectivamente. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones adversas se clasifican por orden decreciente de frecuencia. En cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se especifican por orden decreciente de gravedad. También se indica la categoría de frecuencia de cada reacción adversa aplicando la siguiente convención (CIOMS III): muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); infrecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10\,000$), incluidas las notificaciones aisladas.

Ultibro Breezhaler produjo reacciones adversas similares a las de los monofármacos componentes. Como Ultibro Breezhaler contiene indacaterol y glicopirronio, cabe esperar que se produzcan reacciones adversas del mismo tipo y gravedad que las que se asocian a tales componentes.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1

Tabla 1 Reacciones adversas observadas con Ultibro Breezhaler en dos ensayos clínicos comparativos con placebo

Reacciones adversas	Indacaterol/ glicopirronio 110/50 µg una vez al día N=699 n (%)	Placebo N=345 n (%)	Categoría de frecuencia
Infecciones e infestaciones			
Infecciones de las vías respiratorias altas**	81 (11,6)	56 (16,2)	Muy frecuente
Infecciones en las vías urinarias	13 (1,9)	3 (0,9)	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso			
Mareos	12 (1,7)	3 (0,9)	Frecuente
Trastornos oculares			
Glaucoma*	1 (0,1)	(0)	Infrecuente
Trastornos cardíacos			
Palpitaciones**	6 (0,9)	4 (1,2)	Infrecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino			
Tos	40 (5,7)	11 (3,2)	Frecuente
Dolor bucofaringeo, incluida la irritación de garganta	23 (3,3)	9 (2,6)	Frecuente
Epistaxis	3 (0,4)	(0)	Infrecuente
Trastornos gastrointestinales			
Dispepsia	15 (2,1)	4 (1,2)	Frecuente
Caries dentales	8 (1,1)	2 (0,6)	Frecuente
Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo			
Dolor osteomuscular	7 (1,0)	1 (0,3)	Frecuente
Trastornos renales y urinarios			
Obstrucción vesical y retención urinaria	4 (0,6)	(0)	Infrecuente
Trastornos generales y en el lugar de la administración			
Fiebre (pirexia)*	15 (2,1)	5 (1,4)	Frecuente
Dolor torácico	11 (1,6)	2 (0,6)	Frecuente
*Nueva reacción adversa observada con la asociación de Ultibro Breezhaler, pero no con los monofármacos componentes.			
**Estas reacciones adversas fueron más frecuentes con el placebo, pero se incluyeron en la tabla debido a que se notificaron con una frecuencia absoluta mayor que con los monofármacos componentes (150 µg de indacaterol y 50 µg de glicopirronio).			

Información adicional sobre los monofármacos componentes.

A continuación se presentan las reacciones adversas registradas con cada monofármaco componente de Ultibro Breezhaler. Ultibro Breezhaler puede producir las mismas reacciones adversas que las descritas con los monofármacos respectivos, aunque no se hayan observado en los ensayos clínicos fundamentales.

Indacaterol

Los datos de seguridad conjuntos obtenidos con el indacaterol en la EPOC (en dosis de 150 o 300 µg) permitieron identificar las siguientes reacciones adversas enumeradas por orden decreciente de frecuencia: rinofaringitis, cefalea, sinusitis, espasmos musculares, rinorrea, edema

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

periférico, mialgia, cardiopatía isquémica, prurito o exantema, diabetes e hiperglucemia, fibrilación auricular, hipersensibilidad, parestesia, taquicardia, broncoespasmo paradójico.

Glicopirronio

Los datos de seguridad conjuntos obtenidos con el glicopirronio en la EPOC permitieron identificar las siguientes reacciones adversas enumeradas en orden de frecuencia decreciente: sequedad bucal, gastroenteritis, insomnio, dolor en las extremidades, prurito, fatiga, astenia, congestión sinusal, rinitis, hiperglucemia, hipoestesia y fibrilación auricular.

Descripción de reacciones adversas específicas.

El acontecimiento anticolinérgico adverso más frecuente fue la sequedad bucal (0,6% frente al 0,3% con el placebo) que sin embargo se registró con menor frecuencia con Ultibro Breezhaler que con el glicopirronio en monoterapia. La mayoría de los casos de sequedad bucal estaban presuntamente relacionados con el medicamento, eran de naturaleza leve y ninguno resultó grave. Se observó con frecuencia tos, que por lo general era de intensidad leve.

Algunos acontecimientos adversos graves, como la hipersensibilidad y la cardiopatía isquémica, se han notificado como reacciones adversas al indacaterol en monoterapia. La frecuencia notificada de hipersensibilidad y de cardiopatía isquémica con Ultibro Breezhaler fue del 0,1% en ambos casos (frente al 0,0% y al 0,3% con el placebo, respectivamente).

Poblaciones especiales.

En los pacientes mayores de 75 años de edad, se observó una mayor frecuencia de infecciones en las vías urinarias en el grupo de Ultibro Breezhaler que en el del placebo (3,5 frente a 2,8%).

Dosificación y Grupo Etario:

Población destinataria general

La dosis recomendada de Ultibro Breezhaler es la inhalación diaria del contenido de una cápsula de 110/50 µg usando el inhalador de Ultibro Breezhaler.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Poblaciones especiales

Disfunción renal

Ultibro Breezhaler puede administrarse en la dosis recomendada a pacientes con disfunción renal leve o moderada. En los pacientes con disfunción renal grave o con nefropatía terminal que necesitan diálisis sólo puede administrarse en la dosis recomendada si los beneficios previstos justifican los posibles riesgos.

Disfunción hepática

Ultibro Breezhaler puede administrarse en la dosis recomendada a pacientes con disfunción hepática leve o moderada. No se dispone de datos en pacientes con disfunción hepática grave.

Pacientes pediátricos

Ultibro Breezhaler no debe administrarse a los pacientes menores de 18 años de edad.

Pacientes geriátricos

Ultibro Breezhaler puede administrarse en la dosis recomendada a los pacientes mayores de 75 años de edad.

Modo de administración

Las cápsulas de Ultibro Breezhaler sólo deben administrarse por vía inhalatoria oral, usando únicamente el inhalador de Ultibro Breezhaler. No deben ingerirse.

Ultibro Breezhaler debe administrarse todos los días a la misma hora. Si se omite una dosis, es necesario administrarla cuanto antes el mismo día. Se debe pedir a los pacientes que no tomen más de una dosis al día.

Las cápsulas de Ultibro Breezhaler deben conservarse siempre dentro de los blísteres para protegerlas de la humedad y solo deben extraerse inmediatamente antes de usarlas

Al prescribir Ultibro Breezhaler, se debe enseñar a los pacientes a utilizar correctamente el inhalador.

Vía de administración: Vía inhalatoria oral

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Interacciones: Interacciones vinculadas a Ultibro Breezhaler

La administración simultánea de indacaterol y glicopirronio por vía inhalatoria oral no afectó la farmacocinética individual de cada fármaco en el estado estacionario.

No se han realizado estudios de interacción farmacológica específicos con Ultibro Breezhaler. La información sobre las posibles interacciones de Ultibro Breezhaler se basa en el potencial de interacción de los dos fármacos que lo componen.

Interacciones vinculadas al indacaterol

No se ha visto que el indacaterol interactúe con la comedicación. Los estudios in vitro han indicado que el indacaterol tiene escaso potencial de interacción metabólica con fármacos en los niveles de exposición sistémicos que se alcanzan en la práctica clínica.

Interacciones previstas por las que no se recomienda el uso simultáneo

Bloqueantes adrenérgicos β

Los bloqueantes adrenérgicos β pueden paliar o antagonizar los efectos de los agonistas adrenérgicos β_2 .

Por consiguiente, Ultibro Breezhaler no debe administrarse junto con bloqueantes adrenérgicos β (incluidos los colirios), a menos que su uso sea absolutamente indispensable. En caso de necesidad, se debe dar preferencia a los bloqueantes adrenérgicos β cardiosselectivos, aunque éstos deben administrarse con precaución.

Fármacos que pueden prolongar el intervalo QTc

Ultibro Breezhaler, como otros medicamentos que contienen bloqueantes adrenérgicos β_2 , debe administrarse con cautela a pacientes que reciben tratamiento con inhibidores de la monoaminoxidasa, antidepresores tricíclicos o fármacos que pueden prolongar el intervalo QT, pues cabe la posibilidad de que se potencien los efectos de tales sustancias sobre dicho intervalo. Los fármacos que prolongan el intervalo QT pueden aumentar el riesgo de arritmia ventricular.

Simpaticomiméticos

La administración concurrente de otros simpaticomiméticos (solos o en asociación) puede potenciar los efectos no deseados del indacaterol.

Hipopotasemia

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

El tratamiento simultáneo con derivados de la metilxantina, esteroides o diuréticos no ahorradores de potasio puede potenciar el posible efecto hipopotasémico de los agonistas adrenérgicos β_2 .

Interacciones observadas que se deben tomar en consideración

Interacciones farmacológicas basadas en el metabolismo y el transporte

La inhibición de factores contribuyentes clave de la depuración del indacaterol tales como el citocromo 3A4 (CYP3A4) y la glucoproteína P (P-gp) no afecta la inocuidad de las dosis terapéuticas de indacaterol. Se realizaron estudios de interacción farmacológica con inhibidores potentes y específicos del CYP3A4 y la P-gp (es decir, ketoconazol, eritromicina, verapamilo y ritonavir). El verapamilo se usó como inhibidor prototípico de la P-gp registrándose un AUC entre 1,4 y dos veces mayor y una $C_{m\acute{a}x}$ 1,5 veces mayor. Cuando el indacaterol se administró con eritromicina se obtuvo un AUC entre 1,4 y 1,6 veces mayor y una $C_{m\acute{a}x}$ 1,2 veces mayor. La inhibición conjunta de P-gp y CYP3A4 mediante el ketoconazol (un inhibidor extremadamente potente de ambos) duplicó el AUC y produjo una $C_{m\acute{a}x}$ 1,4 veces mayor. El tratamiento simultáneo con ritonavir (otro inhibidor del CYP3A4 y la P-gp) produjo un AUC entre 1,6 y 1,8 veces mayor, pero la $C_{m\acute{a}x}$ no se vio afectada. Todos estos datos indican que la modulación de la actividad de ambas proteínas P-gp y CYP3A4 afecta la depuración sistémica, y que la duplicación del AUC causada por el potente inhibidor dual ketoconazol es un reflejo del impacto de la inhibición conjunta máxima. Dados los antecedentes de inocuidad del tratamiento con indacaterol en los ensayos clínicos de hasta un año de duración en los que se administraron dosis de 600 μg del fármaco, la magnitud del aumento de la exposición debido a interacciones farmacológicas no plantea ningún riesgo de seguridad.

Interacciones vinculadas al glicopirronio

Los estudios in vitro revelan que no es probable que Ultibro Breezhaler inhiba o induzca el metabolismo de otros fármacos o procesos en los que participan transportadores de fármacos. El metabolismo que involucra la participación de varias enzimas desempeña un papel secundario en la eliminación del glicopirronio. Es poco probable que la inhibición o la inducción del metabolismo del glicopirronio alteren de forma significativa la exposición sistémica al fármaco.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Interacciones previstas por las que no se recomienda el uso simultáneo

Anticolinérgicos

No se ha estudiado la administración de Ultibro Breezhaler con medicamentos inhalados que contienen anticolinérgicos y, por consiguiente, como en el caso de otros medicamentos que contienen anticolinérgicos, no se recomienda.

Interacciones observadas que se deben tomar en consideración

Cimetidina u otros inhibidores del transporte de cationes orgánicos

En un estudio clínico efectuado en voluntarios sanos, la cimetidina, un inhibidor del transporte de cationes orgánicos que contribuye supuestamente a la eliminación renal del glicopirronio, aumentó la exposición total (AUC) al glicopirronio en un 22% y redujo la depuración renal en un 23%. A juzgar por la magnitud de estas variaciones, no cabe esperar que se produzcan interacciones farmacológicas de interés clínico cuando se administra Ultibro Breezhaler junto con cimetidina u otros inhibidores del transporte de cationes orgánicos.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 16.2.0.0.N80

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto y declaración sucinta de fecha de distribución 05 de Septiembre de 2012.

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. PICOPREP

Expediente : 20056344
Radicado : 2012142055 / 2013078750
Fecha : 17/07/2013
Interesado : Laboratorios Biopas S.A.
Fabricante : Ferring Pharmaceuticals (China) Co. Ltd

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Composición: Cada sobre contiene Picosulfato de Sodio 10 mg, Oxido de Magnesio ligero 3.5 g, Ácido Cítrico Anhidro 12 g.

Forma farmacéutica: Polvo para reconstituir a Solución Oral.

Indicaciones: Vaciado intestinal previo a exploración radiológica o endoscópica.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a alguno de los ingredientes del producto
- Insuficiencia cardíaca congestiva
- Retención gástrica
- Ulceración gastrointestinal
- Colitis tóxica
- Megacolon tóxico
- Íleo
- Náuseas y vómitos severos
- Condiciones quirúrgicas abdominales agudas como apendicitis aguda
- Conocimiento o sospecha de obstrucción gastrointestinal o perforación.
- Deshidratación grave
- Rabdomiólisis
- Hipermagnesemia
- Enfermedad intestinal inflamatoria activa

En pacientes con función renal severamente reducida, la acumulación de magnesio en plasma puede ocurrir. Otra preparación debe ser utilizada en tales casos.

Precauciones y Advertencias: No se ha probado el beneficio clínicamente relevante del vaciado intestinal previo a una cirugía colorrectal abierta electiva, los productos de vaciado intestinal sólo se deberán administrar antes de la cirugía intestinal si son imprescindibles. Los riesgos del tratamiento deben ser cuidadosamente sopesados contra los posibles beneficios y necesidades en función de procedimientos quirúrgicos realizados.

Se debe tener cuidado en pacientes con reciente cirugía gastro-intestinal, insuficiencia renal, enfermedad cardíaca o enfermedad inflamatoria intestinal.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Usar con precaución en pacientes tratados con medicamentos que puedan afectar el equilibrio hidroelectrolítico como por ejemplo, diuréticos, corticosteroides, litio.

Picoprep puede modificar la absorción de medicamentos por vía oral y debe utilizarse con precaución por ejemplo, ha habido informes aislados de convulsiones en pacientes tratados con antiepilépticos, con epilepsia controlada previamente.

Una ingesta oral insuficiente o excesiva de agua y electrolitos podría crear deficiencias clínicamente significativas, especialmente en pacientes menos aptos. En éste aspecto, los niños, las personas de edad avanzada, debilitados y en pacientes con riesgo de hipopotasemia pueden necesitar atención especial. Acción rápida correctiva se debe tomar para restablecer el equilibrio hidroelectrolítico y los fluidos en pacientes con signos o síntomas de hiponatremia.

El período de la limpieza intestinal no debe exceder de 24 horas ya que periodos más largos de preparación pueden aumentar el riesgo de desequilibrio hidroelectrolítico.

Este medicamento contiene 5 mmol (ó 195 mg) de potasio por sobre. Esto deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con insuficiencia renal o con dietas pobres en potasio.

Este medicamento contiene lactosa como un componente del saborizante. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa o galactosa no debe de tomar este medicamento.

Picoprep no debe ser utilizado como laxante de rutina.

Dosificación y Grupo Etario: Una dieta baja en residuos, se recomienda el día antes del procedimiento en el hospital.

Para evitar la deshidratación, se recomienda tomar una cantidad suficiente de líquidos claros, mientras que los efectos de Picoprep persisten.

Líquidos claros incluyen agua, caldo, jugo de fruta sin pulpa, bebidas gaseosas, té y / o café sin leche.

Directrices para la disolución:

Disolver el contenido de un sobre en un vaso de agua (aproximadamente 150 ml).

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Mezclar por 2-3 minutos; la solución que se formará ahora será un líquido turbio de color grisáceo, con un ligero olor a naranja. Beber la solución. Si estuviera muy caliente esperar hasta que se enfríe lo suficiente como para beberla.

Adultos (incluyendo ancianos): Si el procedimiento está previsto para la tarde, se recomienda utilizar el régimen de dosis fraccionada:

Régimen de dosis fraccionada (la noche antes y el día de la intervención)
El primer sobre de Picoprep se toma la noche antes del procedimiento, y el segundo se toma el día siguiente, en la mañana antes del procedimiento.

El día antes del procedimiento - 1 sobre:

- El primer sobre disuelto se toma en la tarde (por ejemplo, entre 5:00pm a 9:00 pm), seguido de por lo menos cinco bebidas de 250 ml de líquidos claros, divididas durante varias horas

En el día del procedimiento - 1 sobre:

- El segundo sobre disuelto se toma por la mañana (5-9 horas antes del procedimiento), seguido de por lo menos tres bebidas de 250 ml de líquidos claros, divididas en varias horas
- Los líquidos claros pueden ser consumidos hasta 1 hora antes de la hora del procedimiento

Ó

Día Antes del Régimen (tarde-antes del procedimiento solamente)

El primer sobre de Picoprep se toma por la tarde o al anochecer, y el segundo se toma aproximadamente 6 horas más tarde, la noche antes del procedimiento.

El día antes del procedimiento - 2 sobres:

- El primer sobre disuelto se toma por la tarde o por la noche (por ejemplo, entre 4:00pm a 6:00pm), seguido de por lo menos cinco bebidas de 250 ml de líquidos claros, divididas durante varias horas
- El segundo sobre disuelto se toma en la noche (por ejemplo, entre 10:00pm a 12:00am), seguido de por lo menos tres bebidas de 250 ml de líquidos claros, divididas durante varias horas
- Los líquidos claros pueden ser consumidos hasta 1 hora antes de la hora del procedimiento

Los niños:

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

La primera dosis se reconstituye en agua según las instrucciones, y se toma antes de las 8 de la mañana del día anterior al procedimiento. La segunda dosis 6 a 8 horas más tarde.

1 - 2 años: $\frac{1}{4}$ de sobre por la mañana, $\frac{1}{4}$ de sobre por la tarde

2 - 4 años: $\frac{1}{2}$ sobre por la mañana, $\frac{1}{2}$ sobre por la tarde

4 a 9 años: 1 sobre por la mañana, $\frac{1}{2}$ sobre por la tarde

9 y más: dosis de adulto.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al concepto emitido en el Acta No. 09 de 2013. numeral 3.1.4.8, en el sentido de allegar el inserto versión Junio / 2013 y resumen de características, para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presentó respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 09 de 2013, numeral 3.1.4.8., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el inserto versión Junio / 2013 y resumen de características, para el producto de la referencia.

3.1.4.4. TARGINACT

Expediente : 20054926

Radicado : 2012126757 / 2013070121

Fecha : 27/06/2013

Interesado : Mundipharma Colombia S.A.S.

Composición:

- Cada tableta de liberación controlada contiene 5 mg de clorhidrato de oxycodona y 2,5 mg de clorhidrato de naloxona.
- Cada tableta de liberación controlada contiene 10 mg de clorhidrato de oxycodona y 5 mg de clorhidrato de naloxona
- Cada tableta de liberación controlada contiene 20 mg de clorhidrato de oxycodona y 10 mg de clorhidrato de naloxona
- Cada tableta de liberación controlada contiene 40 mg de clorhidrato de oxycodona y 20 mg de clorhidrato de naloxona.

Forma farmacéutica: Tabletas de liberación controlada

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Indicaciones: Targinact es una tableta de liberación controlada que tiene un efecto terapéutico dual. El componente de oxicodona en Targinact está indicado para el alivio del dolor moderado a severo en adultos que requieren analgesia continua con opioides durante todo el día por varios días; el componente naloxona en Targinact está indicado para la prevención y alivio del estreñimiento inducido por opioides (CCO).

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los ingredientes activos o excipientes.

Casos en las que los opioides están contraindicados

Depresión respiratoria severa con hipoxia y/o hipercapnia

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica severa,

Cor pulmonale

Asma bronquial severa

Íleo paralítico no inducido por opioides

Insuficiencia hepática moderada a severa.

Administración concurrente de los inhibidores de la MAO y durante 2 semanas después de su interrupción.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al concepto emitido en el Acta No. 04 de 2013, numeral 3.1.4.2, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica de la nueva asociación compuesta por Oxicodona y Naloxona en tabletas de liberación prolongada.
- Información para prescribir versión 10.2012/REV 1.
- Aprobar la segunda indicación de la Naloxona como “prevención y alivio de la constipación causada por opioides (CCO) en combinación con Oxicodona”

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora no encuentra elementos para modificar el concepto emitido en el Acta No. 04 de 2013, numeral 3.1.4.2., por lo tanto recomienda negar el producto de la referencia.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

3.1.5. NUEVA FORMA FARMACÉUTICA

3.1.5.1. NITRATO DE MICONAZOL 2%

Expediente : 20063517
Radicado : 2013068992
Fecha : 2013/06/25
Interesado : Laboratorios Rety de Colombia S.A. – Retycol S.A.
Fabricante : Laboratorios Rety de Colombia S.A. – Retycol S.A.

Composición: Cada 100 mL de suspensión contiene Nitrato de Miconazol 2 g.

Forma farmacéutica: Suspensión en aerosol

Indicaciones: Antimicótico de uso tópico.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al Miconazol o a cualquiera de los excipientes de la fórmula.

Precauciones: Se deben evitar los vendajes oclusivos, porque crean condiciones que favorecen el crecimiento de levaduras y la liberación de su endotoxina irritante.

Advertencias: No aplicar sobre lesiones abiertas.

Reacciones Adversas: Rash cutáneo, formación de ampollas, prurito o enrojecimiento en la zona de aplicación.

Dosificación y Grupo Etario: Aplicar en la piel afectada dos veces por día.

Vía de Administración: Tópica.

Interacciones: Ninguna conocida. Puede presentar resistencia al medicamento si se usa en combinación con otro.

Condición de Venta: Venta con fórmula médica.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

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.

- Evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica.
- Inclusión en normas farmacológica.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la nueva forma farmacéutica de Suspensión en aerosol para el producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición: Cada 100 mL de suspensión contiene Nitrato de Miconazol 2 g.

Forma farmacéutica: Suspensión en aerosol.

Indicaciones: Antimicótico de uso tópico.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al Miconazol o a cualquiera de los excipientes de la fórmula.

Precauciones: Se deben evitar los vendajes oclusivos, porque crean condiciones que favorecen el crecimiento de levaduras y la liberación de su endotoxina irritante.

Advertencias: No aplicar sobre lesiones abiertas.

Reacciones Adversas: Rash cutáneo, formación de ampollas, prurito o enrojecimiento en la zona de aplicación.

Dosificación y Grupo Etario: Aplicar en la piel afectada dos veces por día.

Vía de Administración: Tópica.

Interacciones: Ninguna conocida. Puede presentar resistencia al medicamento si se usa en combinación con otro.

Condición de Venta: Venta con fórmula médica.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Norma Farmacológica: 13.1.3.0.N10

3.1.5.2. SECNIDAZOL 2 g

Expediente : 20063855
Radicado : 2013072695 / 13054882
Fecha : 2013/07/04 y 2013/08/07
Interesado : BCN Medical S.A.
Fabricante : Athena Drug Delivery Solutions PVT. LTD.

Composición: Cada sobre con microgránulos contiene 2 g de Secnidazol

Forma farmacéutica: Microgránulos.

Indicaciones: Vaginosis Bacteriana.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los derivados de imidazol o a cualquier componente de este medicamento. Lactancia.

Precauciones: El consumo de bebidas alcohólicas debe evitarse durante el tratamiento con secnidazol. Evitar la administración en pacientes con un historial de discrasias sanguíneas.

Advertencias: No administrar durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia, ni durante la lactancia. En caso de ser imprescindible su uso, suspenda definitivamente la lactancia.

Reacciones Adversas: Las reacciones adversas que pueden ser observadas son los de derivados de imidazol:

- Las más comunes: Trastornos gastrointestinales con dolor de estómago, alteración del gusto (metálico), glositis, estomatitis
- Leucopenia moderada, reversible al suspender el tratamiento;
- Raramente mareos, fenómenos incoordinación y ataxia, parestesias, polineuropatía sensoriomotora. Con secnidazol fueron encontradas hasta el momento:
- Principales síntomas digestivos raras (náuseas, vómitos, dolor de estómago)
- Reacciones de hipersensibilidad inmediata raros como fiebre, rash, urticaria y angioedema.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Dosificación y Grupo Etario: Adultos: 2 g en 1 dosis única al comienzo de una comida.

Vía de Administración: Oral.

Interacciones: El alcohol al ser administrado con Secnidazol produce una reacción tipo disulfiram, debido a la vida media de eliminación de la sustancia se recomienda abstenerse de ingerir bebidas alcohólicas hasta que haya pasado una semana desde la toma del medicamento. El secnidazol pueden interferir en el metabolismo de la warfarina y puede producir aumento del tiempo de sangría (Tiempo de Protrombina) y aumenta el riesgo de sangrado, se asocia con aumento de la toxicidad potencial al Litio. El fenobarbital, la fenitoína y la Rifampicina disminuyen la vida media plasmática del secnidazol. La tetraciclina puede inhibir los efectos de los nitroimidazoles en general.

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.

- Evaluación farmacológica.
- Nueva forma farmacéutica.
- Nueva concentración.
- Inclusión en normas farmacológicas.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la nueva forma farmacéutica microgránulos y concentración de 2 g para el producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición: Cada sobre con microgránulos contiene 2 g de Secnidazol

Forma farmacéutica: Microgránulos.

Indicaciones: Vaginitis Bacteriana.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los derivados de imidazol o a cualquier componente de este medicamento. Lactancia.

Precauciones: El consumo de bebidas alcohólicas debe evitarse durante el tratamiento con secnidazol. Evitar la administración en pacientes con un historial de discrasias sanguíneas.

Advertencias: No administrar durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia, ni durante la lactancia. En caso de ser imprescindible su uso, suspenda definitivamente la lactancia.

Reacciones Adversas: Las reacciones adversas que pueden ser observadas son los de derivados de imidazol:

- Las más comunes: Trastornos gastrointestinales con dolor de estómago, alteración del gusto (metálico), glositis, estomatitis
- Leucopenia moderada, reversible al suspender el tratamiento;
- Raramente mareos, fenómenos incoordinación y ataxia, parestesias, polineuropatía sensoriomotora. Con secnidazol fueron encontradas hasta el momento:
- Principales síntomas digestivos raras (náuseas, vómitos, dolor de estómago)
- Reacciones de hipersensibilidad inmediata raros como fiebre, rash, urticaria y angioedema.

Dosificación y Grupo Etario: Adultos: 2 g en 1 dosis única al comienzo de una comida.

Vía de Administración: Oral.

Interacciones: El alcohol al ser administrado con Secnidazol produce una reacción tipo disulfiram. Debido a la vida media de eliminación de la sustancia, se recomienda abstenerse de ingerir bebidas alcohólicas hasta que haya pasado una semana desde la toma del medicamento. El secnidazol pueden interferir en el metabolismo de la warfarina y puede producir aumento del tiempo de sangría (Tiempo de Protrombina) y aumenta el riesgo de sangrado. Se asocia con aumento de la toxicidad potencial al Litio. El fenobarbital, la fenitoína y la Rifampicina disminuyen la vida media plasmática del secnidazol. La tetraciclina puede inhibir los efectos de los nitroimidazoles en general.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Condición de Venta: Venta con Fórmula Médica.

Norma Farmacológica: 4.2.4.0.N10

3.1.5.3. NOXAFIL

Expediente : 20064520
Radicado : 2013079684
Fecha : 19/07/2013
Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S.
Fabricante : N.V. Organon

Composición: Cada tableta contiene 100 mg de posaconazol.

Forma farmacéutica: Tabletas

Indicaciones: Noxafil Tabletas están indicado en el tratamiento de las siguientes infecciones fúngicas en pacientes de 13 años y mayores:

- Aspergilosis invasiva en pacientes con enfermedad que sea refractaria* a la anfotericina B, itraconazol o al voriconazol; o en pacientes que no toleren estos medicamentos. La refractariedad se define como progresión de la infección o falla en la mejoría después de al menos 7 días de dosis terapéuticas previas de tratamiento antimicótico efectivo.
- Candidiasis esofágica o candidemia en pacientes con enfermedad refractaria a la anfotericina B, fluconazol o itraconazol, o en pacientes que no toleren estos productos. La refractariedad se define como la progresión de la infección o la falla de la mejoría después de un período mínimo de tratamiento (fungemia persistente: 3 días; infecciones no micóticas: 7 días; candidiasis esofágica: 14 días) de dosis terapéuticas previas de tratamiento antimicótico efectivo.
- Fusariosis, zygomycosis, criptococosis, cromoblastomycosis y micetoma en pacientes con enfermedad refractaria a otro tratamiento, o en pacientes que no toleren otros tratamientos.
- Coccidioidomicosis

Noxafil Tabletas está indicado para la profilaxis de infecciones fúngicas invasivas, incluyendo tanto levaduras como mohos, en pacientes, de 13 años

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



de edad y mayores, quienes están en alto riesgo de desarrollar estas infecciones, tales como pacientes con neutropenia prolongada o receptores de trasplante de células madre hematopoyéticas (HSCT, por sus siglas en inglés).

Contraindicaciones: En pacientes con hipersensibilidad conocida al posaconazol o a cualquier componente del producto.

Aunque no se ha estudiado in vitro o in vivo, la administración concomitante de los sustratos CYP3A4 terfenadina, astemizol, cisapride, pimoizida o quinidina con posaconazol está contraindicada, ya que las concentraciones plasmáticas altas de estos medicamentos pueden causar prolongación del intervalo QT y en raras ocasiones “torsade de pointes”.

La co-administración con inhibidores de HMG-CoA reductasa que son metabolizados en primer lugar por el CYP3A4 está contraindicado puesto que el incremento en la concentración plasmática de estos medicamentos puede llevar a rabdomiólisis.

Aunque no se ha estudiado in vitro ni in vivo, posaconazol puede aumentar las concentraciones plasmáticas de los alcaloides del ergot que pueden causar ergotismo. La administración concomitante de posaconazol y alcaloides ergot está contraindicada

Precauciones y Advertencias:

Hipersensibilidad: No existe información acerca de sensibilidad cruzada entre posaconazol y otros agentes antimicóticos azoles. Se debe tener precaución cuando se prescriba posaconazol a pacientes con hipersensibilidad a otros azoles.

Toxicidad hepática: En estudios clínicos, se presentaron casos infrecuentes de reacciones hepáticas (v.g., elevación leve a moderada de la ALT, la AST, la fosfatasa alcalina, la bilirrubina total y/o hepatitis clínica). La elevación de las pruebas de función hepática generalmente fue reversible al suspender el tratamiento, y en algunos casos estas pruebas se normalizaron sin interrumpir el medicamento y rara vez requirieron la interrupción del medicamento. En casos raros, se reportaron reacciones hepáticas más severas (incluyendo casos que han resultado en desenlaces fatales) en pacientes con enfermedades subyacentes (v.g., neoplasias hematológicas) durante el tratamiento con posaconazol.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Prolongación del intervalo QT: Algunos azoles se han asociado con prolongación del intervalo QT. Los resultados de un análisis múltiple con tiempo pareado de ECG en voluntarios sanos no demostraron ningún aumento en el promedio del intervalo QT. De todas formas, posaconazol no debe administrarse con medicamentos que produzcan prolongación del intervalo QT y que sean metabolizados a través de la CYP3A4.

Alteraciones electrolíticas: Las alteraciones electrolíticas, especialmente las que involucren los niveles de potasio, magnesio o calcio, deben ser monitorizadas y corregidas si es necesario antes y durante el tratamiento con posaconazol.

Dosificación y Grupo Etario:

General:

Noxafil Tabletas puede ser administrado sin tener en cuenta el consumo de un alimento.

El médico prescriptor debe seguir las instrucciones específicas de dosificación para cada formulación. Las tabletas y la Suspensión Oral no son para ser utilizadas de forma intercambiable debido a las diferencias en la dosificación de cada formulación. Pacientes de 13 años y mayores.

Vía de Administración: Oral

Interacciones:

Interacciones con otros Medicamentos y otras formas de interacción:

Las interacciones descritas en las siguientes sub-secciones aplican a posaconazol tabletas a menos que se indique lo contrario,

Efectos de otros medicamentos sobre posaconazol tabletas y suspensión oral:

Posaconazol es metabolizado por la vía de la glucuronidación del UDP (enzimas fase 2) y es un sustrato del flujo de la glicoproteína-p. Por lo tanto, los inhibidores o inductores de estas vías de depuración pueden afectar las concentraciones plasmáticas de posaconazol.

- Rifabutina (300mg al día) disminuyó la $C_{m\acute{a}x}$ (concentración plasmática máxima) y el AUC (área bajo la curva de concentración plasmática - tiempo) del posaconazol en 43% y 49%, respectivamente. El uso concomitante de

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

posaconazol y rifabutina debe ser evitado a menos que el beneficio para el paciente sobrepase el riesgo.

- Fenitoína (200mg al día) disminuyó la $C_{máx}$ y el AUC de posaconazol en 41% y 50%, respectivamente. El uso concomitante de posaconazol y fenitoína debe evitarse a menos que el beneficio para el paciente sobrepase el riesgo.

- Los antagonistas del receptor H_2 , los inhibidores de la bomba de protones y los antiácidos:

Posaconazol Tabletas:

No se observó ningún efecto clínicamente relevante cuando se administró posaconazol tabletas de forma concomitante con antiácidos, antagonistas del receptor H_2 , o con inhibidores de la bomba de protones. No se requiere ajuste de dosis cuando se administre Posaconazol tabletas concomitantemente con antiácidos, antagonistas del receptor H_2 , o con inhibidores de la bomba de protones.

- Agentes de Motilidad Intestinal

Posaconazol tabletas:

No se observó un efecto clínicamente significativo en la farmacocinética de posaconazol cuando posaconazol tabletas fue administrado concomitantemente con metoclopramida. No se requiere ajuste de la dosis de posaconazol tabletas cuando es administrado de forma concomitante con metoclopramida.

- Glipizida: (dosis única de 10mg) no tuvo ningún efecto clínicamente significativo sobre la C_{max} o el AUC del posaconazol.

- Efavirenz: (400 mg una vez al día) disminuyó la $C_{máx}$ y el AUC de posaconazol en un 45% y 50%, respectivamente. El uso concomitante de posaconazol con efavirenz se debe evitar a menos que el beneficio para el paciente supere el riesgo.

- Fosamprenavir: La combinación de fosamprenavir con posaconazol puede conducir a la disminución de las concentraciones plasmáticas de posaconazol. Si se requiere la administración concomitante, se recomienda una estrecha vigilancia de las infecciones fúngicas. Repetir la administración de dosis de fosamprenavir (700 mg dos veces al día x 10 días) disminuyó la $C_{máx}$ y el AUC de posaconazol (200 mg suspensión oral QD en el 1er día, 200 mg suspensión

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

oral dos veces al día en el segundo día, luego 400 mg suspensión oral dos veces al día x 8 días) por 21% y 23%, respectivamente.

Efectos de Posaconazol tabletas sobre otros medicamentos:

Posaconazol no es metabolizado en niveles clínicamente significativos a través del sistema del citocromo P450. Sin embargo, el posaconazol es un inhibidor de la CYP3A4 y por lo tanto los niveles plasmáticos de los medicamentos que son metabolizados a través de esta vía, pueden aumentar cuando se administran con posaconazol.

- Alcaloides del ergot: Aunque no se ha estudiado in vitro o in vivo, posaconazol puede aumentar la concentración plasmática de los alcaloides del ergot (ergotamina y dihidroergotamina) lo que puede producir ergotismo. La administración concomitante de posaconazol y alcaloides del ergot está contraindicada.

- Alcaloides de la vinca: Aunque no se ha estudiado in vitro o in vivo, el posaconazol puede aumentar la concentración plasmática de los alcaloides de la vinca (v.g., vincristina y vinblastina), lo que puede producir neurotoxicidad. Por lo tanto, se recomienda ajustar la dosis de los alcaloides de la vinca.

- Ciclosporina: En los pacientes con trasplante cardíaco que reciben dosis estables de ciclosporina, una dosis diaria de 200mg de posaconazol suspensión oral aumentó las concentraciones de ciclosporina requiriéndose reducción de dosis. Cuando se inicie el tratamiento con posaconazol en pacientes que ya reciben ciclosporina, la dosis de ciclosporina debe ser reducida (v.g., a tres cuartas partes de la dosis actual). Por lo tanto los niveles sanguíneos de la ciclosporina deben ser monitorizados cuidadosamente durante la administración concomitante y hasta la interrupción del tratamiento con posaconazol, la dosis de ciclosporina debe ser ajustada según necesidad.

- Tacrolimus: El posaconazol aumentó la C_{max} y el AUC de tacrolimus (dosis única de 0,05mg/kg) en 121% y 358%, respectivamente. Cuando se inicie el tratamiento con posaconazol en pacientes que ya estén recibiendo tacrolimus, la dosis de este debe ser reducida (v.g., aproximadamente hasta un tercio de la dosis actual). Por lo tanto los niveles sanguíneos del tacrolimus deben ser monitorizados cuidadosamente durante la administración concomitante, y hasta la interrupción del posaconazol, y se debe realizar ajuste de dosis según necesidad.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

- Sirolimus: La administración de dosis repetidas de Posaconazol oral (400 mg de suspensión oral dos veces al día por 16 días) aumentó la C_{max} y AUC del sirolimus (2mg dosis única) un promedio de 6.7 veces y 8.9 veces, respectivamente, en sujetos sanos. Cuando se inicia la terapia en pacientes que ya están tomando sirolimus, la dosis de sirolimus debe ser reducida (p. ej., cerca de 1/10 de la dosis actual) con monitoreo frecuente de las concentraciones mínimas de sirolimus en sangre total. Las concentraciones de sirolimus deben ser realizadas al iniciar, durante la administración concomitante, y en la interrupción del tratamiento con posaconazol, con dosis ajustadas de sirolimus en consecuencia.

- Rifabutina: El posaconazol aumentó la C_{max} y el AUC del rifabutina en 31% y 72%, respectivamente. El uso concomitante de posaconazol y rifabutina debe ser evitado a menos que el beneficio para el paciente sobrepase el riesgo. Si los medicamentos son administrados concomitantemente, se deben monitorizar cuidadosamente el cuadro hemático y los efectos adversos relacionados con niveles altos de rifabutina (v.g., uveitis).

- Midazolam: La administración de dosis repetidas de posaconazol oral (200 mg de suspensión oral dos veces al día por 7 días) aumentó el C_{max} y el AUC del midazolam IV (0.4 mg dosis única) en un promedio de 1.3 y 4.6 veces, respectivamente. Posaconazol suspensión oral 400 mg dos veces al día por 7 días, incrementó el C_{max} y AUC del midazolam IV en 1.6 y 6.2 veces, respectivamente. Ambas dosis de posaconazol incrementaron el C_{max} y el AUC de midazolam oral (2mg de dosis única oral) en 2.2 y 4.5 veces, respectivamente. Adicionalmente, el posaconazol oral (200 mg o 400 mg suspensión oral) prolongó la vida media terminal promedio del midazolam de aproximadamente 3-4 horas a 8-10 horas durante la administración concomitante.

Se recomienda, que sean considerados los ajustes en la dosis de benzodicepinas, metabolizadas por el CYP3A4 durante la administración concomitante de posaconazol.

- Zidovudina (AZT), lamivudina (3TC), indinavir: Los estudios clínicos no demostraron ningún efecto clínicamente significativo sobre la zidovudina, lamivudina, ritonavir o indinavir cuando se administraron con posaconazol; por lo tanto no se requieren ajustes de la dosis durante la administración concomitante.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

- Inhibidores de la proteasa del VIH: Como los inhibidores de la proteasa del VIH son sustratos de CYP3A4, se espera que posaconazol incremente los niveles plasmáticos de estos agentes antirretrovirales. Repetir la administración de dosis de posaconazol oral (400 mg suspensión oral dos veces al día durante 7 días) aumentó la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC de atazanavir (300 mg una vez al día durante 7 días) un promedio de 2,6 veces y 3,7 veces, respectivamente, en sujetos sanos. Repetir la administración de dosis de posaconazol oral (400 mg de suspensión oral dos veces al día durante 7 días) aumentó la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC de atazanavir en menor medida cuando se administra como un régimen potenciado con ritonavir (300 mg de atazanavir más ritonavir 100 mg una vez al día durante 7 días) con un promedio de 1,5 veces y 2,5 veces, respectivamente, en sujetos sanos. Se recomienda una monitorización frecuente de eventos adversos y la toxicidad relacionados con los agentes antiretrovirales que son sustratos del CYP3A4 durante la administración concomitante con el posaconazol.

- Los inhibidores de la HMG-CoA reductasa metabolizados a través de la CYP3A4: La administración de dosis repetidas de posaconazol oral (50, 100 y 200 mg una vez al día por 13 días) aumentó la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC de la simvastatina (40 mg dosis única) en un promedio de 7,4 a 11,4 veces y 5,7 a 10,6 veces respectivamente. Las concentraciones elevadas de inhibidor de la HMG-CoA reductasa en el plasma pueden asociarse con rabdomiólisis. Se recomienda reducir la dosis de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa durante la coadministración con posaconazol. Es necesario el monitoreo frecuente de eventos adversos y toxicidad relacionada con estatinas.

- Los bloqueadores de los canales de calcio metabolizados a través de la CYP3A4: Aunque no se ha estudiado in vitro o in vivo, se recomienda una monitorización frecuente de efectos adversos y toxicidad relacionada con bloqueadores de canales de calcio durante la coadministración con posaconazol. Puede ser necesario ajustar la dosis de los bloqueadores de canales de calcio.

Efectos Adversos: Experiencia de Estudios Clínicos

Seguridad de Posaconazol Tabletas:

La seguridad de los comprimidos de posaconazol se ha evaluado en 230 pacientes incluidos en el estudio clínico pivotal. Los pacientes fueron incluidos en un estudio farmacocinético y de seguridad no comparativo de posaconazol tabletas cuando se administra como profilaxis antifúngica. Los pacientes

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

estaban inmunocomprometidos con enfermedades subyacentes como cáncer hematológico, neutropenia posterior a la quimioterapia, enfermedad injerto contra huésped (GVHD, por sus siglas en inglés), y después de un HSCT (por sus siglas en inglés). El tratamiento con posaconazol fue dado para una duración media de 28 días. Veinte pacientes recibieron 200 mg diarios y 210 pacientes recibieron 300 mg de dosis diaria (después de la dosificación dos veces al día en el día 1 de cada cohorte).

Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas con posaconazol tabletas fueron náuseas, diarrea, vómitos y prueba de la función hepática anormal.

La reacción adversa más frecuente que lleva a la interrupción de las tabletas posaconazol 300 mg una vez al día fue la náusea.

Reacciones adversas relacionadas con el tratamiento (TRAEs, por sus siglas en inglés), reportadas en estudios de posaconazol tabletas

Las reacciones adversas más comunes relacionadas con el tratamiento, reportadas en estudios de posaconazol tabletas a través de toda la población de voluntarios sanos y pacientes se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3. Reacciones adversas relacionadas con el tratamiento (TRAEs), reportadas en pacientes tratados con posaconazol tabletas por sistema corporal Incluye todas las reacciones adversas con incidencia de igual o mayor al 1% Común (>1/100, <1/10)	
Alteraciones sanguíneas y del sistema linfático Común:	Neutropenia
Alteraciones del metabolismo y la nutrición Común:	Anorexia, alteración electrolítica, hipokalemia
Alteraciones del sistema nervioso Común:	Mareo, cefalea, parestesias, somnolencia
Alteraciones gastrointestinales Común:	Dolor abdominal, diarrea, dispepsia, flatulencia, boca seca, náuseas, vómito, constipación

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Alteraciones hepatobiliares Común:	Elevación de pruebas de función hepática (incluyendo AST, ALT, fosfatasa alcalina, GGT, bilirrubina)
Alteraciones de la piel y el tejido celular subcutáneo Común:	Rash, prurito
Alteraciones generales y relacionadas con el sitio de administración Común:	Astenia, fatiga, pirexia (fiebre)

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:

- Nueva forma farmacéutica.
- Nueva concentración.
- Información para prescribir versión CCDS-MK5592-MTL-042013.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la nueva forma farmacéutica tableta y concentración de 100 mg para el producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición: Cada tableta contiene 100 mg de posaconazol.

Forma farmacéutica: Tabletas

Indicaciones: Noxafil® Tabletas están indicado en el tratamiento de las siguientes infecciones fúngicas en pacientes de 13 años y mayores:

- Aspergilosis invasiva en pacientes con enfermedad que sea refractaria* a la anfotericina B, itraconazol o al voriconazol; o en pacientes que no toleren estos medicamentos. La refractariedad se define como progresión de la infección o falla en la mejoría después

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

de al menos 7 días de dosis terapéuticas previas de tratamiento antimicótico efectivo.

- Candidiasis esofágica o candidemia en pacientes con enfermedad refractaria a la anfotericina B, fluconazol o itraconazol, o en pacientes que no toleren estos productos. La refractariedad se define como la progresión de la infección o la falla de la mejoría después de un período mínimo de tratamiento (fungemia persistente: 3 días; infecciones no micóticas: 7 días; candidiasis esofágica: 14 días) de dosis terapéuticas previas de tratamiento antimicótico efectivo.
- Fusariosis, zygomycosis, criptococosis, cromoblastomycosis y micetoma en pacientes con enfermedad refractaria a otro tratamiento, o en pacientes que no toleren otros tratamientos.
- Coccidioidomycosis

Noxafil® Tabletas está indicado para la profilaxis de infecciones fúngicas invasivas, incluyendo tanto levaduras como mohos, en pacientes, de 13 años de edad y mayores, quienes están en alto riesgo de desarrollar estas infecciones, tales como pacientes con neutropenia prolongada o receptores de trasplante de células madre hematopoyéticas (HSCT, por sus siglas en inglés).

Contraindicaciones: En pacientes con hipersensibilidad conocida al posaconazol o a cualquier componente del producto.

Aunque no se ha estudiado in vitro o in vivo, la administración concomitante de los sustratos CYP3A4 terfenadina, astemizol, cisapride, pimozida o quinidina con posaconazol está contraindicada, ya que las concentraciones plasmáticas altas de estos medicamentos pueden causar prolongación del intervalo QT y en raras ocasiones “torsade de pointes”.

La co-administración con inhibidores de HMG-CoA reductasa que son metabolizados en primer lugar por el CYP3A4 está contraindicado puesto que el incremento en la concentración plasmática de estos medicamentos puede llevar a rabdomiólisis.

Aunque no se ha estudiado in vitro ni in vivo, posaconazol puede aumentar las concentraciones plasmáticas de los alcaloides del ergot que pueden causar ergotismo. La administración concomitante de posaconazol y alcaloides ergot está contraindicada.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Precauciones y Advertencias:

Hipersensibilidad: No existe información acerca de sensibilidad cruzada entre posaconazol y otros agentes antimicóticos azoles. Se debe tener precaución cuando se prescriba posaconazol a pacientes con hipersensibilidad a otros azoles.

Toxicidad hepática: En estudios clínicos, se presentaron casos infrecuentes de reacciones hepáticas (v.g., elevación leve a moderada de la ALT, la AST, la fosfatasa alcalina, la bilirrubina total y/o hepatitis clínica). La elevación de las pruebas de función hepática generalmente fue reversible al suspender el tratamiento, y en algunos casos estas pruebas se normalizaron sin interrumpir el medicamento y rara vez requirieron la interrupción del medicamento. En casos raros, se reportaron reacciones hepáticas más severas (incluyendo casos que han resultado en desenlaces fatales) en pacientes con enfermedades subyacentes (v.g., neoplasias hematológicas) durante el tratamiento con posaconazol.

Prolongación del intervalo QT: Algunos azoles se han asociado con prolongación del intervalo QT. Los resultados de un análisis múltiple con tiempo pareado de ECG en voluntarios sanos no demostraron ningún aumento en el promedio del intervalo QT. De todas formas, posaconazol no debe administrarse con medicamentos que produzcan prolongación del intervalo QT y que sean metabolizados a través de la CYP3A4.

Alteraciones electrolíticas: Las alteraciones electrolíticas, especialmente las que involucren los niveles de potasio, magnesio o calcio, deben ser monitorizadas y corregidas si es necesario antes y durante el tratamiento con posaconazol.

Dosificación y Grupo Etario:

General:

Noxafil® Tabletts puede ser administrado sin tener en cuenta el consumo de un alimento.

El médico prescriptor debe seguir las instrucciones específicas de dosificación para cada formulación. Las tabletas y la Suspensión Oral no

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

son para ser utilizadas de forma intercambiable debido a las diferencias en la dosificación de cada formulación. Pacientes de 13 años y mayores.

Vía de Administración: Oral

Interacciones:

Interacciones con otros Medicamentos y otras formas de interacción:

Las interacciones descritas en las siguientes sub-secciones aplican a posaconazol tabletas a menos que se indique lo contrario,

Efectos de otros medicamentos sobre posaconazol tabletas y suspensión oral:

Posaconazol es metabolizado por la vía de la glucuronidación del UDP (enzimas fase 2) y es un sustrato del flujo de la glicoproteína-p. Por lo tanto, los inhibidores o inductores de estas vías de depuración pueden afectar las concentraciones plasmáticas de posaconazol.

- Rifabutina (300mg al día) disminuyó la $C_{m\acute{a}x}$ (concentración plasmática máxima) y el AUC (área bajo la curva de concentración plasmática - tiempo) del posaconazol en 43% y 49%, respectivamente. El uso concomitante de posaconazol y rifabutina debe ser evitado a menos que el beneficio para el paciente sobrepase el riesgo.

- Fenitoína (200mg al día) disminuyó la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC de posaconazol en 41% y 50%, respectivamente. El uso concomitante de posaconazol y fenitoína debe evitarse a menos que el beneficio para el paciente sobrepase el riesgo.

- Los antagonistas del receptor H_2 , los inhibidores de la bomba de protones y los antiácidos:

Posaconazol Tabletas:

No se observó ningún efecto clínicamente relevante cuando se administró posaconazol tabletas de forma concomitante con antiácidos, antagonistas del receptor H_2 , o con inhibidores de la bomba de protones. No se requiere ajuste de dosis cuando se administre Posaconazol tabletas concomitantemente con antiácidos, antagonistas del receptor H_2 , o con inhibidores de la bomba de protones.

- Agentes de Motilidad Intestinal

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Posaconazol tabletas:

No se observó un efecto clínicamente significativo en la farmacocinética de posaconazol cuando posaconazol tabletas fue administrado concomitantemente con metoclopramida. No se requiere ajuste de la dosis de posaconazol tabletas cuando es administrado de forma concomitante con metoclopramida.

- Glipizida: (dosis única de 10mg) no tuvo ningún efecto clínicamente significativo sobre la C_{max} o el AUC del posaconazol.

- Efavirenz: (400 mg una vez al día) disminuyó la C_{máx} y el AUC de posaconazol en un 45% y 50%, respectivamente. El uso concomitante de posaconazol con efavirenz se debe evitar a menos que el beneficio para el paciente supere el riesgo.

- Fosamprenavir: La combinación de fosamprenavir con posaconazol puede conducir a la disminución de las concentraciones plasmáticas de posaconazol. Si se requiere la administración concomitante, se recomienda una estrecha vigilancia de las infecciones fúngicas. Repetir la administración de dosis de fosamprenavir (700 mg dos veces al día x 10 días) disminuyó la C_{máx} y el AUC de posaconazol (200 mg suspensión oral QD en el 1er día, 200 mg suspensión oral dos veces al día en el segundo día, luego 400 mg suspensión oral dos veces al día x 8 días) por 21% y 23%, respectivamente.

Efectos de Posaconazol tabletas sobre otros medicamentos:

Posaconazol no es metabolizado en niveles clínicamente significativos a través del sistema del citocromo P450. Sin embargo, el posaconazol es un inhibidor de la CYP3A4 y por lo tanto los niveles plasmáticos de los medicamentos que son metabolizados a través de esta vía, pueden aumentar cuando se administran con posaconazol.

- Alcaloides del ergot: Aunque no se ha estudiado in vitro o in vivo, posaconazol puede aumentar la concentración plasmática de los alcaloides del ergot (ergotamina y dihidroergotamina) lo que puede producir ergotismo. La administración concomitante de posaconazol y alcaloides del ergot está contraindicada.

- Alcaloides de la vinca: Aunque no se ha estudiado in vitro o in vivo, el posaconazol puede aumentar la concentración plasmática de los

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

alcaloides de la vinca (v.g., vincristina y vinblastina), lo que puede producir neurotoxicidad. Por lo tanto, se recomienda ajustar la dosis de los alcaloides de la vinca.

- **Ciclosporina:** En los pacientes con trasplante cardiaco que reciben dosis estables de ciclosporina, una dosis diaria de 200mg de posaconazol suspensión oral aumentó las concentraciones de ciclosporina requiriéndose reducción de dosis. Cuando se inicie el tratamiento con posaconazol en pacientes que ya reciben ciclosporina, la dosis de ciclosporina debe ser reducida (v.g., a tres cuartas partes de la dosis actual). Por lo tanto los niveles sanguíneos de la ciclosporina deben ser monitorizados cuidadosamente durante la administración concomitante y hasta la interrupción del tratamiento con posaconazol, la dosis de ciclosporina debe ser ajustada según necesidad.

- **Tacrolimus:** El posaconazol aumentó la C_{max} y el AUC de tacrolimus (dosis única de 0,05mg/kg) en 121% y 358%, respectivamente. Cuando se inicie el tratamiento con posaconazol en pacientes que ya estén recibiendo tacrolimus, la dosis de este debe ser reducida (v.g., aproximadamente hasta un tercio de la dosis actual). Por lo tanto los niveles sanguíneos del tacrolimus deben ser monitorizados cuidadosamente durante la administración concomitante, y hasta la interrupción del posaconazol, y se debe realizar ajuste de dosis según necesidad.

- **Sirolimus:** La administración de dosis repetidas de Posaconazol oral (400 mg de suspensión oral dos veces al día por 16 días) aumentó la C_{máx} y AUC del sirolimus (2mg dosis única) un promedio de 6.7 veces y 8.9 veces, respectivamente, en sujetos sanos. Cuando se inicia la terapia en pacientes que ya están tomando sirolimus, la dosis de sirolimus debe ser reducida (p. ej., cerca de 1/10 de la dosis actual) con monitoreo frecuente de las concentraciones mínimas de sirolimus en sangre total. Las concentraciones de sirolimus deben ser realizadas al iniciar, durante la administración concomitante, y en la interrupción del tratamiento con posaconazol, con dosis ajustadas de sirolimus en consecuencia.

- **Rifabutina:** El posaconazol aumentó la C_{máx} y el AUC del rifabutina en 31% y 72%, respectivamente. El uso concomitante de posaconazol y rifabutina debe ser evitado a menos que el beneficio para el paciente sobrepase el riesgo. Si los medicamentos son administrados

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

concomitantemente, se deben monitorizar cuidadosamente el cuadro hemático y los efectos adversos relacionados con niveles altos de rifabutina (v.g., uveitis).

- **Midazolam:** La administración de dosis repetidas de posaconazol oral (200 mg de suspensión oral dos veces al día por 7 días) aumentó el Cmax y el AUC del midazolam IV (0.4 mg dosis única) en un promedio de 1.3 y 4.6 veces, respectivamente. Posaconazol suspensión oral 400 mg dos veces al día por 7 días, incrementó el Cmax y AUC del midazolam IV en 1.6 y 6.2 veces, respectivamente. Ambas dosis de posaconazol incrementaron el Cmax y el AUC de midazolam oral (2mg de dosis única oral) en 2.2 y 4.5 veces, respectivamente. Adicionalmente, el posaconazol oral (200 mg o 400 mg suspensión oral) prolongó la vida media terminal promedio del midazolam de aproximadamente 3-4 horas a 8-10 horas durante la administración concomitante.

Se recomienda, que sean considerados los ajustes en la dosis de benzodicepinas, metabolizadas por el CYP3A4 durante la administración concomitante de posaconazol.

- **Zidovudina (AZT), lamivudina (3TC), indinavir:** Los estudios clínicos no demostraron ningún efecto clínicamente significativo sobre la zidovudina, lamivudina, ritonavir o indinavir cuando se administraron con posaconazol; por lo tanto no se requieren ajustes de la dosis durante la administración concomitante.

- **Inhibidores de la proteasa del VIH:** Como los inhibidores de la proteasa del VIH son sustratos de CYP3A4, se espera que posaconazol incremente los niveles plasmáticos de estos agentes antirretrovirales. Repetir la administración de dosis de posaconazol oral (400 mg suspensión oral dos veces al día durante 7 días) aumentó la C_{máx} y el AUC de atazanavir (300 mg una vez al día durante 7 días) un promedio de 2,6 veces y 3,7 veces, respectivamente, en sujetos sanos. Repetir la administración de dosis de posaconazol oral (400 mg de suspensión oral dos veces al día durante 7 días) aumentó la C_{máx} y el AUC de atazanavir en menor medida cuando se administra como un régimen potenciado con ritonavir (300 mg de atazanavir más ritonavir 100 mg una vez al día durante 7 días) con un promedio de 1,5 veces y 2,5 veces, respectivamente, en sujetos sanos. Se recomienda una monitorización frecuente de eventos adversos y la

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

toxicidad relacionados con los agentes antiretrovirales que son sustratos del CYP3A4 durante la administración concomitante con el posaconazol.

- Los inhibidores de la HMG-CoA reductasa metabolizados a través de la CYP3A4: La administración de dosis repetidas de posaconazol oral (50, 100 y 200 mg una vez al día por 13 días) aumentó la $C_{máx}$ y el AUC de la simvastatina (40 mg dosis única) en un promedio de 7,4 a 11,4 veces y 5,7 a 10,6 veces respectivamente. Las concentraciones elevadas de inhibidor de la HMG-CoA reductasa en el plasma pueden asociarse con rabdomiólisis. Se recomienda reducir la dosis de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa durante la coadministración con posaconazol. Es necesario el monitoreo frecuente de eventos adversos y toxicidad relacionada con estatinas.

- Los bloqueadores de los canales de calcio metabolizados a través de la CYP3A4: Aunque no se ha estudiado in vitro o in vivo, se recomienda una monitorización frecuente de efectos adversos y toxicidad relacionada con bloqueadores de canales de calcio durante la coadministración con posaconazol. Puede ser necesario ajustar la dosis de los bloqueadores de canales de calcio.

Efectos Adversos: Experiencia de Estudios Clínicos

Seguridad de Posaconazol Tabletas:

La seguridad de los comprimidos de posaconazol se ha evaluado en 230 pacientes incluidos en el estudio clínico pivotal. Los pacientes fueron incluidos en un estudio farmacocinético y de seguridad no comparativo de posaconazol tabletas cuando se administra como profilaxis antifúngica. Los pacientes estaban inmunocomprometidos con enfermedades subyacentes como cáncer hematológico, neutropenia posterior a la quimioterapia, enfermedad injerto contra huésped (GVHD, por sus siglas en inglés), y después de un HSCT (por sus siglas en inglés). El tratamiento con posaconazol fue dado para una duración media de 28 días. Veinte pacientes recibieron 200 mg diarios y 210 pacientes recibieron 300 mg de dosis diaria (después de la dosificación dos veces al día en el día 1 de cada cohorte).

Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas con posaconazol tabletas fueron náuseas, diarrea, vómitos y prueba de la función hepática anormal.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

La reacción adversa más frecuente que lleva a la interrupción de las tabletas posaconazol 300 mg una vez al día fue la náusea.

Reacciones adversas relacionadas con el tratamiento (TRAEs, por sus siglas en inglés), reportadas en estudios de posaconazol tabletas

Las reacciones adversas más comunes relacionadas con el tratamiento, reportadas en estudios de posaconazol tabletas a través de toda la población de voluntarios sanos y pacientes se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3. Reacciones adversas relacionadas con el tratamiento (TRAEs), reportadas en pacientes tratados con posaconazol tabletas por sistema corporal Incluye todas las reacciones adversas con incidencia de igual o mayor al 1% Común (>1/100, <1/10)	
Alteraciones sanguíneas y del sistema linfático Común:	Neutropenia
Alteraciones del metabolismo y la nutrición Común:	Anorexia, alteración electrolítica, hipokalemia
Alteraciones del sistema nervioso Común:	Mareo, cefalea, parestesias, somnolencia
Alteraciones gastrointestinales Común:	Dolor abdominal, diarrea, dispepsia, flatulencia, boca seca, náuseas, vómito, constipación
Alteraciones hepatobiliares Común:	Elevación de pruebas de función hepática (incluyendo AST, ALT, fosfatasa alcalina, GGT, bilirrubina)
Alteraciones de la piel y el tejido celular subcutáneo Común:	Rash, prurito
Alteraciones generales y relacionadas con el sitio de administración Común:	Astenia, fatiga, pirexia (fiebre)

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Condición de Venta: Venta con fórmula médica.

Norma Farmacológica: 4.1.2.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar la Información para prescribir versión CCDS-MK5592-MTL-042013 para el producto de la referencia.

3.1.5.4. MULTILIND CREMA

Expediente : 226567

Radicado : 2012142762

Fecha : 2012/03/12

Interesado : Bristol Myers Squibb de Colombia

Composición: Cada gramo de crema contiene micostatin pulverizado /nistatina (potencia de 5,000 UI/mg) 200,00000 mg + óxido de zinc 200,00000 mg

Forma farmacéutica: Ungüento

Indicaciones: Antimicótico, protector cutáneo.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora incluir en la norma farmacológica 13.1.3.0.N30 la asociación nistatina-óxido de zinc en concentración 100.000UI/g + 20% ya que se solicita como ungüento y siempre ha sido denominado crema

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la nueva forma farmacéutica de ungüento para el producto de la referencia.

Composición: Cada gramo de crema contiene micostatin pulverizado /nistatina (potencia de 5,000 UI/mg) 200,00000 mg + óxido de zinc 200,00000 mg

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Forma farmacéutica: Ungüento

Indicaciones: Antimicótico, protector cutáneo.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes

Norma Farmacológica: 13.1.3.0.N30

3.1.5.5. TIOCOLFEN® 400

Expediente : 20064148
Radicado : 2013075978 / 2013097447
Fecha : 11/07/2013 y 29/08/2013
Interesado : Galeno Química S.A
Fabricante : Manufacturera mundial farmacéutica S.A.

Composición: Cada cápsula dura con contenido líquido contiene Tiocolchicosido 4 mg + Ibuprofeno 400 mg.

Forma farmacéutica: Cápsula dura con contenido líquido

Indicaciones: Tratamiento de espasmos dolorosos musculo esqueléticos.

Contraindicaciones: Tioolfen® se encuentra contraindicado en las siguientes situaciones:

- Pacientes con hipersensibilidad a los principios activos del medicamento (tiocolchicosido y/o ibuprofeno) y/o a cualquiera de los componentes de la fórmula.
- Pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a la colchicina u otras sustancias químicamente relacionadas.
- Pacientes con hipersensibilidad a los salicilatos y/o a otros antiinflamatorios no esteroideos (AINEs).
- Pacientes con miastenia gravis, parálisis flácida o hipotonía muscular.
- Pacientes con diagnóstico o antecedente de enfermedad convulsiva, pacientes con lesión cerebral, alteración de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica o en aquellos con factores de riesgo o predisposición a desarrollar síndrome convulsivo.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

- Pacientes con disfunción hepática severa. Por otra parte, se debe considerar la relación riesgo-beneficio y administrar con precaución o evitar su uso en pacientes con alteración de la función renal y en aquellos con alteración leve o moderada de la función hepática.
- Debido a que no se disponen de estudios adecuados, también se contraindica su uso durante el embarazo y la lactancia y en menores de 18 años.
- Otras contraindicaciones: pacientes con síntomas o con diagnóstico de úlcera péptica o intestinal, porfiria, sangrado gastrointestinal, antecedentes de enfermedad acidopéptica y en pacientes con diagnóstico de asma, broncoespasmo, urticaria, angioedema, pólipos nasales y/o rinitis aguda secundarios a la toma de ácido acetilsalicílico u otros AINE. Se debe administrar con precaución o evitar su empleo en pacientes con depleción del volumen intravascular, alteraciones de la coagulación, pacientes con alteraciones hematológicas, hipertensión o en aquellos con alteración de la función cardíaca.

NOTA: Se recomienda iniciar el tratamiento y continuar el mismo con las dosis terapéuticas más bajas y por el menor tiempo requerido. El uso concomitante con el Ácido Acetil Salicílico (ASA) u otros AINEs incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones

Precauciones y Advertencias: Es un producto de exclusiva prescripción médica, por lo cual su venta y utilización requiere fórmula médica. Se deben tener presentes las siguientes precauciones relacionadas con cada uno de los principios activos que contiene Tiocolfen®.

- Tiocolchicosido: Se debe tener precaución o evitar el uso de tiocolchicosido en pacientes con alteración de la función renal y/o hepática. El tiocolchicosido puede producir reacciones de fotosensibilidad, por lo tanto no es recomendable la exposición solar mientras se ingiere el medicamento. Se recomienda reducir la dosis en caso de diarrea.
- Ibuprofen: Al igual que otros AINEs, se puede producir una inhibición temporal la agregación plaquetaria. Para reducir los efectos adversos digestivos, se puede tomar el medicamento durante o después de las comidas, aunque se debe tener presente que se puede disminuir la velocidad de absorción o la cantidad de fármaco absorbido. Los AINEs

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

se deben utilizar con precaución en pacientes que presentan infecciones, ya que pueden enmascarar síntomas como la fiebre, el dolor y la inflamación. Se deben administrar con precaución en pacientes con antecedentes de alergia, especialmente a fármacos. Se recomienda monitorizar clínica y paraclínicamente a los pacientes sometidos a tratamientos con algún AINE, para controlar la aparición de trastornos hematológicos, renales, hepáticos, gastrointestinales u oculares. Los AINE se deben administrar con precaución en ancianos, utilizando las dosis más bajas. Algunos AINE pueden interferir en las pruebas de función tiroidea y pueden producir trastornos del sistema nervioso central que podrían influir en la capacidad para conducir vehículos o utilizar maquinaria.

Nota: Se recomienda iniciar el tratamiento y continuar el mismo con las dosis terapéuticas más bajas y por el menor tiempo requerido

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la inclusión en normas farmacológicas para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda incluir la nueva forma farmacéutica Cápsula dura con contenido líquido para el producto de la referencia. Sin embargo, la Sala aclara al interesado que la conclusión sobre los resultados de los estudios presentados es equivocada y no permiten concluir una mayor eficacia sobre la forma farmacéutica tableta.

Composición: Cada cápsula dura con contenido líquido contiene Tiocolchicósido 4 mg + Ibuprofeno 400 mg.

Forma farmacéutica: Cápsula dura con contenido líquido.

Indicaciones: Tratamiento de espasmos dolorosos músculo esqueléticos.

Contraindicaciones: Tiocolfen® se encuentra contraindicado en las siguientes situaciones:

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

- Pacientes con hipersensibilidad a los principios activos del medicamento (tiocolchicósido y/o ibuprofeno) y/o a cualquiera de los componentes de la fórmula.
- Pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a la colchicina u otras sustancias químicamente relacionadas.
- Pacientes con hipersensibilidad a los salicilatos y/o a otros antiinflamatorios no esteroideos (AINEs).
- Pacientes con miastenia gravis, parálisis flácida o hipotonía muscular.
- Pacientes con diagnóstico o antecedente de enfermedad convulsiva, pacientes con lesión cerebral, alteración de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica o en aquellos con factores de riesgo o predisposición a desarrollar síndrome convulsivo.
- Pacientes con disfunción hepática severa. Por otra parte, se debe considerar la relación riesgo-beneficio y administrar con precaución o evitar su uso en pacientes con alteración de la función renal y en aquellos con alteración leve o moderada de la función hepática.
- Debido a que no se disponen de estudios adecuados, también se contraindica su uso durante el embarazo y la lactancia y en menores de 18 años.
- Otras contraindicaciones: pacientes con síntomas o con diagnóstico de úlcera péptica o intestinal, porfiria, sangrado gastrointestinal, antecedentes de enfermedad acidopéptica y en pacientes con diagnóstico de asma, broncoespasmo, urticaria, angioedema, pólipos nasales y/o rinitis aguda secundarios a la toma de ácido acetilsalicílico u otros AINE. Se debe administrar con precaución o evitar su empleo en pacientes con depleción del volumen intravascular, alteraciones de la coagulación, pacientes con alteraciones hematológicas, hipertensión o en aquellos con alteración de la función cardíaca.

Se recomienda iniciar el tratamiento y continuar el mismo con las dosis terapéuticas más bajas y por el menor tiempo requerido. El uso concomitante con el Acido Acetil Salicílico (ASA) u otros AINEs incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones.

Precauciones y Advertencias: Es un producto de exclusiva prescripción médica, por lo cual su venta y utilización requiere fórmula médica. Se

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

deben tener presentes las siguientes precauciones relacionadas con cada uno de los principios activos que contiene Tiocolfen®.

- **Tiocolchicósido:** Se debe tener precaución o evitar el uso de tiocolchicósido en pacientes con alteración de la función renal y/o hepática. El tiocolchicósido puede producir reacciones de fotosensibilidad, por lo tanto no es recomendable la exposición solar mientras se ingiere el medicamento. Se recomienda reducir la dosis en caso de diarrea.
- **Ibuprofeno:** Al igual que otros AINEs, se puede producir una inhibición temporal la agregación plaquetaria. Para reducir los efectos adversos digestivos, se puede tomar el medicamento durante o después de las comidas, aunque se debe tener presente que se puede disminuir la velocidad de absorción o la cantidad de fármaco absorbido. Los AINEs se deben utilizar con precaución en pacientes que presentan infecciones, ya que pueden enmascarar síntomas como la fiebre, el dolor y la inflamación. Se deben administrar con precaución en pacientes con antecedentes de alergia, especialmente a fármacos. Se recomienda monitorizar clínica y paraclínicamente a los pacientes sometidos a tratamientos con algún AINE, para controlar la aparición de trastornos hematológicos, renales, hepáticos, gastrointestinales u oculares. Los AINEs se deben administrar con precaución en ancianos, utilizando las dosis más bajas. Algunos AINEs pueden interferir en las pruebas de función tiroidea y pueden producir trastornos del sistema nervioso central que podrían influir en la capacidad para conducir vehículos o utilizar maquinaria.

Se recomienda iniciar el tratamiento y continuar el mismo con las dosis terapéuticas más bajas y por el menor tiempo requerido.

3.1.6. NUEVA CONCENTRACIÓN

3.1.6.1. MENTOL KQ

Expediente : 20063935
Radicado : 2013073579
Fecha : 05/07/2013

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Interesado : Distribuciones y Productos Lina S.A.S.
Fabricante : Laboratorios Medick Ltda.

Composición: Mentol 0.975%, Alcanfor 3.95%, Salicilato de Metilo 1.475%

Forma farmacéutica: Ungüento

Indicaciones: Uso cutáneo, en la piel produce un efecto rubefaciente dando posterior sensación de frío y manteniéndose seguidamente una acción analgésica local, se utiliza como sintomático del prurito en dermatitis, eczemas y picaduras de insectos, protector emoliente para la piel

Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias: No se debe aplicar en heridas abiertas ni en mucosas, evitar el contacto con las fosas nasales en general. Puede aumentar las reacciones de hipersensibilidad tales como, dermatitis de contacto. La ingestión del producto puede producir severo dolor abdominal, náuseas, vómito y vértigo.

Vía de Administración: Tópica

Efectos Adversos: Por vía inhalatorio puede provocar lagrimeo inicial por la apertura rápida de los meatos y posible, aunque ligera irritación de la garganta en el momento de la inhalación puede aumentar las reacciones de hipersensibilidad tales como la dermatitis de contacto. La ingestión de mentol puede producir severo dolor abdominal, náuseas, vómitos, vértigo, ataxia, mareos y coma

Condición de Venta: Venta sin fórmula médica

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora 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:

Composición: Mentol 0.975%, Alcanfor 3.95%, Salicilato de Metilo 1.475%

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Forma farmacéutica: Ungüento.

Indicaciones: Contrairritante y rubefaciente.

Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias: No se debe aplicar en heridas abiertas ni en mucosas, evitar el contacto con las fosas nasales en general. Puede aumentar las reacciones de hipersensibilidad tales como, dermatitis de contacto. La ingestión del producto puede producir severo dolor abdominal, náuseas, vómito y vértigo.

Vía de Administración: Tópica

Efectos Adversos: Por vía inhalatorio puede provocar lagrimeo inicial por la apertura rápida de los meatos y posible, aunque ligera irritación de la garganta en el momento de la inhalación puede aumentar las reacciones de hipersensibilidad tales como la dermatitis de contacto. La ingestión de mentol puede producir severo dolor abdominal, náuseas, vómitos, vértigo, ataxia, mareos y coma.

Condición de Venta: Venta sin fórmula médica.

Norma Farmacológica: 13.1.9.0.N10

3.1.6.2. DISTEM COMPRIMIDOS

Expediente : 20056965
Radicado : 2012147583
Fecha : 26/06/2013
Interesado : Faes Farma S.A.S.
Fabricante : Faes Farma S.A.

Composición: Cada comprimido contiene 300 mg de paracetamol y 380 mg de Metocarbamol.

Forma farmacéutica: Comprimidos

Indicaciones: Dolor con espasmo en la musculatura esquelética en cualquier región del aparato locomotor.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Contraindicaciones: Úlcera péptica, infecciones fungosas sistémicas, osteoporosis grave, psicosis o antecedentes de las mismas. Adminístrese con precaución en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva grave, diabetes mellitus, hipertensión arterial, tuberculosis activa a menos que se utilicen drogas quimioterapéuticas.

También está contraindicado en caso de hipersensibilidad a Deflazacort o cualquier otro componente de este preparado. Embarazo y lactancia.

Precauciones: Se debe administrar con precaución, evitando tratamientos prolongados en pacientes con anemia, afecciones cardíacas o pulmonares o con disfunción renal grave (en este último caso, el uso ocasional es aceptable, pero la administración prolongada de dosis elevadas puede aumentar el riesgo de efectos renales adversos. La utilización del medicamento en pacientes que consumen habitualmente alcohol (tres o más bebidas alcohólicas – cerveza, vino, licor al día) puede provocar daño hepático. En alcohólicos crónicos no se debe administrar más de 2 g al día de paracetamol. Se recomienda precaución en pacientes asmáticos sensibles al ácido acetilsalicílico, debido a que se han descrito reacciones broncoespásticas con paracetamol (reacción cruzada) en estos pacientes, aunque solo se manifestaron en menos del 5% de los ensayados. El metocarbamol puede rebajar el umbral convulsivo en pacientes con epilepsia o con riesgo de convulsiones.

Advertencias: Uso en embarazo y lactancia

Distem no debe ser utilizado durante el primer trimestre del embarazo a menos que el médico considere mayores beneficios que el riesgo potencial. No se aconseja la utilización durante la lactancia materna.

Dosificación y Grupo Etario: Adultos: 2 comprimidos, de cuatro a seis veces al día, según la severidad del caso.

Vía de Administración: Oral.

Interacciones: El metocarbamol puede tener interacciones con los siguientes medicamentos:

- Barbitúricos utilizados para la epilepsia o para conciliar el sueño.
- Supresores del apetito que ayudan a perder peso.
- Anticolinérgicos.
- Psicotrópicos

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

- Anticolinesterásicos.
El paracetamol puede tener interacciones con los siguientes medicamentos:
- Anticoagulantes orales (utilizados para el tratamiento de enfermedades tromboembólicas)
- Antipilepticos.
- Antibióticos (cloranfenicol)
- Anticonceptivos
- Diuréticos
- Isoniazida
- Metoclopramida y domperidona
- Profenecid
- Propanolol
- Rifampicina, Anticolinérgicos
- Zidovudina
- Colestiramina.

Efectos Adversos:

- Reacciones adversas descritas con metocarbamol:
Edema angioneurótico, reacción anafiláctica, fiebre dolor de cabeza, bradicardia, rubor, hipotensión, síncope, dispepsia, náuseas y vómitos, ictericia, leucopenia, cansancio, ansiedad, temblores, amnesia, confusión, diplopía, mareos o aturdimiento, vértigo somnolencia, insomnio, descordinación muscular leve, nistagmo, convulsiones

- Reacciones adversas descritas con paracetamol:
Hepatotoxicidad, hipoglucemia, trombocitopenia, leucopenia, agranulocitosis, neutropenia, anemia hemolítica, piuria estéril, efectos renales adversos, dermatitis alérgica.

Condición de Venta: Con fórmula facultativa.

El interesado presenta la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al concepto emitido en el Acta No. 09 de 2013, numeral 3.1.5.2, para continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Nueva concentración
- Estudios Farmacocinéticos
- Inserto.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar el producto de la referencia por cuanto no dio respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 09 de 2013, numeral 3.1.5.1., incluyendo lo relacionado con la justificación de la nueva concentración y la posología.

3.1.6.3. NEDOX GRÁNULOS

Expediente : 20064470

Radicado : 2013079359

Fecha : 18/07/2013

Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S

Fabricante : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S

Composición:

Esomeprazol magnésico trihidrato equivalente a esomeprazol 2,5 miligramos.

Esomeprazol magnésico trihidrato equivalente a esomeprazol 5,0 miligramos.

Forma farmacéutica: Gránulos para suspensión oral

Indicaciones: Tratamiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico en niños de 1 a 11 meses de edad.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad conocida al esomeprazol, a los benzoimidazoles sustituidos o a cualquier otro componente de la fórmula. Embarazo y lactancia.

Posibilidad de ulcera de origen maligno.

Precauciones: Los pacientes tratados con esomeprazol durante periodos prolongados de tiempo tienen el riesgo de generar niveles bajos de magnesio sérico (hipomagnesemia) lo cual puede manifestarse con alteraciones de la frecuencia cardiaca (palpitaciones rápidas) u otros síntomas como espasmos musculares temblores o convulsiones; en los niños, las tasas anormales del corazón pueden causar fatiga, malestar estomacal, mareos y aturdimiento.

Advertencias: Evítese la administración concomitante con medicamentos como furosemida, ácido etacrínico, clorotiazida, hidroclorotiazida, indapamida y

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

metolazona. El esomeprazol puede reducir la actividad farmacológica del clopidogrel, debiéndose ajustar las dosis.

Dosificación y Grupo Etario:

Niños de 1 a 11 meses.

La dosis de esomeprazol en niños con Reflujo Gastroesofágico se establece con base en el peso corporal, de acuerdo con el siguiente esquema de dosificación:

Niños de 3 a 5 Kg: 2.5 mg una vez al día durante 6 semanas.

Niños >5 a 7.5 Kg: 5 mg una vez al día durante 6 semanas.

Niños >7.5 a 12 Kg: 10 mg una vez al día durante 6 semanas.

Vía de Administración: Oral.

Interacciones: Evítese el uso concomitante de esomeprazol con los siguientes medicamentos: clopidogrel, dasatinib, erlotinib, nelfinavir, rifampicina, risedronato y hierba de san Juan.

Esomeprazol puede incrementar los niveles/efectos de: anfetaminas, benzodiacepinas (metabolizadas por oxidación), citalopram, CYP2C19 sustratos, dexmetilfenidato, metotrexato, metilfenidato, risedronato, saquinavir, tracolimus, antagonistas de vitamina K, voriconazol.

Esomeprazol puede disminuir los niveles/efectos de: derivados de bisfosfonatos, bositinib, clopidogrel, dabigatran etexilato, dasatinib, erlotinib, gefitinib, indinavir, sales de hierro, itraconazol, ketoconazol, multivitaminas/minerales (con vitaminas A, D, E, K, folato y hierro), micofenolato, nelfinavir, nilotinib, risedronato.

Los niveles/efectos de esomeprazol pueden incrementarse por: fluconazol, ketoconazol.

Los niveles/efectos de esomeprazol pueden disminuir por: inductores de CYP2C19, rifampicina, hierba de san Juan.

Efectos Adversos: Sistema nervioso central: cefalea, mareo, somnolencia.

Dermatológicas: prurito.

Gastrointestinales: flatulencia, diarrea, dolor abdominal, náusea, xerostomía, constipación.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

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.

- Nueva concentración.
- Inclusión en normas farmacológicas.
- Forma farmacéutica.
- Indicaciones.
- Contraindicaciones.
- Precauciones y advertencias.
- Dosificación.
- Grupo etario.
- Condición de venta.

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

Composición:

Esomeprazol magnésico trihidrato equivalente a esomeprazol 2,5 mg.

Esomeprazol magnésico trihidrato equivalente a esomeprazol 5,0 mg.

Forma farmacéutica: Gránulos para suspensión oral.

Indicaciones: Tratamiento a corto plazo (6 semanas) de esofagitis erosiva debido a la enfermedad por reflujo gastroesofágico en niños de 1 a 11 meses de edad.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad conocida al esomeprazol, a los benzoimidazoles sustituidos o a cualquier otro componente de la fórmula. Embarazo y lactancia. Posibilidad de ulcera de origen maligno.

Precauciones: Los pacientes tratados con esomeprazol durante periodos prolongados de tiempo tienen el riesgo de generar niveles bajos de magnesio sérico (hipomagnesemia) lo cual puede manifestarse con alteraciones de la frecuencia cardiaca (palpitaciones rápidas) u otros síntomas como espasmos musculares temblores o convulsiones; en los

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

niños, las tasas anormales del corazón pueden causar fatiga, malestar estomacal, mareos y aturdimiento. Se puede incrementar el riesgo de diarrea por *Clostridium difficile*. El uso a largo plazo puede estar asociado con osteoporosis o fractura de cadera, muñeca y columna vertebral.

Advertencias: Evítese la administración concomitante con medicamentos como clopidogrel, furosemida, ácido etacrínico, clorotiazida, hidroclorotiazida, indapamida y metolazona.

Dosificación y Grupo Etario:

Niños de 1 a 11 meses.

La dosis de esomeprazol en niños con Reflujo Gastroesofágico se establece con base en el peso corporal, de acuerdo con el siguiente esquema de dosificación:

Niños de 3 a 5 Kg: 2.5 mg una vez al día durante 6 semanas.

Niños >5 a 7.5 Kg: 5 mg una vez al día durante 6 semanas.

Niños >7.5 a 12 Kg: 10 mg una vez al día durante 6 semanas.

Vía de Administración: Oral.

Interacciones: Evítese el uso concomitante de esomeprazol con los siguientes medicamentos: clopidogrel, dasatinib, erlotinib, nelfinavir, rifampicina, risedronato y hierba de san Juan.

Esomeprazol puede incrementar los niveles/efectos de: anfetaminas, benzodiacepinas (metabolizadas por oxidación), citalopram, CYP2C19 sustratos, dexmetilfenidato, metotrexato, metilfenidato, risedronato, saquinavir, tracolimus, antagonistas de vitamina K, voriconazol.

Esomeprazol puede disminuir los niveles/efectos de: derivados de bisfosfonatos, bositinib, clopidogrel, dabigatran etexilato, dasatinib, erlotinib, gefitinib, indinavir, sales de hierro, itraconazol, ketoconazol, multivitaminas/minerales (con vitaminas A, D, E, K, folato y hierro), micofenolato, nelfinavir, nilotinib, risedronato.

Los niveles/efectos de esomeprazol pueden incrementarse por: fluconazol, ketoconazol.

Los niveles/efectos de esomeprazol pueden disminuir por: inductores de CYP2C19, rifampicina, hierba de san Juan.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Efectos Adversos: Sistema nervioso central: cefalea, mareo, somnolencia.
Dermatológicas: prurito.
Gastrointestinales: flatulencia, diarrea, dolor abdominal, náusea, xerostomía, constipación.

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Código ATC: A02BC05

Norma farmacológica: 8.1.9.0.N10

**3.1.6.4. STREPSILS INTENSIVE ORANGE
STREPSILS INTENSIVE MONEY & LEMON**

Expediente : 20044714 / 20044712
Radicado : 13028237
Fecha : 2013/04/11
Interesado : Reckitt Benckiser Colombia S.A.

Composición:
Cada tableta contiene 8.75 mg de flurbiprofeno.
Cada tableta contiene 8.75 mg de flurbiprofeno.

Forma farmacéutica: Tabletas

Indicaciones: Alivio sintomático de la inflamación de la garganta.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes.

Precauciones y Advertencias: Manténgase fuera del alcance de los niños, si los síntomas persisten consulte a su médico.

Dosificación y Grupo Etario:
Adultos y niños mayores de 12 años: 1 tableta para chupar y disolver lentamente en la boca cada 3 a 6 horas hasta un máximo de 5 tabletas (43.75 mg de flurbiprofeno) en un periodo de 24 horas por un tratamiento máximo de 3 días.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Condición de venta: Venta libre.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Acta No. 53 de 2012 numerales 3.1.6.5 y 3.1.6.6, para continuar con el trámite de 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 informa al interesado que se dio respuesta a su solicitud mediante Acta No. 40 de 2013, numeral 3.8.3. y 3.8.4.

3.1.6.5. VITAMINA C INYECTABLE

Expediente : 20063712
Radicado : 2013071041
Fecha : 28/06/2013
Interesado : Grupo Gales Medicina Preventiva LTDA
Fabricante : Biological Therapies – Division the Orthomolecular Medisearch Laboratories PTY LTD

Composición: Cada vial por 100 mL contiene Ascorbato de Sodio 150 mg/mL equivalente a 133,35 mg/mL de Ácido Ascórbico.

Indicaciones: Las inyecciones de Ascorbato de Sodio son indicadas para el tratamiento de deficiencia de Vitamina C cuando no es posible realizar el tratamiento oral.

Contraindicaciones: Puede ocurrir Oxalosis con la administración parenteral de dosis altas de Vitamina C. Dosis Elevadas de Vitamina C pueden ser peligrosas en pacientes con hemocromatosis homocigótica o heterogénea, talasemia o anemia sideroblastica. La administración de altas dosis de Vitamina C parenteral se ha asociado a daño renal severo así como a oxalosis metastasica con arritmias cardiacas.

La inyección de solución de Ascorbato de Sodio en infusión está contraindicada para personas que hayan mostrado hipersensibilidad a cualquier componente incluido en esta preparación.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Precauciones: Utilícelo con precaución en las siguientes circunstancias:

1. Hiperoxaluria

Las personas con hiperoxaluria o que tienen tendencia a cálculos renales deben tener cuidado al consumir o recibir inyecciones de grandes cantidades de Vitamina C el Ascorbato puede causar acidificación de la orina, llevando ocasionalmente a la precipitación del urato, cistina o piedras de oxalatos drogas en el tracto urinario.

2. Sobre carga y absorción de hierro

Grandes dosis de Vitamina C pueden ser peligrosas en pacientes con hemocromatosis, talasemia, policemia, leucemia o anemia sideroblástica debido al aumento de la absorción de hierro en la alimentación, aunque este aumento ocurre principalmente cuando la Vitamina C se administra oralmente.

3. Hipernatremia, falla cardíaca congestiva o función bastante afectada de los riñones.

Se debe tener mucho cuidado en la administración intravenosa de Ascorbato de Sodio a aquellos pacientes que presenten ya sea hipernatremia, falla cardíaca congestiva o que no puedan manejar el aumento de carga de sodio como resultado de insuficiencia renal.

4. Uricosuria

La Vitamina C tiende a aumentar la excreción de ácido úrico y a disminuir el ácido úrico sérico. Sin embargo, no se ha reportado ningún efecto de la Vitamina C en la excreción del ácido úrico.

5. Crisis en las células falciformes

Rara vez se han asociado las altas dosis de Vitamina C con la crisis de células falciformes en pacientes con anemia en células falciformes.

6. Deficiencia de Glucosa-6-fosfato deshidrogenase (G6PD)

En esta condición los glóbulos rojos se vuelven altamente sensibles a muchas drogas y condiciones. También se han presentado algunos reportes sobre altas dosis de Vitamina C induciendo a la hemólisis en pacientes con deficiencia en G6PD.

Uso durante el embarazo y durante la lactancia:

Clasificación de embarazo en Australia: Exento de clasificación

La Vitamina C atraviesa la placenta y pasa libremente a la leche materna humana. Sin embargo, como no existen estudios formales documentados que estudien la Vitamina C intravenosa durante el embarazo o la lactancia, debe tener precaución al tratar mujeres en estado de embarazo o que estén

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

lactando. La ingesta de altas dosis de ascorbato durante el embarazo ha causado escorbuto en neonatos.

Carnogenicidad/ Mutagenicidad/Teratogenicidad

Casi todos los estudios que demuestran el efecto mutagénico de la Vitamina C han sido realizados *in vitro*, generalmente en presencia de cobre o cromo que puede inducir al radical libre ascorbil sin ninguno de los mecanismos de control *in vivo*. Por lo tanto la importancia de esta información para uso clínico en hombres es desconocida.

No existe evidencia presente de que las altas tomas de Vitamina C sean mutagénicas, en el hombre, y algunos estudios han concluido que 10g/día no serán mutagénicos ni teratogénicos en los humanos.

Interacción con otras drogas

Aspirina: cuando se administran las drogas simultaneamente, ocurre un aumento en la excreción urinaria de ácido ascórbico y disminución de excreción de aspirina. Se ha encontrado que la aspirina reduce la absorción del ácido ascórbico en cerca de un tercio.

Dicoumarol: Un solo caso aislado donde se reduce el tiempo de protombina luego de la ingesta de ácido ascórbico.

Warfarina: Se ha reportado varios casos en los que el ácido ascórbico parece reducir el efecto de la warfarina. Estos reportes no fueron confirmados en pruebas subsiguientes.

Etinil estradiol: Se ha reportado que el ácido ascórbico en dosis oral de 1g aumenta la biodisponibilidad del etinil estradiol en las preparaciones contraceptivas orales. Este efecto puede ser importante si se descptinua el suplemento de ácido ascórbico, ya que la caída en la absorción de la hormona puede llevar sangrado ruptura o hasta falla contraceptiva. Sin embargo, no existen estudios en este efecto del etinil estradiol cuando la Vitamina C ha sido administrada de forma intravenosa o como inyección intramuscular.

Hierro (oral): El ácido ascórbico oral puede incrementar la absorción de hierro. Sin embargo, los mecanismos de retroalimentación generalmente controlan su absorción excesiva.

Desferrioxamina: El ácido ascórbico puede aumentar la excreción de hierro cuando se da en forma concomitante con la Desferrioxamina, sin embrago, han ocurrido casos de cardiomiopatía y falla cardiaca congestiva en pacientes con tratamiento concomitante. Puede ser que el ácido ascórbico movilice el hierro del bazo y de otros tejidos reticuloendoteliales resultando en el aumento de disposición de hierro en los órganos viscerales. En general, se recomienda que las dosis de ácido ascórbico sea administrada una o dos horas luego de que haya empezado la infusión de Desferrioxamina.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Isoprenalina: El efecto cronotrópico de la isoprenalina disminuye cuando se administra en forma simultánea con el ácido ascórbico.

Alcohol: El alcohol reduce los niveles de ácido ascórbico.

Disulfiram: El uso crónico de altas dosis de ácido ascórbico puede interferir con la interacción de disulfiram –alcohol cuando se usan de forma simultánea.

Mexiletina: Altas dosis de ácido ascórbico pueden acelerar la excreción renal de la maxiletina cuando las drogas se administran en forma simultánea.

Barbitúricos o primidona: La excreción urinaria de ácido ascórbico puede aumentar cuando se administra junto con barbitúricos o primidona.

Flufenazina y otras fenotiazinas: Se ha reportado que el ácido ascórbico disminuye el efecto terapéutico de las fenotiazinas. La concentración de flufenazina también puede ser reducida.

Anfetaminas y antidepresivos tricíclicos: el ácido ascórbico disminuye la reabsorción Tubular renal de las amfetaminas y los antidepresivos tricíclicos.

General: como el Ascorbato cuando se da en altas dosis es un acidulante urinario, la excepción de drogas que son ácidos débiles puede disminuir y la excreción de drogas que son bases débiles puede aumentar.

Efecto en Pruebas de laboratorio:

El ácido ascórbico (vitamina C), como agente fuertemente reductor, interfiere con las pruebas de laboratorios que involucran oxidación y reacciones de reducción. Se pueden obtener elevaciones falsas o medidas negativas falsas en el plasma, heces u orina dependiendo de factores como la concentración de Ascorbato, el pH y el método específico utilizado, se puede obtener interferencia con la medida de glucosa por oxidasa de glucosa, o métodos antiguos que emplean la reducción de cobre, zinc o hierro. La Vitamina C también interfiere con determinadores auto analizadores de transaminasas y deshidrogenasa láctica, También puede afectar algunas pruebas en sangre oculta y niveles de teofilina en suero, siempre y cuando se preste atención a los métodos de pruebas y se eviten suplementos antes de dichas pruebas no deben presentarse problemas.

Incompatibilidad

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Se reporta que el Ascorbato de sodio (como inyección de ácido ascórbico) es incompatible con las sales férricas, agentes oxidantes y sales de metales pesados especialmente el cobre.

Se reporta que las inyecciones de Ascorbato de Sodio son incompatibles con la aminofilina, sulfato de bleomicina, lactobionato de eritromicina, sodio de nafcilina, clorhidrato de doxapram, sodio de cefazolina, sodio de nitrofurantoina estrógenos conjugados y dietanolamina sulphafurazol. Se ha reportado incompatibilidad que depende de pH o de la concentración con sodio succinato cloranfenicol, clorotiazida de sodio, sodio de hidrocorfisona succinato y penicilina G potasio.

Advertencias: La administración de altas dosis de Vitamina C parenteral se ha asociado a daño renal severo así como a oxalosis metastasica con arritmias cardiacas.

Efectos Adversos: Entre los efectos adversos reportados se incluyen:

Cuerpo completo: Fiebre, fatiga, malestar, somnolencia.

Gastrointestinal: Nausea, vómito, diarrea, dolor abdominal, pancreatitis.

Hematológico: Hemolisis, crisis de las células falciformes

Metabólico: Gota

Neurológico: Dolor de cabeza, mareos, desordenes cerebrovasculares, encefalopatía, reacción parecida a la meningitis.

Renal: Insuficiencia renal, dolor renal, hematuria, hiperoxaluria, hiperuricosuria, cálculos renales.

Piel: Salpullido, urticaria

La administración demasiado rápida de la solución puede causar desmayo temporal o mareo. Dichas reacciones no son frecuentes y si ocurren, usualmente son suaves y pasan dentro de los siguientes 15 a 20 minutos. Estos síntomas pueden estar relacionados con la acción hipoglicémica de la Vitamina C.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



Siendo una solución potencialmente irritante para la vena, existe posibilidad teórica de una tromboflebitis y un efecto secundario potencial de cauterización venosa a corto plazo. Por lo tanto, el médico que la administra debe estar consciente de dicha posibilidad y si ocurre, manejarlo apropiadamente.

Usualmente ocurre cierto tipo de deshidratación, así que se debe administrar los remplazos de fluidos adecuados, se debe tener agua cerca, es común que se tomen varios vasos de agua durante y luego de la infusión de Ascorbato de Sodio, los pacientes también pueden usualmente experimentar cierto tipo de diuresis luego de la infusión de Ascorbato de Sodio.

Puede haber un aumento transitorio en el colesterol sérico en pacientes ateroscleróticos.

Dosificación y Grupo Etario: El tratamiento de deficiencia de Ascorbato se logra usualmente con el Ascorbato oral. La inyección de soluciones de Ascorbato de Sodio para infusión intravenosa puede ser utilizada cuando el tratamiento oral no es posible. La dosis recomendada en adultos es de 100-500mg diarios, y en niños es de 100-300gm diarios. El tratamiento puede continuar hasta por tres semanas.

Un solo registro de debe hacer en la ampolleta y la dosis apropiada debe ser removida bajo condiciones estrictas de asepsia. La dosis puede ser dada como directamente o ser agregada a una bolsa de infusión de agua estéril para inyecciones, salina o dextrosa.

Si la solución es inyectada de forma muy rápida 7/o muy concentrada en una vena pequeña puede haber dolor importante en la vena. Se recomienda, si es posible, inyectarla solamente en una vena grande usualmente la vena cubital, aunque se han utilizado las venas en la parte de atrás de la mano. El dolor se puede minimizar disminuyendo el índice de infusión, o diluyendo la infusión, inicialmente 50-50 con agua estéril para inyecciones. La dilución y/o disminución del índice de infusión posterior puede ser necesaria en pacientes con venas finas o que no soportan el dolor. Cuando las venas son muy finas o están estropeadas, puede que sea necesario diluir hasta la isotonicidad. La fuerza isotónica es de 30 gramos de Ascorbato de Sodio en 1000ml de agua estéril para inyecciones. También se puede calmar el dolor masajeando suavemente el brazo a lo largo del recorrido de la vena. El dolor también puede ser reducido tibiando la solución IIV a la temperatura corporal.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Se debe tener cuidado para evitar la extravasación durante la infusión. Si esto ocurre con la infusión hipertónica, puede causar bastante dolor, bajo estas circunstancias, la aguja debe ser retirada y se debe aplicar una bolsa de hielo (cubierta con una tela) sobre el sitio de inyección. Se debe mantener presión sobre el sitio durante 5 a 10 minutos, tiempo durante el cual se va a calmarle dolor. Siempre y cuando el paciente (y el doctor) estén dispuestos, se puede tratar la otra vena cubital. El dolor usualmente limita la cantidad de infusión/inyección extra venosa aplicada, y esto resulta en que no se presentan efectos posteriores a largo plazo. Sin embargo, si se bloquea el dolor ocurre una extravasación y entonces puede ocurrir esclerosante y /o ulceración.

Vía de Administración: Solución para infusión intravenosa.

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:

- Nueva concentración.
- Inclusión en normas farmacológicas.
- Inserto versión Pi06s1301ES

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que la presentación para el producto de la referencia no es adecuada, teniendo en cuenta la alta probabilidad de contaminación del producto (vial 100 mL) relacionada con el uso. Por otra parte el producto no presenta ninguna ventaja terapéutica sobre los productos disponibles en el mercado.

3.1.6.6. MESAZINA® 250 mg

Expediente : 20063740
Radicado : 2013071467
Fecha : 02/07/2013
Interesado : Takeda S.A.S
Fabricante : Takeda Pharma LTDA.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Composición: Cada supositorio contiene mesalazina 250 mg y mezcla de glicéridos de ácidos grasos saturados 2654.4 mg.

Indicaciones: Mesazina® está indicado en el tratamiento alternativo de ataque agudo de colitis ulcerativa

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al ácido salicílico o sus derivados, severos disturbios en la función del riñón y el hígado, úlcera duodenal y gástrica, diátesis hemorrágica (Predisposición al sangrado), puede ser usado en niños, no usarse en pacientes con hipersensibilidad a los benzoatos.

Precauciones: La Mesalazina debe ser utilizada con cautela en pacientes con úlceras gástricas o duodenales.

Advertencias: Mesazina® no está recomendado en pacientes con función renal comprometida.

Efectos Adversos: Náuseas, diarrea, vómitos, dolor abdominal, cefalea y cambios de humor.

Han sido reportadas reacciones de hipersensibilidad, como exantema alérgico, fiebre, broncoespasmo, lupus eritematoso, *rashes* y artralgia.

Dosificación y Grupo Etario: La dosis recomendada para adultos es de 1 – 2 supositorios de 500 mg o 2 a 4 de 250 mg, hasta 3 veces al día, después de la defecación.

La dosis depende de la gravedad de la dolencia, y podrá ser disminuida con la mejora de los síntomas.

Con remisión de la sintomatología clínica se recomienda como dosis de manutención, y dependiendo de la respuesta individual, un supositorio de 250 mg al día en días alternados.

Vía de Administración: Rectal

Interacciones: La acción hipoglicemiante de las sulfonilureas puede ser intensificada, así como la hemorragia gastrointestinal causada por cumarínicos. La administración concomitante de anticoagulantes orales debe ser realizada con cautela.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

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:

- Nueva concentración.
- Inclusión en normas farmacológicas.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la nueva concentración de 250 mg para el producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición: Cada supositorio contiene mesalazina 250 mg y mezcla de glicéridos de ácidos grasos saturados 2654.4 mg.

Indicaciones: Mesazina[®] está indicado en el tratamiento alternativo de ataque agudo de colitis ulcerativa.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al ácido salicílico o sus derivados, severos disturbios en la función del riñón y el hígado, úlcera duodenal y gástrica, diátesis hemorrágica (Predisposición al sangrado), puede ser usado en niños. No usarse en pacientes con hipersensibilidad a los benzoatos.

Precauciones: La Mesalazina debe ser utilizada con cautela en pacientes con úlceras gástricas o duodenales.

Advertencias: Mesazina[®] no está recomendado en pacientes con función renal comprometida.

Efectos Adversos: Náuseas, diarrea, vómitos, dolor abdominal, cefalea y cambios de humor.

Han sido reportadas reacciones de hipersensibilidad, como exantema alérgico, fiebre, broncoespasmo, lupus eritematoso, *rashes* y artralgia.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Dosificación y Grupo Etario: La dosis recomendada para adultos es de 1 – 2 supositorios de 500 mg o 2 a 4 de 250 mg, hasta 3 veces al día, después de la defecación.

La dosis depende de la gravedad de la dolencia, y podrá ser disminuida con la mejora de los síntomas.

Con remisión de la sintomatología clínica se recomienda como dosis de manutención, y dependiendo de la respuesta individual, un supositorio de 250 mg al día en días alternados.

Vía de Administración: Rectal

Interacciones: La acción hipoglicemiante de las sulfonilureas puede ser intensificada, así como la hemorragia gastrointestinal causada por cumarínicos. La administración concomitante de anticoagulantes orales debe ser realizada con cautela.

Condición de Venta: Venta con fórmula médica.

Norma Farmacológica 8.1.13.0.N20

3.1.6.7. NOLISIM

Expediente : 20064270
Radicado : 2013077168
Fecha : 15/07/2013
Interesado : Laboratorios Synthesis S.A.S
Fabricante : Fada Pharma S.A.

Composición: Colistimetato sódico 3.000.000 UI equivalente a 100 mg de Colistina base.

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable.

Indicaciones: Tratamiento de infección pulmonar causada por *Pseudomonas* en pacientes con fibrosis quística. También está indicada para el uso de otras infecciones serias causadas por bacterias Gram negativas cuando la terapia antibiótica de elección este contraindicada o sea inefectiva.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al colistimetato sódico o a la Polimixina B. Pacientes con miastenia gravis

Precauciones: Utilícese con precaución en pacientes con enfermedad renal preexistente. Utilícese con extrema precaución en pacientes con porfiria. Puede ocurrir nefrotoxicidad y neurotoxicidad si la dosis parenteral recomendada es excedida.

Advertencias: Su uso durante el embarazo está sujeto a una correcta evaluación del Riesgo/Beneficio (clasificación FDA-C). No se conoce si se elimina por la leche materna humana; su uso durante la lactancia está sujeto a una correcta evaluación del Riesgo/Beneficio.

Dosificación y Grupo Etario:

Niños y Adultos.

La dosis debe calcularse de acuerdo con el peso corporal, con base en el siguiente esquema:

Adultos y niños: 2.5 a 5 mg/Kg/día administrados por vía I.V, repartidos en 2 a 4 dosis divididas.

La dosis máxima es 6 millones de unidades en 24 horas.

Pacientes con Insuficiencia Renal:

Aclaramiento Creatinina 1.3 - 1.5 mg/dl: 2.5-3.8 mg/Kg/día en 2 dosis divididas.

Aclaramiento Creatinina 1.6 - 2.5 mg/dl: 2.5 mg/Kg/día en 1 a 2 dosis divididas.

Aclaramiento Creatinina 2.6 - 4 mg/dl: 1.5 mg/Kg/día cada 36 horas.

Vía de Administración: Intravenosa, Inhalada

Interacciones: Evítese el uso concomitante con la vacuna de la tuberculosis.

Colistimetato puede incrementar los niveles/efectos de: agentes bloqueadores neuromusculares.

Colistimetato puede disminuir los niveles/efectos de: vacuna de la tuberculosis, picosulfato de sodio, vacuna de la tifoidea.

Los niveles/efectos de colistimetato pueden incrementarse por:

Aminoglicosidos, anfotericina B, capreomicina, polimixina B, vancomicina.

Efectos Adversos:

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Sistema Nervioso central: Mareo, fiebre, cefalea, dificultad para hablar, vértigo.
Dermatológicas: Prurito, rash, urticaria.
Gastrointestinal: Malestar gastrointestinal.
Neuromuscular y esquelético: Parestesia (extremidades, oral), debilidad (miembros inferiores).
Renal: Incremento del BUN, incremento de creatinina, nefrotoxicidad, proteinuria, disminución del gasto urinario.
Respiratorias: Apnea, paro respiratorio.

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Código ATC: J01XB01

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:

- Nueva concentración.
- Inclusión en normas farmacológicas.
- Forma farmacéutica.
- Indicaciones.
- Contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Dosificación y grupo etario.
- Condición de venta.

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 la composición del producto con respecto a las unidades internacionales teniendo en cuenta que las concentraciones que están aceptadas corresponden a: 1.000.000 UI a 80 mg y 2.000.000 UI a 160 mg.

3.1.6.8. PAROXETINA

Expediente : 20058031
Radicado : 2013005811
Fecha : 25/06/2013
Interesado : Eurofarma Colombia S.A.S.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Composición: Cada comprimido recubierto de paroxetina contiene paroxetina (en forma de clorhidrato) 25 mg,

Forma farmacéutica: Comprimido recubierto.

Indicaciones:

Trastorno depresivo mayor

Trastorno de pánico con o sin agorafobia

Trastorno disfórico premenstrual

Trastorno de Ansiedad social/fobia social.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la paroxetina, embarazo, lactancia, menores de 18 años de edad, enfermedad hepática y renal. Uso concomitante con inhibidores de la MAO (monoamino-oxidasa) o por lo menos 14 días después de su retiro, pacientes que reciben concomitantemente litio. Pacientes que requieren ánimo vigilante. No ingerir bebidas alcohólicas.

Precauciones y Advertencias: Paroxet ® (clorhidrato de paroxetina) no se debe usar en combinación con inhibidores de la monoaminooxidasa (MAO) o dentro de las dos semanas posteriores a la finalización de un tratamiento con este tipo de sustancias, por lo tanto el tratamiento se debe iniciar con precaución y la dosis se debe aumentar gradualmente hasta que se alcance la respuesta óptima.

Los inhibidores de la MAO no deben administrarse dentro de las 2 semanas posteriores a la finalización del tratamiento con Paroxet ® (clorhidrato de paroxetina).

Problemas cardíacos: Paroxet ® (clorhidrato de paroxetina) no produce alteraciones clínicamente significativas en la presión arterial, frecuencia cardíaca y EKG; al igual que con todas los medicamentos psicoestimulantes, se recomienda precaución en el tratamiento de pacientes con problemas cardíacos.

Epilepsia: Al igual que con otros antidepresivos, Paroxet® (clorhidrato de paroxetina) debe usarse con precaución en el tratamiento de pacientes con epilepsia.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Convulsiones: En general la incidencia de convulsiones es $< 0.1 \%$ en pacientes tratados con Paroxet® (clorhidrato de paroxetina). El medicamento debe suspenderse en pacientes que presenten convulsiones.

Electroconvulsoterapia: La experiencia clínica relacionada con la administración simultánea de Paroxet® (clorhidrato de paroxetina) en pacientes que reciben ECT es limitada. Al igual que con otros antidepresivos, debe usarse con precaución en pacientes que presentan antecedentes maniáticos.

Pacientes que reciben anticoagulantes orales: Paroxet® (clorhidrato de paroxetina) debe administrarse con mucha precaución en pacientes que reciben anticoagulantes orales.

Habilidad para conducir/operar máquinas: la experiencia clínica ha demostrado que la terapia con Paroxet® (clorhidrato de paroxetina) no está relacionada con el deterioro de las funciones cognitivas y psicomotrices, sin embargo, al igual que con todos los medicamentos psicoestimulantes, se debe controlar la habilidad para conducir vehículos motorizados u operar máquinas.

Uso durante el embarazo y la lactancia: Aunque los estudios en animales no han demostrado ningún efecto teratogénico o embriotóxico selectivo, la seguridad de Paroxet® (clorhidrato de paroxetina) durante la gestación humana aún no se ha establecido, por lo tanto, no debe usarse en mujeres embarazadas o que se encuentren lactando, a no ser que, de acuerdo con el dictamen médico, los beneficios potenciales justifiquen los posibles riesgos.

Dosificación y Grupo Etario: Adultos

El tratamiento puede iniciar con 10 mg o 15 mg al día, o según criterio médico. Si fuera necesario, se debe elevar la dosis semanalmente, hasta alcanzar la dosis ideal recomendada, de acuerdo con la indicación.

Depresión y Trastorno de Ansiedad Social (fobia social): La dosis ideal recomendada es de 20 mg diarios. La dosis máxima es de 50 mg diarios.

Trastorno obsesivo compulsivo: La dosis ideal recomendada es de 40 mg diarios.

La dosis máxima es de 60 mg diarios.

Trastorno del pánico: La dosis ideal recomendada es de 40 mg diarios.

La dosis máxima es de 50 mg diarios.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Trastorno de Ansiedad generalizada: La dosis recomendada es de 20 mg por día. Los pacientes que no respondieron a esta dosis, pueden beneficiarse con el aumento de la dosis en incrementos de 10 mg, según sea necesario, hasta un máximo de 50 mg por día, en función de su respuesta.

Síndrome Disfórico Premenstrual

La dosificación estimada de paroxetina en el tratamiento de Síndrome Disfórico Premenstrual es 20-30 mg.

Nota: Se recomienda una dosis inicial baja para minimizar el empeoramiento potencial de la sintomatología de pánico que, de acuerdo con los reportes, ocurre al inicio del tratamiento de la enfermedad de pánico.

Se recomienda que Paroxet ® (clorhidrato de paroxetina) se administre en una única dosis diaria, por la mañana, junto con los alimentos. Los comprimidos se deben tragar enteros, sin masticar.

Al igual que sucede con todas las drogas antidepresivas, la posología debe evaluarse y ajustarse, de ser necesario, dentro de las 2 a 3 primeras semanas luego del inicio del tratamiento y de acuerdo con lo que se considere clínicamente apropiado.

En general se recomienda que los pacientes sean tratados por un período suficiente para garantizar los síntomas se hayan aliviado. Este tiempo puede durar varios meses para el tratamiento de la depresión y puede ser más largo para el tratamiento del trastorno obsesivo compulsivo y de la enfermedad de pánico.

De la misma forma que para muchos medicamentos psicoactivos se recomienda suspender el tratamiento en forma gradual.

Niños: No se recomienda el uso de Paroxet ® (clorhidrato de paroxetina) en menores de 18 años porque la seguridad y eficacia aún no se ha determinado en estos pacientes.

Pacientes mayores: En adultos mayores se presenta un aumento de la concentración plasmática del clorhidrato de paroxetina.

La posología debe, por lo tanto, iniciarse con 10 mg por día, o según criterio médico. De acuerdo con la respuesta al tratamiento, la dosis se puede aumentar, incrementando 5 mg a 10 mg diarios, cada semana, hasta alcanzar la dosis diaria máxima de 40 mg.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Insuficiencia renal o hepática: En pacientes con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina < 30 ml / min) o insuficiencia hepática grave ocurre un aumento de las concentraciones plasmáticas de clorhidrato de paroxetina. La posología inicial puede ser de 10 mg o 15 mg por día, o a criterio médico.

Vía de Administración: Oral

Interacciones medicamentosas: La absorción farmacocinética de Paroxet [®] (clorhidrato de paroxetina) no se ve afectada por los alimentos o antiácidos. Al igual que con otros inhibidores selectivos de la recaptación de 5- HT, los estudios en animales indican que puede ocurrir una interacción entre Paroxet [®] (clorhidrato de paroxetina) y el triptófano, produciendo un síndrome de serotonina, sugerido por la aparición combinada de agitación, inquietud y síntomas gastrointestinales que incluyen diarrea.

Efectos Adversos: En investigaciones clínicas controladas, las reacciones adversas más frecuentemente observadas y asociadas al uso de Paroxet [®] (clorhidrato de paroxetina), y no observadas en una incidencia equivalente entre los pacientes tratados con el placebo fueron: Náuseas, somnolencia, sudoración, temblor, astenia, resequedad de boca y disfunción sexual (que incluye impotencia y trastornos en la eyaculación). La mayoría de estos efectos adversos disminuyó en intensidad y frecuencia en el transcurso del tratamiento y en general no generó interrupción del mismo. Adicionalmente hubo reportes espontáneos de vértigo, vómitos, diarrea, inquietud, alucinaciones e hipomanía, erupciones cutáneas que incluyen urticaria acompañada de prurito o angioedema. Los síntomas que sugieren hipotensión postural se presentaron frecuentemente en pacientes con otros factores de riesgo.

Se reportaron ocasionalmente reacciones extrapiramidales; la mayoría de ellas ocurrieron en pacientes con desórdenes latentes del movimiento o en aquéllos que estaban usando medicación neuroléptica. También se informaron movimientos distónicos de la cara, lengua y ojos.

Ocasionalmente se informaron anormalidades en las pruebas de la función hepática e hiponatremia. Estas generalmente volvieron a la normalidad con la discontinuación del uso de Paroxet [®] (clorhidrato de paroxetina).

Es menos probable que se asocie el uso de Paroxet [®] (clorhidrato de paroxetina) con sequedad en la boca, constipación y somnolencia que el uso de antidepresivos tricíclicos.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Tras una interrupción abrupta del tratamiento se notificaron síntomas que incluyen vértigo, disturbios sensoriales (que incluyen sueños anormales), agitación, temblor, náuseas, sudoración y confusión. Generalmente estos síntomas son autolimitados y raramente justifican un tratamiento sintomático. No hay evidencia de que ningún grupo de pacientes en particular tenga un riesgo mayor de presentar estos síntomas, por lo tanto, se recomienda que cuando no sea necesario continuar el tratamiento antidepresivo, se considere la interrupción gradual por reducción de la dosis o la dosificación en días alternados.

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. 12 de 2013, numeral 3.1.7.1, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación Farmacológica.
- Inclusión en el manual de Norma Farmacológica de la tableta con o sin recubierto, que no modifiquen la liberación del fármaco, en concentración de 25 mg.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presentó respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 12 de 2013, numeral 3.1.7.1., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la nueva concentración de 25 mg para el producto de la referencia:

Composición: Cada comprimido recubierto de paroxetina contiene paroxetina (en forma de clorhidrato) 25 mg,

Forma farmacéutica: Comprimido recubierto.

Indicaciones:

Trastorno depresivo mayor

Trastorno de pánico con o sin agorafobia

Trastorno disfórico premenstrual

Trastorno de Ansiedad social/fobia social.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la paroxetina, embarazo, lactancia, menores de 18 años de edad, enfermedad hepática y renal. Uso concomitante con inhibidores de la MAO (monoamino-oxidasa) o por lo menos 14 días después de su retiro, pacientes que reciben concomitantemente litio. Pacientes que requieren ánimo vigilante. No ingerir bebidas alcohólicas.

Precauciones y Advertencias: Paroxet[®] (clorhidrato de paroxetina) no se debe usar en combinación con inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO) o dentro de las dos semanas posteriores a la finalización de un tratamiento con este tipo de sustancias, por lo tanto el tratamiento se debe iniciar con precaución y la dosis se debe aumentar gradualmente hasta que se alcance la respuesta óptima.

Los inhibidores de la MAO no deben administrarse dentro de las 2 semanas posteriores a la finalización del tratamiento con Paroxet[®] (clorhidrato de paroxetina).

Problemas cardíacos: Paroxet[®] (clorhidrato de paroxetina) no produce alteraciones clínicamente significativas en la presión arterial, frecuencia cardíaca y EKG; al igual que con todos los medicamentos psicoestimulantes, se recomienda precaución en el tratamiento de pacientes con problemas cardíacos.

Epilepsia: Al igual que con otros antidepresivos, Paroxet[®] (clorhidrato de paroxetina) debe usarse con precaución en el tratamiento de pacientes con epilepsia.

Convulsiones: En general la incidencia de convulsiones es < 0.1 % en pacientes tratados con Paroxet[®] (clorhidrato de paroxetina). El medicamento debe suspenderse en pacientes que presenten convulsiones.

Electroconvulsoterapia: La experiencia clínica relacionada con la administración simultánea de Paroxet[®] (clorhidrato de paroxetina) en pacientes que reciben ECT es limitada. Al igual que con otros antidepresivos, debe usarse con precaución en pacientes que presentan antecedentes maníacos.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Pacientes que reciben anticoagulantes orales: Paroxet[®] (clorhidrato de paroxetina) debe administrarse con mucha precaución en pacientes que reciben anticoagulantes orales.

Habilidad para conducir/operar máquinas: la experiencia clínica ha demostrado que la terapia con Paroxet[®] (clorhidrato de paroxetina) no está relacionada con el deterioro de las funciones cognitivas y psicomotrices, sin embargo, al igual que con todos los medicamentos psicoestimulantes, se debe controlar la habilidad para conducir vehículos motorizados u operar máquinas.

Uso durante el embarazo y la lactancia: Aunque los estudios en animales no han demostrado ningún efecto teratogénico o embriotóxico selectivo, la seguridad de Paroxet[®] (clorhidrato de paroxetina) durante la gestación humana aún no se ha establecido, por lo tanto, no debe usarse en mujeres embarazadas o que se encuentren lactando, a no ser que, de acuerdo con el dictamen médico, los beneficios potenciales justifiquen los posibles riesgos.

Dosificación y Grupo Etario: Adultos

El tratamiento puede iniciar con 10 mg o 15 mg al día, o según criterio médico. Si fuera necesario, se debe elevar la dosis semanalmente, hasta alcanzar la dosis ideal recomendada, de acuerdo con la indicación.

Depresión y Trastorno de Ansiedad Social (fobia social): La dosis ideal recomendada es de 20 mg diarios. La dosis máxima es de 50 mg diarios.

Trastorno obsesivo compulsivo: La dosis ideal recomendada es de 40 mg diarios.

La dosis máxima es de 60 mg diarios.

Trastorno del pánico: La dosis ideal recomendada es de 40 mg diarios.

La dosis máxima es de 50 mg diarios.

Trastorno de Ansiedad generalizada: La dosis recomendada es de 20 mg por día. Los pacientes que no respondieron a esta dosis, pueden beneficiarse con el aumento de la dosis en incrementos de 10 mg, según sea necesario, hasta un máximo de 50 mg por día, en función de su respuesta.

Síndrome Disfórico Premenstrual

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

La dosificación estimada de paroxetina en el tratamiento de Síndrome Disfórico Premenstrual es 20-30 mg.

Nota: Se recomienda una dosis inicial baja para minimizar el empeoramiento potencial de la sintomatología de pánico que, de acuerdo con los reportes, ocurre al inicio del tratamiento de la enfermedad de pánico.

Se recomienda que Paroxet[®] (clorhidrato de paroxetina) se administre en una única dosis diaria, por la mañana, junto con los alimentos. Los comprimidos se deben tragar enteros, sin masticar.

Al igual que sucede con todas las drogas antidepresivas, la posología debe evaluarse y ajustarse, de ser necesario, dentro de las 2 a 3 primeras semanas luego del inicio del tratamiento y de acuerdo con lo que se considere clínicamente apropiado.

En general se recomienda que los pacientes sean tratados por un período suficiente para garantizar los síntomas se hayan aliviado. Este tiempo puede durar varios meses para el tratamiento de la depresión y puede ser más largo para el tratamiento del trastorno obsesivo compulsivo y de la enfermedad de pánico.

De la misma forma que para muchos medicamentos psicoactivos se recomienda suspender el tratamiento en forma gradual.

Niños: No se recomienda el uso de Paroxet[®] (clorhidrato de paroxetina) en menores de 18 años porque la seguridad y eficacia aún no se ha determinado en estos pacientes.

Pacientes mayores: En adultos mayores se presenta un aumento de la concentración plasmática del clorhidrato de paroxetina.

La posología debe, por lo tanto, iniciarse con 10 mg por día, o según criterio médico. De acuerdo con la respuesta al tratamiento, la dosis se puede aumentar, incrementando 5 mg a 10 mg diarios, cada semana, hasta alcanzar la dosis diaria máxima de 40 mg.

Insuficiencia renal o hepática: En pacientes con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina < 30 ml / min) o insuficiencia hepática grave ocurre un aumento de las concentraciones plasmáticas de clorhidrato de

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

paroxetina. La posología inicial puede ser de 10 mg o 15 mg por día, o a criterio médico.

Vía de Administración: Oral

Interacciones medicamentosas: La absorción farmacocinética de Paroxet[®] (clorhidrato de paroxetina) no se ve afectada por los alimentos o antiácidos. Al igual que con otros inhibidores selectivos de la recaptación de 5- HT, los estudios en animales indican que puede ocurrir una interacción entre Paroxet[®] (clorhidrato de paroxetina) y el triptófano, produciendo un síndrome de serotonina, sugerido por la aparición combinada de agitación, inquietud y síntomas gastrointestinales que incluyen diarrea.

Efectos Adversos: En investigaciones clínicas controladas, las reacciones adversas más frecuentemente observadas y asociadas al uso de Paroxet[®] (clorhidrato de paroxetina), y no observadas en una incidencia equivalente entre los pacientes tratados con el placebo fueron: Náuseas, somnolencia, sudoración, temblor, astenia, resequedad de boca y disfunción sexual (que incluye impotencia y trastornos en la eyaculación). La mayoría de estos efectos adversos disminuyó en intensidad y frecuencia en el transcurso del tratamiento y en general no generó interrupción del mismo. Adicionalmente hubo reportes espontáneos de vértigo, vómitos, diarrea, inquietud, alucinaciones e hipomanía, erupciones cutáneas que incluyen urticaria acompañada de prurito o angioedema. Los síntomas que sugieren hipotensión postural se presentaron frecuentemente en pacientes con otros factores de riesgo.

Se reportaron ocasionalmente reacciones extrapiramidales; la mayoría de ellas ocurrieron en pacientes con desórdenes latentes del movimiento o en aquéllos que estaban usando medicación neuroléptica. También se informaron movimientos distónicos de la cara, lengua y ojos.

Ocasionalmente se informaron anomalías en las pruebas de la función hepática e hiponatremia. Estas generalmente volvieron a la normalidad con la discontinuación del uso de Paroxet[®] (clorhidrato de paroxetina).

Es menos probable que se asocie el uso de Paroxet[®] (clorhidrato de paroxetina) con sequedad en la boca, constipación y somnolencia que el uso de antidepresivos tricíclicos.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Tras una interrupción abrupta del tratamiento se notificaron síntomas que incluyen vértigo, disturbios sensoriales (que incluyen sueños anormales), agitación, temblor, náuseas, sudoración y confusión. Generalmente estos síntomas son autolimitados y raramente justifican un tratamiento sintomático. No hay evidencia de que ningún grupo de pacientes en particular tenga un riesgo mayor de presentar estos síntomas, por lo tanto, se recomienda que cuando no sea necesario continuar el tratamiento antidepresivo, se considere la interrupción gradual por reducción de la dosis o la dosificación en días alternados.

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 19.10.0.0.N10

3.1.6.9. NEOTIGASON 25 mg

Expediente : 20047624
Radicado : 13055810
Fecha : 10/07/2013
Interesado : Calier Farmaceutica de Colombia S.A.

Composición : Cada cápsula contiene Acitetrina 25 mg.

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Indicaciones:

Formas graves de psoriasis, como las siguientes:

- Psoriasis eritrodermica
- Psoriasis pustulosa local o generalizada

Trastornos graves de la queratinización, como las siguientes:

- Ictiosis congénita
- Enfermedad de Darier

Contraindicaciones: El Neotigason está contraindicado en menores de 18 años.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

El Neotigason es muy teratogénico y su empleo está absolutamente contraindicado en las mujeres embarazadas. Esto es también aplicable a las mujeres que podrían quedar encintas, a menos que se sometan a una rigurosa anticoncepción cuatro semanas antes de empezar el tratamiento, durante todo el tiempo que dure este y 2 años después de haberlo concluido. En caso de contracepción con anovulatorios se recomienda la adición de otro método anticonceptivo.

Las mujeres en edad fértil no deben recibir sangre de pacientes tratados con Neotigason. Los pacientes tratados con Neotigason no deben donar sangre mientras dure el tratamiento y hasta tres años después de haberlo suspendido. Neotigason está contraindicado en caso de graves trastorno de la función hepática y renal, así como en pacientes con hiperlipidemia permanente. Dado que tanto Neotigason como las tetraciclinas pueden ocasionar elevaciones de la presión intracraneal, está contraindicada su administración simultánea.

Se ha informado que la combinación de metroxato y etretinato comporta un riesgo elevado de hepatitis. Por esta razón, está también contraindicada la asociación de metotrexato y Neotigason.

Por el riesgo de hipervitaminosis A, está contraindicada la administración simultánea de Neotigason y vitamina A, así como de otros retinoides.

Neotigason está contraindicado en caso de hipersensibilidad al preparado (acitretina o excipientes) y a otros retinoides.

Precauciones:

Neotigason deben recetarlos solamente médicos con experiencia en el uso de retinoides sistémicos y que conozcan el riesgo de teratogenia asociado con el tratamiento con acitretina.

Las mujeres en edad fértil en tratamiento con Neotigason no deben ingerir etanol, pues existen indicios clínicos de que la ingestión simultánea de acitretina y etanol pueden dar lugar a la formación de etretinato. No se ha definido aún el mecanismo exacto de este proceso metabólico, de modo que es posible también la interacción con otras sustancias. Debe evitarse el etanol hasta 2 meses después de suspender el tratamiento con acitretina.

El Neotigason puede producir potencialmente hepatitis tóxica.

Deben efectuarse controles de la función hepática antes del tratamiento y cada semana o cada dos semanas durante los 2 primeros meses de medicación con

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Neotigason y a intervalos trimestrales posteriormente. De obtenerse valores patológicos de la función hepática, se repetirán los controles semanalmente. Si estos valores no se normalizan o empeoran, deberá suspenderse la medicación con Neotigason. Es aconsejable en tal caso seguir vigilando la función hepática durante 3 meses, por los menos. Conviene controlar los niveles séricos del colesterol y triglicéridos en ayunas, sobre todo en los pacientes de alto riesgo (trastornos del metabolismo lipídico, diabetes, obesidad, alcoholismo) y en los tratamientos prolongados.

En los diabéticos, los retinoides tanto pueden mejorar como empeorar la tolerancia a la glucosa. De ahí que convenga intensificar los controles glucémicos al comienzo del tratamiento.

En los adultos en tratamiento prolongado deben realizarse periódicamente exámenes para detectar eventuales anomalías óseas. En tal caso, han de sopesarse cuidadosamente los riesgos y los beneficios del tratamiento y discutir con el paciente acerca de si conviene o no continuar la terapéutica. En los niños deben vigilarse bien los parámetros del crecimiento y el desarrollo óseo.

Durante el tratamiento con Neotigason, se ha descrito disminución de la visión nocturna. Se debería informar a los pacientes de este posible problema y advertirles que actúen con precaución si conducen vehículos o manejan máquinas de noche. Los trastornos de la vista han de vigilarse estrechamente.

Es posible que los anticonceptivos orales con microdosis de progesterona (minipildora) resulten insuficientes como método anticonceptivo durante el tratamiento con Neotigason.

Obviamente, es aún muy pronto para poder conocer las consecuencias de la administración de Neotigason durante toda la vida.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta del concepto emitido en el Acta No. 09 de 2013, numeral 3.1.6.5, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Nueva concentración.
- Inserto versión Mayo Del 2000.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presentó respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 09 de 2013, numeral 3.1.6.5., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el inserto versión Mayo del 2000, para el producto de la referencia.

3.1.7. INCLUSIÓN EN NORMAS FARMACOLÓGICAS

**3.1.7.1. PLASIL® COMPRIMIDOS 10 mg
PLASIL® INYECTABLE
PLASIL® SOLUCIÓN 100 mg / 100 mL
PLASIL® ENZIMATICO
PRIMPERAM TABLETAS 10 mg
PRIMPERAM SOLUCIÓN**

Expediente : 19932174 / 19927476 / 19934885 / 1981015 / 36632 / 19913226
Radicado : 13052194
Fecha : 28/06/2013
Interesado : Sanofi-Aventis de Colombia S.A.

Principio Activo	Forma Farmacéutica	Concentración
Metoclopramida Clorhidrato	Solución oral	1 mg / 1 mL
Metoclopramida Clorhidrato	Solución Inyectable	5 mg / mL
Metoclopramida Clorhidrato	Tabletas	10 mg
Metoclopramida Clorhidrato	Grageas	6.36 mg

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 2013, numeral 3.1.7.4., en el sentido de que se incluya en las Normas Farmacológicas No. 8.1.3.0.N10 y No. 8.1.4.0.N10 el principio activo Metoclopramida Clorhidrato (como sal) 10 mg/2ml solución inyectable y 100mg/100ml solución oral.

Por otra parte solicita que se ratifique el concepto emitido en el Acta No. 05 de 2013, numeral 3.11.4, donde recomienda incluir el principio activo Metoclopramida Clorhidrato tableta 10 mg, en las normas farmacológicas 8.1.3.0.N10 y 8.1.4.0.N10.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

De igual forma solicitamos los mismos puedan seguirse comercializando como medicamentos esenciales.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar la equivalencia de los productos entre la sal y la base para su respectiva revisión e inclusión en normas farmacológicas.

3.1.8. NUEVA FORMULACIÓN

3.1.8.1. ABRAXANE®

Expediente : 20064116
Radicado : 2013075690
Fecha : 11/07/2013
Interesado : Industrial Farmacéutica Unión de Vértices de Tecnofarma S.A.
Fabricante : Abraxis BioScience LLC

Composición: Cada vial contiene 100 mg de Nanopartículas de paclitaxel y 800 mg de Albumina.

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para suspensión inyectable.

Indicaciones:

Cáncer de mama metastásico

Abraxane ® está indicado para tratar el cáncer de mama en caso de fracasar la quimioterapia combinada para la enfermedad metastásica o la recidiva dentro de los 6 meses de quimioterapia adyuvante. El tratamiento previo debe haber incluido una antraciclina, a menos que ésta esté clínicamente contraindicada.

Cáncer de pulmón no microcítico

Abraxane ® está indicado para el tratamiento de primera línea de cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastásico en combinación con carboplatino en pacientes que no son candidatos para cirugía curativa o terapia de radiación.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Contraindicaciones: Abraxane® no debería administrarse a pacientes con un recuento de neutrófilos inicial inferior a 1.500 células/mm³. La droga no debería administrarse nuevamente a pacientes que tuvieron una reacción de hipersensibilidad severa a Abraxane.®

Precauciones: Se debe realizar un monitoreo en busca de mielotoxicidad por medio de hemogramas completos de forma frecuente, No administrar Abraxane® a pacientes con un recuento absoluto de neutrófilos (ANC) basal inferior a 1.500 células/mm³. En caso de presentarse neutropenia severa (<500 células/mm³ durante siete días o más) en el transcurso del tratamiento con ABRAXANE®, reducir la dosis de Abraxane® en los ciclos posteriores en pacientes con MBC o NSCLC .

Advertencias: La supresión de la médula ósea (principalmente neutropenia) depende de la dosis y es una toxicidad limitante de dosis de Abraxane®. En estudios clínicos, la neutropenia Grado 3-4 ocurrió en el 34% de pacientes con cáncer de mama metastásico y en el 47% de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico.

Reacciones adversas: Las reacciones adversas más comunes (≥ 20%) son alopecia, neutropenia, neuropatía sensitiva, ECG anormal, fatiga/astenia, mialgia/artralgia, aumento de AST, aumento de la fosfatasa alcalina, anemia, náusea, infecciones y diarrea

Las reacciones adversas severas más comunes de Abraxane en combinación con carboplatino para cáncer de pulmón no microcítico son anemia (4%) y neumonía (3%). Las reacciones adversas más comunes que conllevaron a la discontinuación permanente de Abraxane fueron neutropenia (3%), trombocitopenia (3%) y neuropatía periférica (1%). Las reacciones adversas más comunes que conllevaron a la reducción de dosis de Abraxane fueron neutropenia (24%), trombocitopenia (13%) y anemia (6%). Las reacciones adversas que conllevaron a la suspensión o retraso de las dosis de Abraxane fueron neutropenia (41%), trombocitopenia (30%) y anemia (16%).

Dosificación y Grupo Etario:

Cáncer de mama metastásico

La dosis recomendada de Abraxane® es 260 mg/m² administrados en forma intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas.

Cáncer de pulmón no microcítico.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

La dosis recomendada de Abraxane® es 100 mg/m² administrada como infusión intravenosa durante 30 minutos en los días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 21 días. La dosis recomendada de carboplatino es AUC (área debajo de la curva) = 6 mg•min/mL en el día 1 de cada ciclo de 21 días inmediatamente después de completar la administración de Abraxane.

Grupo etario: Adultos mayores de 40 años

Vía de Administración: Vía intravenosa (IV)

Interacciones: El metabolismo de paclitaxel es catalizado por las isoenzimas CYP2C8 y CYP3A4. En ausencia de estudios clínicos formales de interacciones medicamentosas, debe tenerse cuidado al administrar Abraxane conjuntamente con medicamentos inhibidores (por ejemplo: ketoconazol y otros antifúngicos imidazólicos, eritromicina, fluoxetina, gemfibrozilo, cimetidina, ritonavir, saquinavir, indinavir y nelfinavir) o inductores (por ejemplo: rifampicina, carbamazepina, fenitoína, efavirenz, nevirapina) conocidos de CYP2C8 o de CYP3A4.

No hay interacciones medicamentosas farmacocinéticas clínicamente importantes entre carboplatino y Abraxane

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:

- Inclusión en normas farmacológicas.
- Declaración como nueva entidad química.
- Solicitud de protección de datos según decreto 2085 de 2002 al principio activo Nanopartículas de paclitaxel ligado a Albumina.
- Inserto versión ABRPPI.004 10/12 Revisión Octubre de 2012

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar información clínica adicional que demuestre las ventajas terapéuticas de este producto en cuanto a

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

seguridad y eficacia con respecto al producto que se encuentra disponible en el mercado.

En cuanto a la solicitud para declarar el principio activo Nanopartículas de paclitaxel como nueva entidad química, la Sala no lo recomienda, por cuanto corresponde a una nueva formulación de una molécula ya conocida.

3.1.9. MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN

3.1.9.1. DYSPORT[®] 500 UI

Expediente : 19913029
Radicado : 2013068431
Fecha : 24/06/2013
Interesado : Biopas Laboratories S.A.

Composición: Cada vial contiene 500 U de Complejo de toxina tipo A de *Clostridium Botulinum* - Hemaglutinina

Forma farmacéutica: Polvo Liofilizado para Solución Inyectable

Indicaciones:

- Espasticidad asociada con la deformidad del pie equino en pacientes adultos después de un infarto.
- Espasticidad del brazo en pacientes adultos después de un infarto.
- Deformidad dinámica del pie equino, debida a las espasticidad en pacientes con parálisis cerebral, de dos años de edad o mayores.
- Tortícolis espasmódico en adultos. - blefaroespasmo en adultos. - espasmo hemifacial en adultos.
- Hiperhidrosis axilar en adultos.
- Hiperhidrosis palmar en adultos.
- Tratamiento de líneas glabellares moderadas a severas.
- Tratamiento de líneas cantales laterales moderadas a severas.

Contraindicaciones: Dysport está contraindicado en individuos con hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de Dysport.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Precauciones y advertencias: Se han reportado reacciones adversas como resultado de la distribución de los efectos de la toxina en sitios alejados del sitio de administración. Los pacientes tratados con dosis terapéuticas pueden presentar debilidad muscular excesiva. El riesgo de ocurrencia de dichos efectos no deseados puede reducirse utilizando la dosis mínima efectiva y no excediendo la dosis recomendada. Dysport solamente debe utilizarse con mucha precaución y bajo supervisión médica cercana en pacientes que presentan evidencias subclínicas o clínicas de una marcada transmisión neuromuscular deficiente (por ejemplo, miastenia gravis). Estos pacientes pueden presentar un aumento en la sensibilidad a agentes como Dysport, que puede provocar debilidad muscular excesiva.

Dysport debe administrarse con precaución a pacientes con problemas para deglutir o respirar, dado que estos problemas pueden agravarse después de la distribución del efecto de la toxina en los músculos relevantes. Se ha presentado aspiración en casos raros y representa un riesgo durante el tratamiento de pacientes con tortícolis espasmódico que padecen una afección respiratoria crónica. Debe tenerse cuidado antes de la administración de inyecciones en pacientes que anteriormente han experimentado una reacción alérgica a un producto que contiene toxina botulínica tipo A.

Se han reportado casos muy raros de muerte, ocasionalmente en un contexto de disfagia, neuropatía y/o en pacientes con astenia importante, después del tratamiento con la toxina botulínica tipo A. Los pacientes que presentan trastornos que les ocasionan transmisión neuromuscular deficiente, dificultad para deglutir o respirar, tienen un mayor riesgo de experimentar estos efectos.

En estos pacientes, el tratamiento debe administrarse bajo el control de un especialista y solamente si el beneficio del tratamiento es mayor al riesgo. Los pacientes y sus médicos tratantes deben ser advertidos sobre la necesidad de tratamiento médico inmediato en caso de dificultades para deglutir, hablar o respirar.

Para el tratamiento de parálisis cerebral en niños, dysport solamente debe ser utilizado en niños mayores de 2 años. No se han registrado reportes de ninguna respuesta inmune después de la administración local del complejo de la toxina de clostridium botulinum tipo a y hemaglutinina.

La formación de anticuerpos a la toxina botulínica se ha observado

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Raramente en pacientes que reciben dysport. Clínicamente, los anticuerpos neutralizantes han sido detectados mediante el deterioro substancial en la respuesta a la terapia o cuando se presenta una necesidad de aumentos consistentes en la dosis.

Como sucede con cualquier inyección intramuscular, dysport debe utilizarse solamente cuando sea estrictamente necesario en pacientes con tiempos de sangrado prolongados, o que presentan infección o inflamación en el sitio de inyección propuesto.

Este producto contiene una pequeña cantidad de albúmina humana. El riesgo de transmisión de una infección viral no puede excluirse con absoluta certeza después del uso de sangre humana o hemoderivados.

No debe sustituir ni la marca ni el tipo de toxina botulina que le sea administrada.

Posología y Método de Administración:

Las unidades de Dysport son específicas para la preparación y no son intercambiables con otras preparaciones de toxina botulínica.

Capacitación: Dysport solamente debe ser administrado por médicos capacitados adecuadamente.

Al descubrir parte central del tapón de goma, debe limpiarse con alcohol inmediatamente antes de perforar la membrana. Debe utilizarse una aguja estéril de calibre 23 o 25, o una aguja de calibre 29-30 para líneas glabellares y calibre 30 para líneas cantales laterales.

Espasticidad en la pierna posterior a un infarto en adultos

Posología

La dosis máxima administrada no debe exceder 1500 unidades, distribuidas entre los músculos gastrocnemio y sóleo, aunque deben considerarse también inyecciones en el músculo tibial posterior.

El uso de electromiografía (EMG) no es una práctica clínica de rutina pero puede ayudar a identificar los músculos más activos.

La dosis inicial debe reducirse si existen evidencias que sugieran que esta dosis puede provocar debilidad excesiva de los músculos blanco, en el caso de

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

pacientes cuyos músculos blanco sean pequeños o pacientes que requieran inyecciones concomitantes en otros grupos de músculos .

La mejoría clínica puede esperarse dentro de las primeras dos semanas posteriores a la inyección. Las inyecciones pueden repetirse aproximadamente cada 16 semanas o según se requiera para mantener la respuesta, pero con una frecuencia no mayor a cada 12 semanas.

Niños: No se ha demostrado la seguridad ni la eficacia de Dysport en el tratamiento de espasticidad de la pierna después de un infarto, en niños.

Método de administración

Dysport se reconstituye con 1.0 mL de cloruro de sodio inyectable B.P. (0.9%) para obtener una solución conteniendo 500 unidades por mL de Dysport. Dysport se administra mediante una inyección intramuscular en los músculos recomendados descritos a detalle anteriormente cuando se trata la espasticidad en la pierna.

Espasticidad en el brazo después de un infarto en adultos

Posología:

La dosis máxima administrada no debe exceder 1000 unidades, distribuidas entre los siguientes músculos: flexor profundo de los dedos (FDP), flexor superficial de los dedos (FDS), flexor ulnar del carpo (FCU), flexor radial del carpo (FCR) y bíceps braquial (BB).

Es posible explorar los sitios de la inyección mediante procedimientos estándar como la electromiografía, aunque el sitio exacto para la administración sea el fijado por palpación.

Todos los músculos, excepto el bíceps braquial, serán inyectados en un único sitio, mientras que el bíceps será inyectado en dos sitios. La distribución recomendada de la dosis (en unidades) se presenta a continuación:

BB	FDP	FDS	FCU	FCR	Total
300-400	150	150-250	150	150	1.000

La dosis inicial debe reducirse si se presentan evidencias que sugieran que esta dosis puede provocar debilidad excesiva de los músculos objetivo, en el caso de pacientes cuyos músculos objetivo son pequeños, cuando no deba ser inyectado el musculo BB, o en los pacientes quienes requieren inyecciones

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

concomitantes en otros grupos de músculos. La mejoría clínica puede esperarse dentro de las primeras dos semanas posteriores a la inyección. Las inyecciones pueden repetirse aproximadamente cada 16 semanas, o con la frecuencia necesaria para mantener la respuesta, pero nunca repitiendo la inyección a intervalos inferiores a las 12 semanas.

Niños: No se ha demostrado la seguridad ni la eficacia de Dysport en el tratamiento de espasticidad en el brazo en niños.

Método de administración

Dysport se reconstituye con 1.0 mL de cloruro de sodio inyectable B.P. (0.9%) para obtener una solución conteniendo 500 unidades por mL de Dysport. Dysport se administra mediante inyección intramuscular, en los cinco músculos descritos a detalle anteriormente durante el tratamiento de espasticidad en el brazo.

Espasticidad asociada a parálisis cerebral infantil

Posología:

La dosis inicial recomendada es de 20 unidades /kg de peso corporal administrada en dos partes a cada uno de los músculos de las dos pantorrilla. Si solamente está afectada una de las pantorrillas, debe utilizarse una dosis de 10 unidades /kg de peso corporal. Las dosis iniciales deberán disminuirse si se presentan evidencias que sugieran que esta dosis puede provocar debilidad excesiva de los músculos objetivo, en el caso de pacientes cuyos músculos objetivo son pequeños o pacientes que requieren inyecciones concomitantes en otros grupos de músculos.

Tras evaluar la respuesta a la dosis inicial, el tratamiento subsiguiente puede valorarse en la escala de 10 unidades /kg y 30 unidades /kg dividido entre ambas piernas. La administración debe dirigirse principalmente al músculo gastrocnemius, aunque también deben considerarse las inyecciones en los músculos sóleo y tibial posterior. La dosis máxima administrada no debe exceder 1000 unidades /paciente.

El uso de electromiografía (EMG) no es una práctica clínica habitual, pero puede facilitar la identificación de los músculos más activos.

La mejoría clínica puede esperarse dentro de las primeras dos semanas posteriores a la inyección. Las inyecciones pueden repetirse aproximadamente cada 16 semanas o con la frecuencia necesaria para mantener la respuesta, pero no con una frecuencia mayor a cada 12 semanas.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Método de administración

Cuando se trata la espasticidad asociada con parálisis cerebral pediátrica, Dysport se reconstituye con 1.0 mL de cloruro de sodio inyectable B.P. (0.9%) para obtener una solución conteniendo 500 unidades por mL de Dysport.

Dysport se administra mediante inyección intramuscular en los músculos de la pantorrilla durante el tratamiento de espasticidad asociada con parálisis cerebral infantil.

Tortícolis espasmódico

Posología:

La dosis máxima administrada no debe exceder 1000 unidades

Adultos y ancianos: Las dosis recomendadas para el tortícolis se aplican a los adultos de todas las edades, siempre y cuando se trate de personas de peso corriente, sin reducción de la masa muscular del cuello. En pacientes con un peso menor de lo normal y en personas ancianas en las que la masa muscular esté reducida, es recomendable aplicar una dosis menor.

La dosis inicial recomendada para el tratamiento de tortícolis espasmódico es de 500 unidades por paciente, administrada como una dosis dividida en los dos o tres músculos más activos del cuello.

En el caso del tortícolis giratorio, distribuir las 500 unidades administrando 350 unidades en el músculo splenius capitis ipsilateral a la dirección de la rotación mentón/cabeza, y 150 unidades en el esternomastoideo, contralateral a la rotación.

Para laterocollis, distribuir las 500 UI administrando 350 unidades en el músculo splenius capitis ipsilateral y 150 unidades en el músculo esternomastoideo ipsi lateral. En los casos asociados con elevación del hombro, los músculos trapecoidal ipsi lateral o elevador scapulae, también es probable que se requiera tratamiento, de acuerdo con la hipertrofia visible del músculo o con la lectura electromiográfica (EMG). Cuando sea necesario inyectar tres músculos, distribuir 500 unidades de la siguiente manera: 300 unidades splenius capitis, 100 unidades en el esternomastoideo y 100 unidades en el tercer músculo.

Para retrocollis, distribuir las 500 unidades administrando 250 unidades en cada uno de los músculos splenius capitis. Esto puede estar seguido de inyecciones en el trapecio bilateral (hasta 250 unidades por músculo) después de 6 semanas, si la respuesta no es suficiente. Las inyecciones en los splenii bilaterales pueden incrementar el riesgo de debilidad muscular en el cuello.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Todas las otras formas de tortícolis dependen en gran medida del conocimiento del especialista y de la EMG para identificar y tratar los músculos más activos. Es recomendable utilizar la EMG para el diagnóstico para todas las formas complejas de tortícolis, para una evaluación adicional después de inyecciones no satisfactorias en casos no complejos, y para guiar inyecciones en músculos profundos o en el caso de pacientes con sobrepeso cuyos músculos del cuello son difícilmente palpables.

En administraciones posteriores se pueden ajustar las dosis de acuerdo con la respuesta clínica y los efectos secundarios observados. Se recomiendan intervalos de dosis de entre 250 y 1000, si bien las dosis más altas pudieran estar acompañadas por un incremento en los efectos secundarios, particularmente disfagia. No se recomienda administrar dosis por encima de las 1000 unidades.

El alivio de los síntomas de tortícolis debe esperarse dentro de la primera semana después de la inyección. Las inyecciones deben repetirse aproximadamente cada doce semanas o según se requiera para prevenir la recurrencia de los síntomas.

Niños: No se ha demostrado la seguridad ni la eficacia de Dysport en el tratamiento de tortícolis en niños.

Método de administración

En el tratamiento de tortícolis espasmódico, Dysport se reconstituye con 1 mL de cloruro de sodio inyectable B.P. (0.9%) para obtener una solución conteniendo 500 unidades por mL de Dysport. Dysport se administra mediante inyección intramuscular, como se indicó anteriormente, durante el tratamiento de tortícolis espasmódico.

Blefaroespasma y espasmo hemifacial:

Posología

Adultos y ancianos: En el tratamiento de blefaroespasma bilateral, la dosis inicial recomendada es 120 unidades por ojo.

La inyección de 0.1 mL (20 unidades) debe realizarse en el centro del ojo y la de 0.2 mL (40 unidades) debe realizarse lateralmente en la unión entre las partes preseptal y orbital, de los músculos orbiculares superior e inferior de los párpados de cada ojo.

Para la inyección en el párpado superior, la aguja no debe dirigirse hacia el centro, para evitar el músculo elevador. Más adelante se adjunta un esquema

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



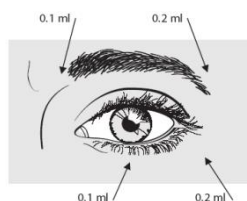
SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1

para facilitar la ejecución de dichas inyecciones. El alivio de síntomas puede empezar al cabo de dos a cuatro días con un efecto máximo al cabo de dos semanas.

Las inyecciones deben repetirse aproximadamente cada doce semanas o según se requiera para prevenir la recurrencia de los síntomas. En las administraciones posteriores, puede ser necesario reducir la dosis a 80 unidades por ojo – a saber: 0.1 mL (20 unidades) en el centro y 0.1 mL (20 unidades) lateralmente, en la parte superior e inferior de cada ojo, de la manera que se describió anteriormente. La dosis puede reducirse más adelante a 60 unidades por ojo, omitiendo la inyección central en el párpado inferior.



En los casos de blefaroespasma unilateral, las inyecciones deben limitarse al ojo afectado. Los pacientes con espasmo hemifacial deben ser tratados de la misma manera que para blefaroespasma unilateral. Las dosis recomendadas son aplicables para adultos de todas las edades, incluyendo ancianos.

Niños: No se ha demostrado la seguridad ni la eficacia de Dysport en el tratamiento de blefaroespasma y espasmo hemifacial en niños.

Método de administración

Durante el tratamiento de blefaroespasma y espasmo hemifacial, Dysport se reconstituye con 2.5 mL de cloruro de sodio inyectable BP (0.9%) para obtener una solución conteniendo 200 unidades por mL de Dysport. Dysport se administra mediante una inyección subcutánea central y lateralmente en la unión de las partes preseptal y orbital de los músculos orbicularis oculi encima y debajo de cada ojo.

Hiperhidrosis Axilar

La dosis máxima administrada no debe exceder 200 unidades por axila
Posología

Adultos y Ancianos: La dosis inicial recomendada es de 100 unidades por axila. Si no se alcanza el efecto deseado, es posible administrar hasta 200 unidades

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013



por axila para inyecciones subsiguientes. Debe determinarse previamente el área a inyectar utilizando la prueba de Yodo-almidón. Ambas axilas deben ser lavadas y desinfectadas. A continuación se administran inyecciones intradérmicas en diez sitios de 10 unidades cada una, 100 unidades por axila en total. El efecto máximo puede observarse dos semanas después de la inyección. En la mayoría de los casos, la dosis recomendada proporcionará la supresión adecuada de la secreción de sudor durante aproximadamente 48 semanas. El tiempo adecuado para una próxima aplicación se determina de manera individual, cuando la secreción de sudor del paciente ha vuelto a su nivel normal, pero con una frecuencia no mayor a 12 semanas. Existe evidencia de un efecto acumulativo de dosis repetidas, de manera que el tiempo de cada tratamiento para un paciente dado debe determinarse de forma individual.

Niños: No se ha demostrado la seguridad ni la eficacia de Dysport en el tratamiento de hiperhidrosis axilar en niños.

Método de Administración

Dysport se reconstituye con 2.5 mL de solución de cloruro de sodio inyectable (0.9%) para obtener una solución conteniendo 200 unidades por mL de Dysport. Dysport se administra mediante una inyección intradérmica en diez sitios durante el tratamiento de hiperhidrosis axilar.

Hiperhidrosis palmar

Posología

Adultos y ancianos: Para hiperhidrosis palmar, la dosis total utilizada es de 120 unidades por palma, distribuida en 6 a 25 puntos de inyección subcutánea distintos, 10 unidades por punto.

Método de Administración

Durante el tratamiento de hiperhidrosis palmar, el producto debe administrarse por medio de una inyección subdérmica, usualmente con una aguja de calibre 26, en las áreas hiperidróticas previamente determinadas. Algunos estudios no utilizan anestésicos, otros utilizan la congelación local de la palma o bloqueos de los nervios medial y ulnar para minimizar el dolor.

Líneas glabellares moderadas a severas

Posología

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



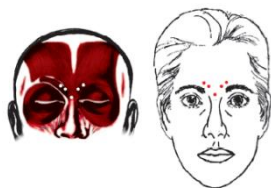
**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Adultos y ancianos: Retire el maquillaje y desinfecte la piel con un antiséptico local. Las inyecciones intramusculares deben realizarse en ángulos rectos (perpendicularmente) en la piel utilizando una aguja estéril calibre 29-30.

La dosis recomendada es de 50 unidades (0.25 mL) de Dysport, dividida en 5 sitios de inyección.

Se deben administrar 10 unidades (0.5 mL) por vía intramuscular en cada uno de estos 5 sitios: 2 inyecciones en cada músculo corrugador en intervalos de 5 mm y una en el músculo procerus ceca del ángulo nasofrontal. El punto más interno del músculo corrugador se ubica 8 mm fuera del punto que se encuentra en el músculo procerus y 8 mm a partir del lado superior de la órbita. Se solicita a los pacientes que frunzan el ceño regularmente a fin de ayudar a localizar estos puntos de inyección.

A fin de evitar la complicación de ptosis, debe evitarse realizar una inyección cerca del músculo elevador del párpado superior. Las inyecciones laterales en el músculo corrugador deben colocarse por lo menos 1 cm por encima de la cresta supraorbital óseo (Fig. 1: F1: frontal interno / F E: frontal externo / C: Corrugador/ P: Procerus / DS: Depresor superciliar / O: Orbicular).



El intervalo entre ciclos de tratamiento no debe ser menor de 12 semanas.

Niños: El uso de Dysport no está recomendado para el tratamiento de líneas glabellares moderadas a severas en pacientes menores de 18 años.

Método de administración

Durante el tratamiento de líneas glabellares moderadas a severas, se reconstituye un vial de 500 unidades de Dysport con 2.5 mL de cloruro de sodio inyectable BP (0.9%) para obtener una solución conteniendo 200 unidades por mL de Dysport. Un vial de 125 unidades de Dysport se reconstituye con 0.6 mL de cloruro de sodio inyectable BP (0.9%) a fin de obtener una solución conteniendo 125 unidades de Dysport (equivalente a 200 unidades por mL). Dysport debe inyectarse como se describió anteriormente durante el tratamiento de líneas glabellares moderadas a severas.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Líneas cantales moderadas a severas

Posología:

Pacientes de hasta 50 años de edad: La dosis recomendada en pacientes de 50 años de edad o menos es de 30 unidades (0.15 mL) de Dysport para cada ojo, dividida en 3 sitios de inyección (dosis total 60 unidades).

Pacientes mayores de 50 años de edad: La dosis recomendada en pacientes de 50 años de edad o mayores es de 45 unidades (0.15 mL) de Dysport para cada ojo, dividida en 3 sitios de inyección (dosis total 90 unidades).

Todos los pacientes: Retire el maquillaje y desinfecte la piel con una antiséptico local. Las inyecciones intramusculares en el músculo orbicular del ojo deben realizarse en ángulos rectos (perpendicularmente) con respecto a la piel.

Deben administrarse 10 unidades (0.05 mL) en pacientes de 50 años o menos, o 15 unidades (0.05 mL) en pacientes de 50 años o mayores, en tres sitios de inyección. Los tres sitios de inyección se ubican en un radio de 1.5 cm del canto lateral, 1 cm fuera del borde orbital. Las ubicaciones precisas de los sitios de inyección se indican en el diagrama a continuación:



Debe solicitarse a los pacientes que sonrían. La inyección debe administrarse junto al extremo externo de las líneas cantales laterales. La inyección debe realizarse en dirección lateral, perpendicular a las líneas cantales laterales. Debe tenerse cuidado de evitar inyectar cerca del margen inferior del músculo zigomático mayor. Debe pedirse al paciente que no frote el área inyectada durante 12 horas después del tratamiento.

El intervalo entre ciclos de tratamiento no debe ser menor de 12 semanas.

Niños: No se recomienda el uso de Dysport en pacientes menores de 18 años.

Método de administración:

Pacientes de hasta 50 años de edad: Un vial de 500 unidades de Dysport se reconstituye con 2.5 mL de cloruro de sodio inyectable BP (0.9%) para obtener una solución conteniendo 200 unidades/mL de Dysport. Un vial de 125 unidades de Dysport se reconstituye con 0.6 mL de solución de Cloruro de sodio BP (0.9%) para obtener una solución Conteniendo 125 unidades/mL de Dysport (equivalente a 200 Unidades/mL)

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Pacientes de más de 50 años de edad: Un vial de 500 unidades de Dysport se reconstituye con 1.67 mL de cloruro de sodio inyectable BP (0.9%) para obtener una solución conteniendo 300 unidades/mL de Dysport. Un vial de 125 unidades de Dysport se reconstituye con 0.4 mL de cloruro de sodio Inyectable BP (0.9%) para obtener una solución conteniendo 125 unidades de Dysport/mL de Dysport (equivalente a 300 Unidades/mL).

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

- Actualización de la información correspondiente a Posología, Precauciones y Advertencias respecto a la información contenida en el RCP Abril de 2013 aprobado en la unión Europea.
- Aprobación del inserto versión Abril de 2013.
- Aprobación de la variación en el cálculo de la potencia, en el sentido de calcular la potencia relativa y no la potencia absoluta como se hace en la actualidad.

Nueva Posología y Método de Administración:

Las unidades de Dysport son específicas para la preparación y no son intercambiables con otras preparaciones de toxina botulínica.

Capacitación: Dysport solamente debe ser administrado por médicos capacitados adecuadamente.

Al descubrir parte central del tapón de goma, debe limpiarse con alcohol inmediatamente antes de perforar la membrana. Debe utilizarse una aguja estéril de calibre 23 o 25, o una aguja de calibre 29-30 para líneas glabellares y calibre 30 para líneas cantales laterales.

Espasticidad en la pierna posterior a un infarto en adultos

Posología

La dosis máxima administrada no debe exceder 1500 unidades, distribuidas entre los músculos gastrocnemio y sóleo, aunque deben considerarse también inyecciones en el músculo tibial posterior.

El uso de electromiografía (EMG) no es una práctica clínica de rutina pero puede ayudar a identificar los músculos más activos.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

La dosis inicial debe reducirse si existen evidencias que sugieran que esta dosis puede provocar debilidad excesiva de los músculos objetivo, en el caso de pacientes cuyos músculos objetivo sean pequeños o pacientes que requieran inyecciones concomitantes en otros grupos de músculos.

La mejoría clínica puede esperarse dentro de las primeras dos semanas posteriores a la inyección. Las inyecciones pueden repetirse aproximadamente cada 16 semanas o según se requiera para mantener la respuesta, pero con una frecuencia no menor a cada 12 semanas.

Niños: No se ha demostrado la seguridad ni la eficacia de Dysport en el tratamiento de espasticidad de la pierna después de un infarto, en niños.

Forma de administración

Dysport se reconstituye con 1.0 mL de cloruro de sodio inyectable B.P. (0.9%) para obtener una solución conteniendo 500 unidades por mL de Dysport.

Dysport se administra mediante una inyección intramuscular en los músculos recomendados descritos a detalle anteriormente cuando se trata la espasticidad en la pierna.

Espasticidad en el brazo después de un infarto en adultos Posología

La dosis recomendada es de 1000 unidades en total, distribuida entre los siguientes cinco músculos:

Bíceps braquial (BB)	Flexor digital profundo (FDP)	Flexor digital superficial (FDS)	Flexor cubital del carpo (FCU)	Flexor radial del carpo (FCR)	Dosis total
300-400 U (0,6-0,8 mL)	150 U (0,3 mL)	150-250 U (0,3-0.5mL)	150 U (0,3 mL)	150 U (0,3 mL)	1000 U (2,0 ml)

Los sitios de inyección deben ser guiados por lugares estándar usados para electromiografía, aunque la ubicación exacta para la administración será fijada por palpación. Todos los músculos excepto el bíceps braquial (BB) deben ser inyectados en un único sitio, mientras que en el bíceps debe ser inyectado en dos sitios. La dosis máxima administrada no debe exceder de 1000 unidades.

La dosis inicial debe ser reducida si la evidencia sugiere que esta dosis puede

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

provocar debilidad excesiva de los músculos objetivo, como es el caso de pacientes cuyos músculos objetivo son pequeños, donde el músculo BB no es inyectado; o pacientes que requieren inyecciones concomitantes en otros grupos musculares. La mejoría clínica puede esperarse en el transcurso de dos semanas luego de la inyección. Las inyecciones se pueden repetir aproximadamente cada 16 semanas, o según sea necesario para mantener una respuesta, pero no con una frecuencia menor a 12 semanas.

Niños: No se ha demostrado la seguridad ni la eficacia de Dysport en el tratamiento de espasticidad del brazo en niños.

Forma de administración

Cuando se trata la espasticidad del brazo, el vial de Dysport 500 U se reconstituye con 1.0 mL de cloruro de sodio inyectable B.P. (0.9%) para obtener una solución conteniendo 500 unidades por mL de Dysport.

Dysport se administra mediante inyección intramuscular, en los cinco músculos descritos anteriormente durante el tratamiento de espasticidad en el brazo.

Espasticidad asociada a parálisis cerebral infantil

Posología

La dosis inicial recomendada es de 20 unidades/kg de peso corporal administrada en una dosis dividida en ambos músculos de las pantorrillas. Si solamente está afectada una de las pantorrillas, debe utilizarse una dosis de 10 unidades/kg de peso corporal. Las dosis iniciales deberán disminuirse si la evidencia sugiere que esta dosis puede provocar debilidad excesiva de los músculos objetivo, como es el caso de pacientes cuyos músculos objetivo son pequeños o pacientes que requieren inyecciones concomitantes en otros grupos musculares. Tras evaluar la respuesta a la dosis inicial, el tratamiento subsiguiente puede valorarse en la escala de 10 unidades/kg y 30 unidades/kg dividido entre ambas piernas. La dosis máxima administrada no debe exceder de 30 unidades/kg o 1000 unidades, si este valor es menor.

La administración debe dirigirse principalmente al músculo gastrocnemio, aunque también deben considerarse las inyecciones en los músculos sóleo y tibial posterior.

El uso de electromiografía (EMG) no es una práctica clínica habitual, pero puede facilitar la identificación de los músculos más activos.

La mejoría clínica puede esperarse en el transcurso de dos semanas

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

posteriores a la inyección. Las inyecciones pueden repetirse aproximadamente cada 16 semanas o con la frecuencia necesaria para mantener la respuesta, pero no con una frecuencia menor a 12 semanas.

Forma de administración

Cuando se trata la espasticidad asociada con parálisis cerebral pediátrica, reconstituir un vial de Dysport 500 U con 1.0 mL de cloruro de sodio inyectable B.P. (0.9%) para obtener una solución conteniendo 500 unidades por mL de Dysport.

Dysport se administra mediante inyección intramuscular en los músculos de la pantorrilla durante el tratamiento de espasticidad.

Tortícolis espasmódica

Posología

Las dosis recomendadas para la tortícolis se aplican a los adultos de todas las edades, siempre y cuando se trate de personas de peso normal, sin evidencia de reducción de la masa muscular del cuello. Una dosis reducida puede ser apropiada en pacientes notablemente bajos de peso o en pacientes mayores cuya masa muscular puede estar reducida.

La dosis inicial recomendada para el tratamiento de tortícolis espasmódica es de 500 unidades por paciente, administrada como una dosis dividida en los dos o tres músculos más activos del cuello.

- En el caso de tortícolis rotativa, distribuir las 500 unidades administrando 350 unidades en el músculo esplenio capitis, ipsilateral a la dirección de la rotación mentón/cabeza, y 150 unidades en el músculo esternocleidomastoideo, contralateral a la rotación.
- Para laterocolis, distribuir las 500 unidades por administración de 350 unidades en el músculo esplenio capitis ipsilateral y 150 unidades en el músculo esternocleidomastoideo ipsilateral. En los casos asociados con elevación del hombro, el músculo trapecio ipsilateral o el elevador de la escapula, pueden también requerir tratamiento de acuerdo a la hipertrofia visible del músculo o a la lectura electromiográfica (EMG). Cuando sea necesario inyectar tres músculos, distribuir las 500 unidades de la siguiente manera: 300 unidades en el esplenio capitis, 100 unidades en el esternocleidomastoideo y 100 unidades en el tercer músculo.
- Para retrocolis, distribuir las 500 unidades administrando 250 unidades en

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

cada uno de los músculos esplenio capitis. Las inyecciones bilaterales en los esplenios pueden incrementar el riesgo de debilidad muscular en el cuello.

- Todas las otras formas de tortícolis dependen en gran medida del conocimiento del especialista y de la EMG para identificar y tratar los músculos más activos. La EMG debe emplearse para el diagnóstico de todas las formas complejas de tortícolis, para una reevaluación después de inyecciones infructuosas en casos no complejos, y para guiar inyecciones en músculos profundos o en el caso de pacientes con sobrepeso cuyos músculos del cuello son difícilmente palpables.

En administraciones posteriores las dosis se pueden ajustar de acuerdo a la respuesta clínica y a los efectos secundarios observados. Se recomiendan intervalos de dosis de entre 250 y 1000 unidades; sin embargo, las dosis más altas pueden estar acompañadas por un incremento en los efectos secundarios, particularmente disfagia. La máxima dosis administrada no debe exceder de 1000 unidades.

El alivio de los síntomas de tortícolis debe esperarse dentro de la primera semana después de la inyección.

Las inyecciones pueden repetirse aproximadamente cada 16 semanas o según se requiera para mantener la respuesta, pero no con una frecuencia menor a 12 semanas.

Niños: No se ha demostrado la seguridad ni la eficacia de Dysport en el tratamiento de tortícolis espasmódica en niños.

Forma de administración

En el tratamiento de tortícolis espasmódica, reconstituir un vial de Dysport 500 U con 1.0 mL de cloruro de sodio inyectable B.P. (0.9%) para obtener una solución conteniendo 500 unidades por mL de Dysport.

Dysport se administra mediante inyección intramuscular para el tratamiento de tortícolis espasmódica, como se indicó anteriormente.

Blefaroespasmó y espasmo hemifacial:

Posología

En un ensayo clínico sobre el uso de Dysport para el tratamiento del blefaroespasmó esencial benigno, una dosis de 40 unidades por ojo fue significativamente eficaz. Dosis de 80 unidades y 120 unidades por ojo resultaron en una mayor duración del efecto. Sin embargo, la incidencia de

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013



GP 202 - 1



SC 7341 - 1

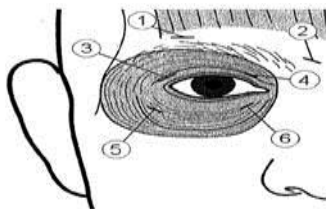


CO-SC-7341-1

eventos adversos locales, específicamente ptosis, fue relacionada con la dosis. En el tratamiento del blefaroespasma y el espasmo hemifacial, la dosis máxima utilizada no debe exceder una dosis total de 120 unidades por ojo.

Se debe hacer una inyección de 10 unidades (0,05 ml) medialmente y 10 unidades (0,05 ml) lateralmente en la unión entre las partes preseptal y orbital de los músculos orbicular superior (3 y 4) y orbicular inferior (5 y 6) de cada ojo. Con el fin de reducir el riesgo de ptosis, se deben evitar las inyecciones cerca del elevador del párpado superior.

Para las inyecciones en el párpado superior, la aguja debe dirigirse lejos de su centro para evitar el músculo elevador. Se adjunta un esquema para facilitar la ejecución de dichas inyecciones. El alivio de síntomas puede esperarse al cabo de dos a cuatro días con un efecto máximo al cabo de dos semanas.



Las inyecciones deben repetirse aproximadamente cada doce semanas o según se requiera para prevenir la recurrencia de los síntomas, pero no con una frecuencia menor a 12 semanas. En las administraciones posteriores, si la respuesta del tratamiento inicial se considera insuficiente, puede ser necesario aumentar la dosis por ojo a 60 unidades: 10 unidades (0.05 mL) medialmente y 20 unidades (0.1 mL) lateralmente, 80 unidades: 20 unidades (0.1 mL) medialmente y 20 unidades (0.1 mL) lateralmente o hasta 120 unidades: 20 unidades (0.1 mL) medialmente y 40 unidades (0.2 mL) lateralmente por encima y por debajo de cada ojo en la forma descrita anteriormente. Sitios adicionales en el músculo frontal, por encima de las cejas (1 y 2) también se pueden inyectar si los espasmos interfieren con la visión.

En los casos de blefaroespasma unilateral, las inyecciones deben limitarse al ojo afectado. Los pacientes con espasmo hemifacial deben ser tratados de la misma manera que para blefaroespasma unilateral. Las dosis recomendadas son aplicables a adultos de todas las edades, incluyendo ancianos.

Niños: No se ha demostrado la seguridad ni la eficacia de Dysport en el

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

tratamiento de blefaroespasma y espasmo hemifacial en niños.

Forma de administración

Durante el tratamiento de blefaroespasma y espasmo hemifacial, reconstituir el vial de Dysport 500 U con 2.5 mL de cloruro de sodio inyectable BP (0.9%) para obtener una solución conteniendo 200 unidades por mL de Dysport.

Dysport se administra mediante una inyección subcutánea central y lateralmente en la unión de las partes preseptal y orbital de los músculos orbicular superior e inferior de cada ojo.

Hiperhidrosis Axilar

La dosis máxima administrada no debe exceder 200 unidades por axila

Posología

La dosis inicial recomendada es de 100 unidades por axila. Si no se alcanza el efecto deseado, es posible administrar hasta 200 unidades por axila para inyecciones subsiguientes. Debe determinarse previamente el área a inyectar utilizando la prueba de Yodo-almidón. Ambas axilas deben ser lavadas y desinfectadas. A continuación se administran inyecciones intradérmicas en diez sitios de 10 unidades cada una, 100 unidades por axila en total. El efecto máximo puede observarse dos semanas después de la inyección. En la mayoría de los casos, la dosis recomendada proporcionará la supresión adecuada de la secreción de sudor durante aproximadamente 48 semanas. El tiempo adecuado para una próxima aplicación se determina de manera individual, cuando la secreción de sudor del paciente ha vuelto a su nivel normal, pero con una frecuencia no menor a 12 semanas. Existe evidencia de un efecto acumulativo de dosis repetidas, de manera que el tiempo de cada tratamiento para un paciente dado debe determinarse de forma individual.

Niños: No se ha demostrado la seguridad ni la eficacia de Dysport en el tratamiento de hiperhidrosis axilar en niños.

Forma de administración

Dysport se reconstituye con 2.5 mL de solución de cloruro de sodio inyectable (0.9%) para obtener una solución conteniendo 200 unidades por mL de Dysport.

Dysport se administra mediante una inyección intradérmica en diez sitios durante el tratamiento de hiperhidrosis axilar.

Hiperhidrosis palmar

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Posología

Adultos y ancianos: Para hiperhidrosis palmar, la dosis total utilizada es de 120 unidades por palma, distribuida en 6 a 25 puntos de inyección subcutánea distintos, 10 unidades por punto.

Forma de administración

Durante el tratamiento de hiperhidrosis palmar, el producto debe administrarse por medio de una inyección subdérmica, usualmente con una aguja de calibre 26, en las áreas hiperidroticas previamente determinadas. Algunos estudios no utilizan anestésicos, otros utilizan la congelación local de la palma o bloqueos de los nervios medial y ulnar para minimizar el dolor.

Líneas glabellares moderadas a severas

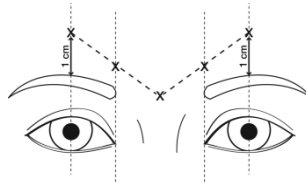
Posología y Forma de administración

Una vez reconstituido, Dysport solo debe ser usado para tratar un único paciente, durante una única sesión.

Retirar cualquier maquillaje y desinfectar la piel con un antiséptico local.

Las inyecciones intramusculares deben ser llevadas a cabo en ángulo recto a la piel usando una aguja estéril de calibre 29 – 30.

La dosis recomendada es 50 unidades Speywood (0.25 mL de solución reconstituida) de Dysport a ser dividida en 5 sitios de inyección, 10 unidades Speywood (0.05 mL de solución reconstituida) se han de administrar intramuscularmente en cada uno de los 5 sitios: 2 inyecciones en cada musculo corrugador y una en el musculo procerus cerca al ángulo nasofrontal como se muestra a continuación:



Los puntos de referencia anatómicos pueden ser más fácilmente identificados si se observa y palpa el ceño fruncido al máximo. Antes inyectar, colocar firmemente el dedo pulgar o el índice debajo del borde orbital con el fin de evitar extravasación en este lugar. La aguja debe estar apuntando hacia arriba y hacia adentro durante la inyección. Con el objeto de reducir el riesgo de ptosis, evitar las inyecciones cerca al musculo elevador del parpado superior, particularmente en pacientes con gran complejo ceja-depresor (depresor superciliar). Las inyecciones en el musculo corrugador deben ser hechas en la parte central del mismo, por lo menos 1 cm por encima del borde orbital.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

El intervalo de tratamiento depende de la respuesta individual del paciente después de evaluación. En estudios clínicos, un efecto óptimo fue demostrado por hasta 4 meses después de la inyección. Algunos pacientes mantuvieron la respuesta a los 5 meses. El intervalo de tratamiento no debe ser más frecuente a cada tres meses.

En caso de que el tratamiento falle o el efecto disminuya tras repetidas inyecciones, métodos alternativos de tratamiento deben ser empleados. En caso de que el tratamiento falle después de la primera sesión de tratamiento, las siguientes estrategias pueden ser consideradas:

- Análisis de las causas de la falla, por ejem. músculo inyectado incorrecto, técnica de inyección, y formación de anticuerpos neutralizantes de la toxina.
- Reevaluación de la relevancia del tratamiento con Dysport.

Niños: La seguridad y eficacia de Dysport en el tratamiento de líneas glabellares en individuos menores de 18 años, no ha sido demostrada.

Líneas cantales moderadas a severas

Posología

Pacientes de hasta 50 años de edad: La dosis recomendada en pacientes de 50 años de edad o menos es de 30 unidades (0.15 mL) de Dysport para cada ojo, dividida en 3 sitios de inyección (dosis total 60 unidades).

Pacientes mayores de 50 años de edad: La dosis recomendada en pacientes de 50 años de edad o mayores es de 45 unidades (0.15 mL) de Dysport para cada ojo, dividida en 3 sitios de inyección (dosis total 90 unidades).

Todos los pacientes: Retire el maquillaje y desinfecte la piel con un antiséptico local. Las inyecciones intramusculares en el músculo orbicular del ojo deben realizarse en ángulos rectos (perpendicularmente) con respecto a la piel.

Deben administrarse 10 unidades (0.05 mL) en pacientes de 50 años o menos, o 15 unidades (0.05 mL) en pacientes de 50 años o mayores, en tres sitios de inyección. Los tres sitios de inyección se ubican en un radio de 1.5 cm del canto lateral, 1 cm fuera del borde orbital. Las ubicaciones precisas de los sitios de inyección se indican en el diagrama a continuación:



Debe solicitarse a los pacientes que sonrían. La inyección debe administrarse junto al extremo externo de las líneas cantales laterales. La inyección debe

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

realizarse en dirección lateral, perpendicular a las líneas cantales laterales. Debe tenerse cuidado de evitar inyectar cerca del margen inferior del músculo zigomático mayor. Debe pedirse al paciente que no frote el área inyectada durante 12 horas después del tratamiento.

El intervalo entre ciclos de tratamiento no debe ser menor de 12 semanas.

Niños: No se recomienda el uso de Dysport en pacientes menores de 18 años.

Forma de administración

Pacientes de hasta 50 años de edad: Un vial de 500 unidades de Dysport se reconstituye con 2.5 mL de cloruro de sodio inyectable BP (0.9%) para obtener una solución conteniendo 200 unidades/mL de Dysport.

Pacientes de más de 50 años de edad: Un vial de 500 unidades de Dysport se reconstituye con 1.67 mL de cloruro de sodio inyectable BP (0.9%) para obtener una solución conteniendo 300 unidades/mL de Dysport.

Nuevas Precauciones y Advertencias especiales para su uso:

Se han reportado efectos adversos como resultado de la distribución de la toxina en sitios alejados del sitio de administración, los cuales, en algunos casos están asociados con disfagia, neumonía y/o debilidad importante, muy rara vez, con la muerte. Los pacientes tratados con dosis terapéuticas pueden presentar debilidad muscular excesiva. El riesgo de ocurrencia de dichas reacciones adversas se puede reducir utilizando la dosis mínima efectiva y no excediendo la dosis recomendada.

Dysport solamente debe ser usado con precaución y bajo estricta supervisión médica cercana en pacientes con evidencia clínica o sub-clínica de una marcada transmisión neuromuscular deficiente (por ejemplo, miastenia gravis). Estos pacientes pueden presentar un aumento en la sensibilidad a agentes como Dysport, lo cual puede provocar una debilidad muscular excesiva con las dosis terapéuticas. Los pacientes con trastornos neurológicos subyacentes están en mayor riesgo de este efecto secundario.

Raramente se han reportado casos de muerte luego del tratamiento con toxina botulínica tipo A o B; en ocasiones relacionados con disfagia, neumopatía y/o en pacientes con astenia importante. Pacientes con trastornos que causan defectos en la transmisión neuromuscular, dificultad para deglutir o respirar tienen un mayor riesgo de experimentar estos efectos. En estos pacientes, el tratamiento debe ser administrado bajo el control de un especialista y sólo si el beneficio del tratamiento supera el riesgo.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Dysport debe administrarse con precaución a pacientes con problemas pre-existentes para deglutir o respirar, puesto que pueden empeorar después de la distribución del efecto de la toxina en los músculos relevantes. Se ha presentado aspiración en raras ocasiones y representa un riesgo durante el tratamiento de pacientes con afección respiratoria crónica.

No se debe exceder la posología y frecuencia recomendada para la administración de Dysport.

Los pacientes y sus familiares deben ser advertidos sobre la necesidad de tratamiento médico inmediato en caso de dificultad para deglutir, hablar o respirar.

Para el tratamiento de la espasticidad asociada con parálisis cerebral en niños, Dysport sólo se debe utilizar en niños de 2 años de edad o mayores.

Dysport no debe utilizarse para tratar la espasticidad en pacientes que han desarrollado una contractura fija.

Al igual que con cualquier inyección intramuscular, Dysport sólo debe utilizarse cuando sea estrictamente necesario en pacientes con tiempos de sangrado prolongado, infección o inflamación en el sitio de la inyección.

Dysport sólo debe usarse para tratar un único paciente, durante una única sesión. Las precauciones específicas deben ser tenidas en cuenta durante la preparación y administración del producto y para la inactivación y eliminación de cualquier resto de solución reconstituida.

Este producto contiene una pequeña cantidad de albúmina humana. El riesgo de transmisión de una infección viral no puede excluirse con absoluta certeza después del uso de sangre humana o hemoderivados.

Se ha observado raramente la formación de anticuerpos a la toxina botulínica en pacientes que reciben Dysport. Clínicamente, los anticuerpos neutralizantes han sido detectados mediante deterioro sustancial en la respuesta a la terapia y/o la necesidad de uso constante de dosis mayores.

Cuando se tratan líneas glabellares, es esencial estudiar la anatomía facial del paciente antes de la administración. La asimetría facial, ptosis, dermatocalsia excesiva, cicatrices y cualquier alteración a esta anatomía, como resultado de intervenciones quirúrgicas previas, deben ser tenidas en consideración. Se debe tener precaución cuando el músculo objetivo muestra excesiva debilidad o atrofia.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Se debe tener especial consideración antes de la inyección de pacientes quienes hayan experimentado una reacción alérgica previa a productos que contienen toxina botulínica tipo A. El mayor riesgo de una reacción alérgica debe considerarse en relación al beneficio del tratamiento.

El efecto de administrar diferentes neurotoxinas botulinum durante el curso del tratamiento con Dysport es desconocido y debe ser evitado.

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:

- Actualización de la información correspondiente a Posología, Precauciones y Advertencias respecto a la información contenida en el RCP Abril de 2013 aprobado en la unión Europea.
- Aprobación del inserto versión Abril de 2013.
- Aprobación de la variación en el cálculo de la potencia, en el sentido de calcular la potencia relativa y no la potencia absoluta como se hace en la actualidad.

Nueva Posología y Método de Administración:

Las unidades de Dysport son específicas para la preparación y no son intercambiables con otras preparaciones de toxina botulínica.

Capacitación: Dysport solamente debe ser administrado por médicos capacitados adecuadamente.

Al descubrir parte central del tapón de goma, debe limpiarse con alcohol inmediatamente antes de perforar la membrana. Debe utilizarse una aguja estéril de calibre 23 o 25, o una aguja de calibre 29-30 para líneas glabellares y calibre 30 para líneas cantales laterales.

Espasticidad en la pierna posterior a un infarto en adultos

Posología

La dosis máxima administrada no debe exceder 1500 unidades, distribuidas entre los músculos gastrocnemio y sóleo, aunque deben considerarse también inyecciones en el músculo tibial posterior.

El uso de electromiografía (EMG) no es una práctica clínica de rutina pero puede ayudar a identificar los músculos más activos.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

La dosis inicial debe reducirse si existen evidencias que sugieran que esta dosis puede provocar debilidad excesiva de los músculos objetivo, en el caso de pacientes cuyos músculos objetivo sean pequeños o pacientes que requieran inyecciones concomitantes en otros grupos de músculos.

La mejoría clínica puede esperarse dentro de las primeras dos semanas posteriores a la inyección. Las inyecciones pueden repetirse aproximadamente cada 16 semanas o según se requiera para mantener la respuesta, pero con una frecuencia no menor a cada 12 semanas.

Niños: No se ha demostrado la seguridad ni la eficacia de Dysport® en el tratamiento de espasticidad de la pierna después de un infarto, en niños.

Forma de administración

Dysport® se reconstituye con 1.0 mL de cloruro de sodio inyectable B.P. (0.9%) para obtener una solución conteniendo 500 unidades por mL de Dysport®.

Dysport® se administra mediante una inyección intramuscular en los músculos recomendados descritos a detalle anteriormente cuando se trata la espasticidad en la pierna.

Espasticidad en el brazo después de un infarto en adultos

Posología

La dosis recomendada es de 1000 unidades en total, distribuida entre los siguientes cinco músculos:

Bíceps braquial (BB)	Flexor digital profundo (FDP)	Flexor digital superficial (FDS)	Flexor cubital del carpo (FCU)	Flexor radial del carpo (FCR)	Dosis total
300-400 U (0,6-0,8 mL)	150 U (0,3 mL)	150-250 U (0,3-0.5mL)	150 U (0,3 mL)	150 U (0,3 mL)	1000 U (2,0 ml)

Los sitios de inyección deben ser guiados por lugares estándar usados para electromiografía, aunque la ubicación exacta para la administración

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

será fijada por palpación. Todos los músculos excepto el bíceps braquial (BB) deben ser inyectados en un único sitio, mientras que en el bíceps debe ser inyectado en dos sitios. La dosis máxima administrada no debe exceder de 1000 unidades.

La dosis inicial debe ser reducida si la evidencia sugiere que esta dosis puede provocar debilidad excesiva de los músculos objetivo, como es el caso de pacientes cuyos músculos objetivo son pequeños, donde el músculo BB no es inyectado; o pacientes que requieren inyecciones concomitantes en otros grupos musculares. La mejoría clínica puede esperarse en el transcurso de dos semanas luego de la inyección. Las inyecciones se pueden repetir aproximadamente cada 16 semanas, o según sea necesario para mantener una respuesta, pero no con una frecuencia menor a 12 semanas.

Niños: No se ha demostrado la seguridad ni la eficacia de Dysport® en el tratamiento de espasticidad del brazo en niños.

Forma de administración

Cuando se trata la espasticidad del brazo, el vial de Dysport® 500 U se reconstituye con 1.0 mL de cloruro de sodio inyectable B.P. (0.9%) para obtener una solución conteniendo 500 unidades por mL de Dysport®.

Dysport® se administra mediante inyección intramuscular, en los cinco músculos descritos anteriormente durante el tratamiento de espasticidad en el brazo.

Espasticidad asociada a parálisis cerebral infantil

Posología

La dosis inicial recomendada es de 20 unidades/kg de peso corporal administrada en una dosis dividida en ambos músculos de las pantorrillas. Si solamente está afectada una de las pantorrillas, debe utilizarse una dosis de 10 unidades/kg de peso corporal. Las dosis iniciales deberán disminuirse si la evidencia sugiere que esta dosis puede provocar debilidad excesiva de los músculos objetivo, como es el caso de pacientes cuyos músculos objetivo son pequeños o pacientes que requieren inyecciones concomitantes en otros grupos musculares. Tras evaluar la respuesta a la dosis inicial, el tratamiento subsiguiente puede valorarse en la escala de 10 unidades/kg y 30 unidades/kg dividido entre

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

ambas piernas. La dosis máxima administrada no debe exceder de 30 unidades/kg o 1000 unidades, si este valor es menor.

La administración debe dirigirse principalmente al músculo gastrocnemio, aunque también deben considerarse las inyecciones en los músculos sóleo y tibial posterior.

El uso de electromiografía (EMG) no es una práctica clínica habitual, pero puede facilitar la identificación de los músculos más activos.

La mejoría clínica puede esperarse en el transcurso de dos semanas posteriores a la inyección. Las inyecciones pueden repetirse aproximadamente cada 16 semanas o con la frecuencia necesaria para mantener la respuesta, pero no con una frecuencia menor a 12 semanas.

Forma de administración

Cuando se trata la espasticidad asociada con parálisis cerebral pediátrica, reconstituir un vial de Dysport® 500 U con 1.0 mL de cloruro de sodio inyectable B.P. (0.9%) para obtener una solución conteniendo 500 unidades por mL de Dysport®.

Dysport® se administra mediante inyección intramuscular en los músculos de la pantorrilla durante el tratamiento de espasticidad.

Tortícolis espasmódica

Posología

Las dosis recomendadas para la tortícolis se aplican a los adultos de todas las edades, siempre y cuando se trate de personas de peso normal, sin evidencia de reducción de la masa muscular del cuello. Una dosis reducida puede ser apropiada en pacientes notablemente bajos de peso o en pacientes mayores cuya masa muscular puede estar reducida.

La dosis inicial recomendada para el tratamiento de tortícolis espasmódico es de 500 unidades por paciente, administrada como una dosis dividida en los dos o tres músculos más activos del cuello.

- En el caso de tortícolis rotativa, distribuir las 500 unidades administrando 350 unidades en el músculo esplenio capitis, ipsilateral a la dirección de la rotación mentón/cabeza, y 150 unidades en el músculo esternocleidomastoideo, contralateral a la rotación.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

- Para laterocolis, distribuir las 500 unidades por administración de 350 unidades en el músculo esplenio capitis ipsilateral y 150 unidades en el músculo esternocleidomastoideo ipsilateral. En los casos asociados con elevación del hombro, el músculo trapecio ipsilateral o el elevador de la escápula, pueden también requerir tratamiento de acuerdo a la hipertrofia visible del músculo o a la lectura electromiográfica (EMG). Cuando sea necesario inyectar tres músculos, distribuir las 500 unidades de la siguiente manera: 300 unidades en el esplenio capitis, 100 unidades en el esternocleidomastoideo y 100 unidades en el tercer músculo.
- Para retrocolis, distribuir las 500 unidades administrando 250 unidades en cada uno de los músculos esplenio capitis. Las inyecciones bilaterales en los esplenios pueden incrementar el riesgo de debilidad muscular en el cuello.
- Todas las otras formas de tortícolis dependen en gran medida del conocimiento del especialista y de la EMG para identificar y tratar los músculos más activos. La EMG debe emplearse para el diagnóstico de todas las formas complejas de tortícolis, para una reevaluación después de inyecciones infructuosas en casos no complejos, y para guiar inyecciones en músculos profundos o en el caso de pacientes con sobrepeso cuyos músculos del cuello son difícilmente palpables.

En administraciones posteriores las dosis se pueden ajustar de acuerdo a la respuesta clínica y a los efectos secundarios observados. Se recomiendan intervalos de dosis de entre 250 y 1000 unidades; sin embargo, las dosis más altas pueden estar acompañadas por un incremento en los efectos secundarios, particularmente disfagia. La máxima dosis administrada no debe exceder de 1000 unidades.

El alivio de los síntomas de tortícolis debe esperarse dentro de la primera semana después de la inyección.

Las inyecciones pueden repetirse aproximadamente cada 16 semanas o según se requiera para mantener la respuesta, pero no con una frecuencia menor a 12 semanas.

Niños: No se ha demostrado la seguridad ni la eficacia de Dysport® en el tratamiento de tortícolis espasmódica en niños.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Forma de administración

En el tratamiento de tortícolis espasmódica, reconstituir un vial de Dysport® 500 U con 1.0 mL de cloruro de sodio inyectable B.P. (0.9%) para obtener una solución conteniendo 500 unidades por mL de Dysport®.

Dysport® se administra mediante inyección intramuscular para el tratamiento de tortícolis espasmódica, como se indicó anteriormente.

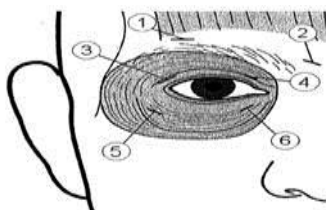
Blefaroespasmó y espasmo hemifacial:

Posología

En un ensayo clínico sobre el uso de Dysport para el tratamiento del blefaroespasmó esencial benigno, una dosis de 40 unidades por ojo fue significativamente eficaz. Dosis de 80 unidades y 120 unidades por ojo resultaron en una mayor duración del efecto. Sin embargo, la incidencia de eventos adversos locales, específicamente ptosis, fue relacionada con la dosis. En el tratamiento del blefaroespasmó y el espasmo hemifacial, la dosis máxima utilizada no debe exceder una dosis total de 120 unidades por ojo.

Se debe hacer una inyección de 10 unidades (0,05 ml) medialmente y 10 unidades (0,05 ml) lateralmente en la unión entre las partes preseptal y orbital de los músculos orbicular superior (3 y 4) y orbicular inferior (5 y 6) de cada ojo. Con el fin de reducir el riesgo de ptosis, se deben evitar las inyecciones cerca del elevador del párpado superior.

Para las inyecciones en el párpado superior, la aguja debe dirigirse lejos de su centro para evitar el músculo elevador. Se adjunta un esquema para facilitar la ejecución de dichas inyecciones. El alivio de síntomas puede esperarse al cabo de dos a cuatro días con un efecto máximo al cabo de dos semanas.



Las inyecciones deben repetirse aproximadamente cada doce semanas o según se requiera para prevenir la recurrencia de los síntomas, pero no con una frecuencia menor a 12 semanas. En las administraciones

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

posteriores, si la respuesta del tratamiento inicial se considera insuficiente, puede ser necesario aumentar la dosis por ojo a 60 unidades: 10 unidades (0.05 mL) medialmente y 20 unidades (0.1 mL) lateralmente, 80 unidades: 20 unidades (0.1 mL) medialmente y 20 unidades (0.1 mL) lateralmente o hasta 120 unidades: 20 unidades (0.1 mL) medialmente y 40 unidades (0.2 mL) lateralmente por encima y por debajo de cada ojo en la forma descrita anteriormente. Sitios adicionales en el músculo frontal, por encima de las cejas (1 y 2) también se pueden inyectar si los espasmos interfieren con la visión.

En los casos de blefaroespasma unilateral, las inyecciones deben limitarse al ojo afectado. Los pacientes con espasmo hemifacial deben ser tratados de la misma manera que para blefaroespasma unilateral. Las dosis recomendadas son aplicables a adultos de todas las edades, incluyendo ancianos.

Niños: No se ha demostrado la seguridad ni la eficacia de Dysport® en el tratamiento de blefaroespasma y espasmo hemifacial en niños.

Forma de administración

Durante el tratamiento de blefaroespasma y espasmo hemifacial, reconstituir el vial de Dysport® 500 U con 2.5 mL de cloruro de sodio inyectable BP (0.9%) para obtener una solución conteniendo 200 unidades por mL de Dysport®.

Dysport® se administra mediante una inyección subcutánea central y lateralmente en la unión de las partes preseptal y orbital de los músculos orbicular superior e inferior de cada ojo.

Hiperhidrosis Axilar

La dosis máxima administrada no debe exceder 200 unidades por axila

Posología

La dosis inicial recomendada es de 100 unidades por axila. Si no se alcanza el efecto deseado, es posible administrar hasta 200 unidades por axila para inyecciones subsiguientes. Debe determinarse previamente el área a inyectar utilizando la prueba de Yodo-almidón. Ambas axilas deben ser lavadas y desinfectadas. A continuación se administran inyecciones intradérmicas en diez sitios de 10 unidades cada una, 100 unidades por axila en total. El efecto máximo puede observarse dos semanas después de la inyección. En la mayoría de los casos, la dosis recomendada

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

proporcionará la supresión adecuada de la secreción de sudor durante aproximadamente 48 semanas. El tiempo adecuado para una próxima aplicación se determina de manera individual, cuando la secreción de sudor del paciente ha vuelto a su nivel normal, pero con una frecuencia no menor a 12 semanas. Existe evidencia de un efecto acumulativo de dosis repetidas, de manera que el tiempo de cada tratamiento para un paciente dado debe determinarse de forma individual.

Niños: No se ha demostrado la seguridad ni la eficacia de Dysport® en el tratamiento de hiperhidrosis axilar en niños.

Forma de administración

Dysport® se reconstituye con 2.5 mL de solución de cloruro de sodio inyectable (0.9%) para obtener una solución conteniendo 200 unidades por mL de Dysport®.

Dysport® se administra mediante una inyección intradérmica en diez sitios durante el tratamiento de hiperhidrosis axilar.

Hiperhidrosis palmar

Posología

Adultos y ancianos: Para hiperhidrosis palmar, la dosis total utilizada es de 120 unidades por palma, distribuida en 6 a 25 puntos de inyección subcutánea distintos, 10 unidades por punto.

Forma de administración

Durante el tratamiento de hiperhidrosis palmar, el producto debe administrarse por medio de una inyección subdérmica, usualmente con una aguja de calibre 26, en las áreas hiperidroticas previamente determinadas. Algunos estudios no utilizan anestésicos, otros utilizan la congelación local de la palma o bloqueos de los nervios medial y ulnar para minimizar el dolor.

Líneas glabellares moderadas a severas

Posología y Forma de administración

Una vez reconstituido, Dysport® solo debe ser usado para tratar un único paciente, durante una única sesión.

Retirar cualquier maquillaje y desinfectar la piel con un antiséptico local.

Las inyecciones intramusculares deben ser llevadas a cabo en ángulo recto a la piel usando una aguja estéril de calibre 29 – 30.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

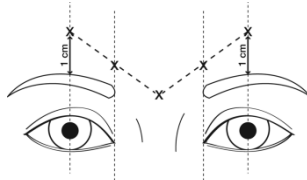
EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



La dosis recomendada es 50 unidades Speywood (0.25 mL de solución reconstituida) de Dysport a ser dividida en 5 sitios de inyección, 10 unidades Speywood (0.05 mL de solución reconstituida) se han de administrar intramuscularmente en cada uno de los 5 sitios: 2 inyecciones en cada musculo corrugador y una en el musculo procerus cerca al ángulo nasofrontal como se muestra a continuación:



Los puntos de referencia anatómicos pueden ser más fácilmente identificados si se observa y palpa el ceño fruncido al máximo. Antes inyectar, colocar firmemente el dedo pulgar o el índice debajo del borde orbital con el fin de evitar extravasación en este lugar. La aguja debe estar apuntando hacia arriba y hacia adentro durante la inyección. Con el objeto de reducir el riesgo de ptosis, evitar las inyecciones cerca al musculo elevador del parpado superior, particularmente en pacientes con gran complejo ceja-depresor (depresor superciliar). Las inyecciones en el musculo corrugador deben ser hechas en la parte central del mismo, por lo menos 1 cm por encima del borde orbital.

El intervalo de tratamiento depende de la respuesta individual del paciente después de evaluación. En estudios clínicos, un efecto óptimo fue demostrado por hasta 4 meses después de la inyección. Algunos pacientes mantuvieron la respuesta a los 5 meses. El intervalo de tratamiento no debe ser más frecuente a cada tres meses.

En caso de que el tratamiento falle o el efecto disminuya tras repetidas inyecciones, métodos alternativos de tratamiento deben ser empleados. En caso de que el tratamiento falle después de la primera sesión de tratamiento, las siguientes estrategias pueden ser consideradas:

- Análisis de las causas de la falla, por ejem. músculo inyectado incorrecto, técnica de inyección, y formación de anticuerpos neutralizantes de la toxina.
- Reevaluación de la relevancia del tratamiento con Dysport®.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Niños: La seguridad y eficacia de Dysport® en el tratamiento de líneas glabellares en individuos menores de 18 años, no ha sido demostrada.

Líneas cantales moderadas a severas

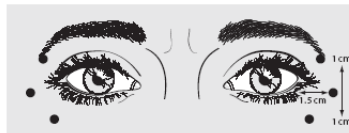
Posología

Pacientes de hasta 50 años de edad: La dosis recomendada en pacientes de 50 años de edad o menos es de 30 unidades (0.15 mL) de Dysport para cada ojo, dividida en 3 sitios de inyección (dosis total 60 unidades).

Pacientes mayores de 50 años de edad: La dosis recomendada en pacientes de 50 años de edad o mayores es de 45 unidades (0.15 mL) de Dysport® para cada ojo, dividida en 3 sitios de inyección (dosis total 90 unidades).

Todos los pacientes: Retire el maquillaje y desinfecte la piel con un antiséptico local. Las inyecciones intramusculares en el músculo orbicular del ojo deben realizarse en ángulos rectos (perpendicularmente) con respecto a la piel.

Deben administrarse 10 unidades (0.05 mL) en pacientes de 50 años o menos, o 15 unidades (0.05 mL) en pacientes de 50 años o mayores, en tres sitios de inyección. Los tres sitios de inyección se ubican en un radio de 1.5 cm del canto lateral, 1 cm fuera del borde orbital. Las ubicaciones precisas de los sitios de inyección se indican en el diagrama a continuación:



Debe solicitarse a los pacientes que sonrían. La inyección debe administrarse junto al extremo externo de las líneas cantales laterales. La inyección debe realizarse en dirección lateral, perpendicular a las líneas cantales laterales. Debe tenerse cuidado de evitar inyectar cerca del margen inferior del músculo zigomático mayor. Debe pedirse al paciente que no frote el área inyectada durante 12 horas después del tratamiento. El intervalo entre ciclos de tratamiento no debe ser menor de 12 semanas.

Niños: No se recomienda el uso de Dysport en pacientes menores de 18 años.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Forma de administración

Pacientes de hasta 50 años de edad: Un vial de 500 unidades de Dysport® se reconstituye con 2.5 mL de cloruro de sodio inyectable BP (0.9%) para obtener una solución conteniendo 200 unidades/mL de Dysport®.

Pacientes de más de 50 años de edad: Un vial de 500 unidades de Dysport® se reconstituye con 1.67 mL de cloruro de sodio inyectable BP (0.9%) para obtener una solución conteniendo 300 unidades/mL de Dysport.

Nuevas Precauciones y Advertencias especiales para su uso:

Se han reportado efectos adversos como resultado de la distribución de la toxina en sitios alejados del sitio de administración, los cuales, en algunos casos están asociados con disfagia, neumonía y/o debilidad importante, muy rara vez, con la muerte. Los pacientes tratados con dosis terapéuticas pueden presentar debilidad muscular excesiva. El riesgo de ocurrencia de dichas reacciones adversas se puede reducir utilizando la dosis mínima efectiva y no excediendo la dosis recomendada.

Dysport® solamente debe ser usado con precaución y bajo estricta supervisión médica cercana en pacientes con evidencia clínica o sub-clínica de una marcada transmisión neuromuscular deficiente (por ejemplo, miastenia gravis). Estos pacientes pueden presentar un aumento en la sensibilidad a agentes como Dysport®, lo cual puede provocar una debilidad muscular excesiva con las dosis terapéuticas. Los pacientes con trastornos neurológicos subyacentes están en mayor riesgo de este efecto secundario.

Raramente se han reportado casos de muerte luego del tratamiento con toxina botulínica tipo A o B; en ocasiones relacionados con disfagia, neumopatía y/o en pacientes con astenia importante. Pacientes con trastornos que causan defectos en la transmisión neuromuscular, dificultad para deglutir o respirar tienen un mayor riesgo de experimentar estos efectos. En estos pacientes, el tratamiento debe ser administrado bajo el control de un especialista y sólo si el beneficio del tratamiento supera el riesgo.

Dysport debe administrarse con precaución a pacientes con problemas pre-existentes para deglutir o respirar, puesto que pueden empeorar después de la distribución del efecto de la toxina en los músculos relevantes. Se ha presentado aspiración en raras ocasiones y representa

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

un riesgo durante el tratamiento de pacientes con afección respiratoria crónica.

No se debe exceder la posología y frecuencia recomendada para la administración de Dysport®.

Los pacientes y sus familiares deben ser advertidos sobre la necesidad de tratamiento médico inmediato en caso de dificultad para deglutir, hablar o respirar.

Para el tratamiento de la espasticidad asociada con parálisis cerebral en niños, Dysport® sólo se debe utilizar en niños de 2 años de edad o mayores.

Dysport® no debe utilizarse para tratar la espasticidad en pacientes que han desarrollado una contractura fija.

Al igual que con cualquier inyección intramuscular, Dysport® sólo debe utilizarse cuando sea estrictamente necesario en pacientes con tiempos de sangrado prolongado, infección o inflamación en el sitio de la inyección.

Dysport® sólo debe usarse para tratar un único paciente, durante una única sesión. Las precauciones específicas deben ser tenidas en cuenta durante la preparación y administración del producto y para la inactivación y eliminación de cualquier resto de solución reconstituida.

Este producto contiene una pequeña cantidad de albúmina humana. El riesgo de transmisión de una infección viral no puede excluirse con absoluta certeza después del uso de sangre humana o hemoderivados.

Se ha observado raramente la formación de anticuerpos a la toxina botulínica en pacientes que reciben Dysport®. Clínicamente, los anticuerpos neutralizantes han sido detectados mediante deterioro sustancial en la respuesta a la terapia y/o la necesidad de uso constante de dosis mayores.

Cuando se tratan líneas glabellares, es esencial estudiar la anatomía facial del paciente antes de la administración. La asimetría facial, ptosis, dermatocalsia excesiva, cicatrices y cualquier alteración a esta anatomía, como resultado de intervenciones quirúrgicas previas, deben ser tenidas en consideración. Se debe tener precaución cuando el músculo objetivo muestra excesiva debilidad o atrofia.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Se debe tener especial consideración antes de la inyección de pacientes quienes hayan experimentado una reacción alérgica previa a productos que contienen toxina botulínica tipo A. El mayor riesgo de una reacción alérgica debe considerarse en relación al beneficio del tratamiento.

El efecto de administrar diferentes neurotoxinas botulinum durante el curso del tratamiento con Dysport® es desconocido y debe ser evitado.

3.1.9.2. BENZAC AC GEL 2.5%.

Expediente : 40135
Radicado : 2013078682
Fecha : 2013/07/17
Interesado : Galderma S.A.

Composición: Cada 100g contiene peróxido de benzoilo hidratado equivalente a peróxido de benzoilo anhidro 2,50 g.

Forma farmacéutica: Gel tópico

Indicaciones: Coadyuvante en el tratamiento del acné

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a alguno de sus componentes. Evítese el contacto con los ojos y labios, si hay heridas debajo de la piel, puede dejar cicatrices permanentes. Puede decolorar el pelo y las telas de color.

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 la modificación a la dosificación del producto de la referencia, propuesta por el interesado mediante escrito radicado bajo el número de la referencia:

Dosificación solicitada: Aplicar 1 ó 2 veces al día, previa limpieza de la piel, efectuando un ligero masaje. Lávese las manos tras haber aplicado el producto. Aplicar 2 ó 3 días en los casos en que se requiere mantener la remisión del paciente.

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

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

recomienda aprobar la dosificación para el producto de la referencia, quedando así:

Dosificación: Aplicar 1 ó 2 veces al día, previa limpieza de la piel, efectuando un ligero masaje. Lávese las manos tras haber aplicado el producto. Aplicar 2 ó 3 días en los casos en que se requiere mantener la remisión del paciente.

3.1.9.3. BENZAC AC GEL 10%.

Expediente : 40132
Radicado : 2013078684
Fecha : 2013/07/17
Interesado : Galderma S.A.

Composición: Cada 100 g contiene peróxido de benzoilo anhidro 10,0 g.

Forma farmacéutica: Gel tópico

Indicaciones: Coadyuvante en el tratamiento del acné.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento. Evítese el contacto con los ojos y labios, si hay heridas en la piel puede dejar cicatrices permanentes. Puede decolorar el pelo y las telas de color.

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 la modificación a la dosificación del producto de la referencia, propuesta por el interesado mediante escrito radicado bajo el número de la referencia:

Dosificación propuesta: Aplicar 1 ó 2 veces al día, previa limpieza de la piel, efectuando un ligero masaje. Lávese las manos tras haber aplicado el producto. Aplicar 2 ó 3 días en los casos en que se requiere mantener la remisión del paciente.

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

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

recomienda aprobar la dosificación para el producto de la referencia, quedando así:

Dosificación: Aplicar 1 ó 2 veces al día, previa limpieza de la piel, efectuando un ligero masaje. Lávese las manos tras haber aplicado el producto. Aplicar 2 ó 3 días en los casos en que se requiere mantener la remisión del paciente.

3.1.9.4. BENZAC AC GEL 5%.

Expediente : 40133
Radicado : 2013075194
Fecha : 2013/07/09
Interesado : Galderma S.A.

Composición: Peróxido de benzoilo hidratado equivalente a peróxido de benzoilo anhidro 5,00000 g 100g

Forma farmacéutica: Gel tópico

Indicaciones: Coadyuvante en el tratamiento del acné.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento. Evítese contacto con los ojos y labios, si hay heridas bajo la piel puede dejar cicatrices permanentes. Puede decolorar el pelo y las telas de color.

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 la modificación a la dosificación del producto de la referencia, propuesta por el interesado mediante escrito radicado bajo el número de la referencia,

Dosificación propuesta: Aplicar 1 ó 2 veces al día, previa limpieza de la piel, efectuando un ligero masaje. Lávese las manos tras haber aplicado el producto. Aplicar 2 ó 3 días en los casos en que se requiere mantener la remisión del paciente.

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

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

recomienda aprobar la dosificación para el producto de la referencia, quedando así:

Dosificación: Aplicar 1 ó 2 veces al día, previa limpieza de la piel, efectuando un ligero masaje. Lávese las manos tras haber aplicado el producto. Aplicar 2 ó 3 días en los casos en que se requiere mantener la remisión del paciente.

3.2. ESTUDIOS FARMACOCINÉTICOS

3.2.1. TEMOZOLOMIDA

Expediente : 20063727
Radicado : 2013071146
Fecha : 28/06/2013
Interesado : NISSI S.A.S.
Fabricante : Reliance Life Sciences Private Limited

Composición:

Cada Cápsula contiene 5 mg de Temozolomida.
Cada Cápsula contiene 20 mg de Temozolomida.
Cada Cápsula contiene 100 mg de Temozolomida.
Cada Cápsula contiene 250 mg de Temozolomida.

Forma farmacéutica: Cápsula

Indicaciones: Tratamiento de pacientes con glioma maligno recurrente, tales como glioblastoma multiforme o astrocitoma anaplásico.

Tratamiento de primera línea en pacientes con melanoma maligno metastásico avanzado. Tratamiento en pacientes con glioblastoma multiforme recién diagnosticado.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes o a la Dacarbazina.

Embarazo y Lactancia. Pacientes con mielosupresión severa.

Manejo por especialista, chequeo hematológico periódico.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



Precauciones: Poblaciones especiales:

Población pediátrica

En pacientes de edad igual o superior a 3 años, sólo debe usarse TMZ en glioma maligno recurrente o progresivo. La experiencia en estos niños es muy limitada. No se ha establecido la seguridad y la eficacia de TMZ en niños menores de 3 años. No se dispone de datos.

Pacientes con disfunción hepática o renal

La farmacocinética de la TMZ fue comparable en pacientes con función hepática normal y en aquellos con disfunción hepática leve o moderada. No hay datos disponibles sobre la administración de TMZ a pacientes con disfunción hepática grave (Clase C de Child) o con disfunción renal. En base a las propiedades farmacocinéticas de la TMZ, es improbable que se requieran reducciones de dosis en pacientes con disfunción hepática grave o cualquier grado de disfunción renal. Sin embargo, se debe tener precaución al administrar TMZ a estos pacientes.

Pacientes de edad avanzada

En base al análisis farmacocinético en pacientes de 19-78 años de edad, el aclaramiento de TMZ no se ve afectado por la edad. Sin embargo, los pacientes de edad avanzada (> 70 años de edad) parecen tener un aumento en el riesgo de neutropenia y trombocitopenia.

Forma de administración:

Temozolomida cápsulas duras debe administrarse en estado de ayuno.

Las cápsulas deben tragarse enteras con un vaso de agua y no deben abrirse o masticarse.

Si después de la administración de la dosis se produce vómito, no debe administrarse una segunda dosis ese día.

Advertencias y Precauciones especiales de empleo

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Neumonía por *Pneumocystis jirovecii*

Los pacientes que recibieron concomitantemente TMZ y RT en un ensayo piloto durante el régimen prolongado de 42 días presentaron un especial riesgo de desarrollar neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (PCP). Por lo tanto, se requiere profilaxis frente a PCP en todos los pacientes que reciban 5 concomitantemente TMZ y RT durante el régimen de 42 días (hasta un máximo de 49 días) con independencia del recuento de linfocitos. Si se produce linfopenia, deben continuar con la profilaxis hasta que la recuperación de la linfopenia sea de un grado ≤ 1 .

Puede haber una mayor incidencia de PCP cuando se administra TMZ durante un régimen de dosificación más largo. No obstante, todos los pacientes que reciban TMZ, en especial los pacientes que reciban esteroides, deberán ser vigilados estrechamente en cuanto al desarrollo de PCP con independencia del régimen. Se han notificado casos de insuficiencia respiratoria mortal en pacientes en tratamiento con TMZ, en particular en combinación con dexametasona u otros esteroides.

Neoplasias malignas

También se han observado casos muy raros de síndrome mielodisplásico y neoplasias secundarias, incluyendo leucemia mieloide.

Terapia antiemética

Las náuseas y los vómitos se asocian muy frecuentemente con TMZ.

Se puede administrar la terapia antiemética antes o después de la administración de TMZ.

Pacientes adultos con glioblastoma multiforme de nuevo diagnóstico

Se recomienda profilaxis antiemética antes de la dosis inicial de la fase concomitante, y se recomienda encarecidamente durante la fase de monoterapia.

Pacientes con glioma maligno recurrente o progresivo

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Los pacientes que hayan experimentado fuertes vómitos (Grado 3 o 4) en ciclos de tratamiento previos pueden precisar tratamiento antiemético.

Parámetros de laboratorio

Los pacientes en tratamiento con TMZ pueden presentar mielosupresión, incluyendo pancitopenia prolongada, que puede derivar en anemia aplásica que, en ciertos casos, puede terminar en fallecimiento. En algunos casos, la exposición a medicamentos concomitantes asociados a la anemia aplásica, tales como carbamazepina, fenitoína y sulfametoxazol/trimetoprima complica la valoración.

Antes de la administración, deberán cumplirse los siguientes parámetros de laboratorio: $RAN \geq 1,5 \times 10^9/L$ y recuento de plaquetas $\geq 100 \times 10^9/L$. Deberá practicarse un hemograma completo el día 22 (21 días después de la primera dosis) o dentro de las 48 horas de dicho día, y una vez a la semana hasta que el RAN sea $> 1,5 \times 10^9/l$ y el recuento de plaquetas sea $> 100 \times 10^9/l$. Si el RAN disminuyera a $< 1,0 \times 10^9/l$ o el recuento de plaquetas fuera $< 50 \times 10^9/l$ durante cualquier ciclo, se disminuirá un nivel de dosis en el siguiente ciclo. Los niveles de dosis son de 100 mg/m^2 , 150 mg/m^2 y 200 mg/m^2 . La dosis más baja recomendada es de 100 mg/m^2 .

Población pediátrica:

No hay experiencia clínica sobre el empleo de TMZ en niños menores de 3 años de edad. La experiencia en niños mayores y adolescentes es muy limitada.

Pacientes de edad avanzada (> 70 años de edad):

Los pacientes de edad avanzada parecen presentar un mayor riesgo de neutropenia y trombocitopenia que los pacientes más jóvenes. Por lo tanto, se debe tener precaución especial cuando se administre TMZ a pacientes de edad avanzada.

Pacientes varones:

Debe advertirse a los hombres que vayan a ser tratados con TMZ que eviten dejar embarazada a su pareja durante los 6 meses posteriores al tratamiento y

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

que busquen asesoramiento sobre crioconservación del esperma antes del tratamiento.

Lactosa:

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora Evaluación y aprobación del estudio farmacéutico 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 allegar los estudios farmacocinéticos completos para el producto de la referencia.

3.2.2. TEMOZOLOMIDA

Expediente : 20064165
Radicado : 2013076341
Fecha : 12/07/2013
Interesado : AKAR Colombia S.A.S.
Fabricante : Hetero Labs Limited. Unit VI

Composición:

Cada Cápsula contiene 5 mg de Temozolomida.
Cada Cápsula contiene 20 mg de Temozolomida.
Cada Cápsula contiene 100 mg de Temozolomida.
Cada Cápsula contiene 250 mg de Temozolomida.

Forma farmacéutica: Cápsulas

Indicaciones: Tratamiento de pacientes con glioma maligno recurrente, tales como glioblastoma multiforme o astrocitoma anaplasico. Tratamiento de primera línea en pacientes con melanoma maligno metastasico avanzado. Tratamiento de pacientes con glioblastoma multiforme recién diagnosticado.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Contraindicaciones: Las cápsulas de temozolomida están contraindicadas para pacientes con historia de reacción de hipersensibilidad a cualquiera de sus componentes. Temozolomida también está contraindicado en pacientes con historia de hipersensibilidad a DTIC (Dacarbazina), ya que ambos medicamentos se metabolizan en MTIC. Temozolomida está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a los componentes o a la dacarbazina. No debe administrarse a mujeres embarazadas o lactantes, ni en pacientes con mielosupresión severa. Debe ser administrado por especialista y se recomienda chequeo hematológico periódico.

Precauciones: Las cápsulas no deben abrirse. Si las cápsulas se abren o se dañan accidentalmente, se deben tomar rigurosas precauciones con el contenido de la cápsula para evitar la inhalación o el contacto con la piel o las mucosas. El medicamento debe mantenerse alejado de los niños y las mascotas.

Advertencias: Los pacientes tratados con cápsulas de Temozolomida pueden experimentar mielosupresión. Antes de la dosificación, a los pacientes se les debe efectuar un conteo absoluto de neutrófilos (ANC) = $1.5 \times 10^9/L$ y un conteo de plaquetas = $100 \times 10^9/L$. Un recuento sanguíneo completo se debe obtener el día 22 (21 días después de la primera dosis) o dentro de las 48 horas siguientes a ese día, y semanalmente hasta cuando el ANC esté por encima de $1.5 \times 10^9/L$ y el conteo de plaquetas exceda $100 \times 10^9/L$. Los pacientes geriátricos y las mujeres han mostrado en pruebas clínicas tener un riesgo más alto a desarrollar mielosupresión. Han sido observados casos muy raros de síndrome mielodisplásico y malignidades secundarias, incluyendo leucemia mieloide. Para el tratamiento de glioblastoma multiforme recientemente diagnosticado: se requiere de profilaxis contra neumonía por Pnuemocystis Carinii para todos los pacientes recibiendo concomitantemente Temozolomida y radioterapia durante el régimen de 42 días. Podrá haber una más alta ocurrencia de PCP (pancitopenia) cuando se administra Temozolomida durante un régimen de dosis más largo. Sin embargo, todos los pacientes que reciben Temozolomida, particularmente pacientes recibiendo esteroides, deben ser observados muy atentamente para el desarrollo de PCP sin importar el régimen.

Embarazo: Temozolomida puede causar daño fetal si se administra a mujeres en embarazo. Cinco días consecutivos de administración oral de 75 mg/m²/día a ratas y 150 mg/m²/día a conejos durante el periodo de organogénesis (3/8 y 3/4 de la dosis máxima recomendada para humanos respectivamente) causó numerosas deformaciones en los órganos externos, tejidos blandos y esqueleto en ambas especies. Dosis de 150 mg/m²/día en ratas y conejos también

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

causaron letalidad embrionaria según se indicó por resorciones incrementadas. No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Si este medicamento es utilizado durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras está tomando este medicamento, la paciente debe ser advertida sobre los potenciales peligros para el feto. Mujeres con potencial de procreación deben ser aconsejadas para evitar quedar embarazadas durante la terapia con cápsulas de Temozolomida.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora bioexención basado en el sistema de clasificación biofarmaceutica, 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 de bioexención para el producto de la referencia, dado que el principio activo temozolomida se encuentra en el Grupo I de la clasificación Biofarmacéutica.

3.2.3. CARBAMAZEPINA 2%

Expediente : 20046585
Radicado : 2013076649
Fecha : 12/07/2013
Interesado : Memphis Products S.A.
Fabricante : Colompack S.A.

Composición: Cada 100 mL de suspensión contiene Carbamazepina 2%.

Forma farmacéutica: Suspensión oral

Indicaciones: Anticonvulsivante, manía, neurálgia del trigémino

Contraindicaciones: Insuficiencia renal o hepática, embarazo, a menos que sea absolutamente necesario, lactancia, no debe administrarse concomitantemente con inhibidores de la mao ni con alcohol. Administrar con precaución a pacientes con glaucoma, enfermedad cardiovascular y en Pacientes con trastornos sanguíneos.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora estudiar y aprobar los perfiles de disolución para el producto de la referencia, realizado sobre lotes fabricados en Colompack.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los perfiles de disolución para el producto de la referencia. Sin embargo, para la solicitud de Registro Sanitario se deben presentar estudios *in vivo* en humanos dadas las características del medicamento.

3.2.4. ANASTRASEVEN

Expediente : 20056796
Radicado : 2013078891
Fecha : 18/07/2013
Interesado : SevenPharma Colombia S.A.S.
Fabricante : Celon Laboratoriies Limited.

Composición: Cada tableta recubierta de AnastraSeven 1[®] contiene 1 gramo de Anastrozol

Forma farmacéutica: Tabletas recubiertas

Indicaciones: Tratamiento del cáncer de mama en mujeres postmenopáusicas, cuya enfermedad ha progresado después del tratamiento con tamoxifeno u otros antiandrogénicos. No se ha demostrado la eficacia de Anastrozol en pacientes con receptores de estrógeno negativos.

Primera línea de tratamiento en mujeres postmenopausicas
Poblaciones especiales:

Ancianos: La farmacocinética de Anastrozol ha sido investigada en voluntarias postmenopáusicas y en pacientes con cáncer de mama. No se observaron efectos relacionados con la edad entre los pacientes menores de 50 años y mayores de 80 años.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Raza: Las diferencias farmacocinéticas de Anastrozol debidas a las razas no han sido estudiadas.

Insuficiencia renal: La farmacocinética de Anastrozol ha sido investigada en sujetos con insuficiencia renal. La depuración de Anastrozol disminuyó en forma proporcional con la depuración de creatinina y fue aproximadamente el 50% menor en voluntarios con daño renal severo (depuración de creatinina menor de 30 ml/min/1,73 m²) comparados con los controles. Debido a que sólo alrededor del 10% de Anastrozol es eliminado sin cambios en la orina, la reducción de la depuración no influye en la depuración corporal total.

Insuficiencia hepática: El metabolismo hepático contribuye en proximadamente el 85% en la eliminación de Anastrozol. La farmacocinética del Anastrozol ha sido investigada en sujetos con cirrosis hepática relacionada con el abuso de alcohol. La depuración oral aparente (Cl/F) de Anastrozol fue aproximadamente 30% menor en sujetos con cirrosis hepática estable que en sujetos controles con función hepática normal. De cualquier manera, las concentraciones plasmáticas de Anastrozol en pacientes con cirrosis hepática estuvieron dentro del rango de concentraciones observadas en sujetos normales a través de todos los estudios clínicos, por lo tanto no es necesario un ajuste en la dosis.

Contraindicaciones: Este medicamento está contraindicado en los siguientes casos:

- Embarazo y lactancia.
- Mujeres pre menopáusicas.
- Pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina menor de 20 ml/min).
- Pacientes con enfermedad hepática moderada a severa.
- Pacientes con hipersensibilidad conocida al Anastrozol o alguno de los excipientes.

Los tratamientos que contienen estrógenos no deben administrarse simultáneamente con Anastrozol ya que se opondrán a su acción farmacológica.

Precauciones: El Anastrozol puede causar daño fetal cuando es administrado a mujeres embarazadas.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

No se han realizado estudios controlados adecuadamente en mujeres embarazadas que tomaran Anastrozol. Si este medicamento es usado durante el embarazo o si la paciente queda embarazada mientras recibe la terapia debe conocer todos los riesgos potenciales para el feto y el riesgo potencial de perder el embarazo.

Antes de iniciar el tratamiento con Anastrozol deben excluirse a las mujeres embarazadas. Este medicamento debe ser administrado bajo supervisión de médicos experimentados en el uso de agentes anticancerígenos.

Pruebas de interacción con otras drogas : No se observaron cambios clínicamente significativos en los resultados de las pruebas clínicas de laboratorio.

Carcinogénesis: No se han realizado estudios a largo plazo en animales a fin de determinar el potencial carcinogénico del Anastrozol.

Mutagénesis: El Anastrozol no ha demostrado ser mutagénico durante las pruebas *in vitro* o *in vivo*.

Daño a la fertilidad : No se han realizado estudios para investigar el efecto del Anastrozol sobre la fertilidad; de cualquier manera estudios crónicos indicaron hipertrofia de ovarios y la presencia de quiste folicular en ratas a las cuales se les administró dosis iguales o mayores a 1 mg/kg/día. En adición se observó útero hiperplásico en estudios crónicos realizados sobre perros hembras a las cuales se les administraron dosis iguales o mayores de 1 mg/kg/día. Se desconoce si estos efectos sobre los órganos reproductivos de los animales se asocian con el daño de la fertilidad en humanos.

Lactancia: Se desconoce si el Anastrozol se excreta en la leche humana. Debido a que varios medicamentos se excretan en la leche humana, debe tenerse cuidado cuando se administra este medicamento a mujeres en etapa de lactancia.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aprobar los estudios de bioequivalencia para el producto oncológico de la referencia.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

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. Asimismo, la Sala precisa que la indicación para el producto debe ser:

Indicaciones: Tratamiento del cáncer de mama en mujeres postmenopáusicas con receptores hormonales positivos, cuya enfermedad ha progresado después del tratamiento con tamoxifeno u otros antiandrogénicos.

3.2.5. EUMOTRIX® 300 mg TABLETA RETARD

Expediente : 19984565
Radicado : 2013024134
Fecha : 2013/07/04
Interesado : La Francol S.A.S.
Fabricante : La Francol S.A.S.

Composición: Cada tableta contiene 300 mg de Trimebutina Maleato.
Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Antiespasmódico.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la trimebutina, embarazo y lactancia. Evítese su uso en lactantes.

El grupo técnico de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar sobre los Perfiles de Disolución del principio activo Trimebutina 300mg, allegados mediante el radicado 2013024134.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los perfiles de disolución presentados para la modificación de la formulación para el producto de la referencia.

3.2.6. BICALUTAMIDA BICALIER 50 mg

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Expediente : 20023870
Radicado : 2012105828
Fecha : 2012/09/07
Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

Composición: Cada tableta contiene 50 mg de Bicalutamida.

Forma farmacéutica: Tableta cubierta con película

Indicaciones: Tratamiento de cáncer de próstata avanzado en combinación con un tratamiento con un análogo de la LHRH o castración quirúrgica. Indicado para el tratamiento de los pacientes con cáncer de próstata local avanzado, no metastático, en quienes se considera inadecuada o inaceptable la castración quirúrgica u otra intervención médica

Contraindicaciones: Contraindicado en las mujeres y en los niños, no debe administrarse a cualquier paciente que haya presentado una reacción de hipersensibilidad durante el tratamiento anterior

El grupo 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, evaluación de estudios farmacocinéticos para el producto Bicalutamida Bicalier 50 mg, en respuesta a la solicitud hecha por el interesado para cambio de fabricante del medicamento de Kocak Farma Ilac Ve Kimya Sanayi, S.A. con domicilio en Turquía, a Kern Pharma S.L. con domicilio en España, Estos se allegaron mediante alcance al expediente No. 2013060368 con fecha 05/06/2013 , folios 66 – 75

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el cambio de fabricante para el producto de la referencia, de: Kocak Farma Ilac Ve Kimya Sanayi, S.A. con domicilio en Turquía, a: Kern Pharma S.L. con domicilio en España

3.2.7. LETROSEVEN 2.5 mg

Expediente : 20063820

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Radicado : 2013072134
Fecha : 2013/07/03
Interesado : Sevenpharma Colombia S.A.S.
Fabricante : Celon Laboratories Private LIMITED.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 2,50 mg de Letrozole.

Forma farmacéutica: tabletas recubiertas.

Indicaciones: Tratamiento adyuvante en mujeres posmenopáusicas con receptores hormonales que sufren cáncer de mama incipientes. Tratamiento adyuvante de mantenimiento del cáncer de mama incipiente en mujeres posmenopáusicas que han recibido previamente tratamiento adyuvante de referencia con tamoxifeno. Tratamiento de primera línea en mujeres posmenopáusicas con cáncer avanzado de mama hormonodependiente.

Tratamiento del cáncer de mama avanzado en mujeres que se encuentran en un estado posmenopáusico natural o inducido artificialmente y que han recibido con anterioridad tratamiento con antiestrógenos. Tratamiento preoperatorio en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama con receptores hormonales localizados, a fin de permitir la posterior cirugía conservadora de la mama en pacientes a las que originalmente no se considera idóneas para este tipo de intervención. El tratamiento posquirúrgico ulterior debe adjuntarse al tratamiento de referencia.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al letrozol o a cualquiera de los excipientes. Estado endocrino pre-menopáusico. Embarazo y lactancia.

Precauciones y Advertencias:

Carcinogenicidad: Letrozol causó tumores estromales benignos de ovario y adenoma hepatocelular y carcinoma en estudios en animales.

Mutagenicidad: No es mutagénico en pruebas de Ames. Letrozol es clastogénico en mamíferos in vitro pero no en pruebas in vivo en cromosomas

Fertilidad: Letrozol causó inactividad sexual y atrofia del tracto reproductor en animales

Embarazo: La FDA lo clasifica en categoría D en embarazo. Hay evidencia de riesgo fetal en humanos pero los beneficios del uso en la gestante puede

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co





ser aceptable a pesar del riesgo (p ej ., si el medicamento se necesita en situación que amenace la vida o para enfermedad severa para la cual otro antineoplásico más seguro no se puede usar o no es efectivo).

Lactancia: No se recomienda debido a la secreción potencial en la leche materna.

Conducción: Como se ha encontrado que la terapia con letrazol puede ocasionar mareos y somnolencia se debe tener precaución al conducir o usar maquinaria o vehículos.

Reacciones Adversas: La tabla incluye eventos adversos que se han presentado en tratamientos pero no necesariamente con relación causal con la droga. Debido a que los estudios clínicos se llevan a cabo en condiciones específicas las tasas de eventos adversos pueden no ser iguales en la práctica clínica. Generalmente se describen y anotan los efectos adversos informados en al menos el 1% de los pacientes en los estudios clínicos y/o los que se determinan son clínicamente importantes.

Dosificación y Grupo Etario: Se debe seguir el protocolo de manejo del paciente. La dosis recomendada por vía oral anotada a continuación es una guía

Adultos: Vía Oral: 2.5 mg una vez al día con o sin relación con alimentos:

Dosis en insuficiencia renal: No se requiere ajuste de dosis si la depuración de creatinina es > 10 mL/min. No hay datos cuando la creatinina es < 10 mL/min

Dosis en insuficiencia hepática: No se requiere ajuste de dosis en disfunción leve o moderada. No hay información sobre dosis en insuficiencia hepática severa.

Vía de Administración: Oral.

Interacciones: No Descrita.

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 estudios Farmacocinéticos para el producto de la referencia.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

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 proceso absorción.

**3.2.8. SEROXAT CR 25 mg
SEROXAT CR 12.5 mg**

Expediente : 19938740/19938739
Radicado : 2013075085
Fecha : 2013/07/09
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A
Fabricante : GlaxoSmithKline INC Canadá

Composición: Cada tableta contiene 12.5 mg de Paroxetina
Cada tableta contiene 25 mg de Paroxetina

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Tratamiento del trastorno depresivo mayor, trastorno de pánico con o sin agorafobia. Indicado en el tratamiento del síndrome disfórico premenstrual, trastorno de ansiedad social/fobia social.

Contraindicaciones: Embarazo y lactancia, niños y adolescentes menores de 18 años. Hipersensibilidad a la paroxetina. Enfermedad hepática y renal, uso concomitante con inhibidores de la MAO o por lo menos 14 días después de su retiro, pacientes que reciben concomitantemente litio, alcohol, pacientes que requieren ánimo vigilante.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aprobación de los estudios Farmacocinéticos-Perfiles de Disolución para los productos de la referencia, 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 de Registro Sanitario para el producto de la referencia.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

3.2.9. IMATINIB 400mg TABLETAS

Expediente : 20064440
Radicado : 2013079027
Fecha : 2013/07/18
Interesado : Akar Colombia S.A.S.
Fabricante : Hetero Labs Limited. UNIT VI.

Composición: Cada tableta recubierta contiene Imatinib Mesilato (Forma β) equivalente a 400mg de Imatinib.

Forma farmacéutica: Tabletas recubiertas

Indicaciones:

- Adultos y pacientes pediátricos con leucemia mieloide crónica (LMC) recién diagnosticada.
- Adultos y pacientes pediátricos con (LMC) en crisis blástica, en fase acelerada, o en fase crónica tras el fracaso de un tratamiento con Interferón alfa.
- Pacientes adultos con leucemia linfoblástica aguda recién diagnosticada con positividad del cromosoma Filadelfia (LLA Ph+), integrado a la quimioterapia.
- Pacientes adultos con LLA Ph+ recidivante al tratamiento, en monoterapia.
- Pacientes adultos con síndrome mielodisplásico - trastornos mieloproliferativos (SMD/TMP) asociados con reordenamiento del gen del receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGFR).
- Pacientes adultos con mastocitosis sistemática (MS) sin mutación D8116V de C-kit o con estado mutacional desconocido de c-kit.
- Pacientes adultos con síndrome de hipereosinofílico (SHE) o leucemia eosinofílica crónica (LEC).
- Pacientes adultos con tumores malignos del estroma gastrointestinal (TEGI) de carácter irresecable o metastásico.
- Pacientes adultos con dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) de carácter irresecable, recidivante o metastásico.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Contraindicaciones: El uso de Imatinib está contraindicado en pacientes con Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones: Si bien la vía de eliminación renal es cuantitativamente poco importante en la disposición del imatinib y sus metabolitos, se recomienda evaluar la manifestación de reacciones adversas y signos de toxicidad en pacientes con alteraciones en la función renal. En caso de insuficiencia hepática severa, dado que los mecanismos de disposición corporal comprenden su metabolismo a este nivel, se recomienda una minuciosa evaluación de la ecuación riesgo/beneficio, a la vez de un seguimiento adecuado del paciente. En pacientes con tumores del estroma del tracto digestivo, se recomienda la evaluación de metástasis a este nivel. Dada la necesidad de asegurar un tratamiento prolongado donde la adecuada calidad de vida es uno de los objetivos primarios, se recomienda evaluar adecuadamente la presencia e intensidad de reacciones adversas previsibles, por los mismos motivos y en base a las interacciones farmacológicas que se originan a nivel del sistema de la Citocromo P450 con fármacos de uso frecuente.

Advertencias: Las mujeres en edad fértil en tratamiento deben ser advertidas para evitar un posible embarazo. Si el mesilato de imatinib es usado durante la gestación o si la paciente queda embarazada mientras está tomado mesilato de imatinib, se le debe informar a la paciente sobre el riesgo potencial del fetotoxicidad.

Reacciones Adversas: Las categorías de frecuencias se definen utilizando la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de algunas de las reacciones adversas muy frecuentes y frecuentes se encuentran: Neutropenia, trombocitopenia, anemia, Pancitopenia, neutropenia febril, Anorexia, Insomnio, Mareo, parestesia, alteraciones del gusto, Edema palpebral, aumento del lagrimeo, hemorragia conjuntival, conjuntivitis, visión borrosa, Disnea, epistaxis, tos, Aumento de enzimas hepáticas, Prurito, edema facial, sequedad de la piel, eritema, alopecia, sudoración nocturna, reacción de fotosensibilidad, Espasmos y calambres musculares, dolor musculoesquelético incluyendo mialgia, artralgia, dolor óseo, Retención de líquidos y edema, fatiga, entre otros.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Dosificación y Grupo Etario: La dosis prescrita deberá ser administrada por vía oral con un gran vaso de agua. Las dosis de 400 mg o de 600 mg se administrarán una sola vez al día, mientras que la posología diaria de 800 mg debe administrarse 400mg dos veces al día, una en la mañana y otra en la noche. Si los pacientes no pueden tragar las tabletas, se debe disolver el contenido en un vaso con agua no gasificada o de jugo de manzana. La terapia debe iniciarse por un médico experimentado en el tratamiento de pacientes con malignidades hematológicas y sarcomas malignos, como corresponda.

Vía de Administración: Oral.

Interacciones: Las sustancias que inhiben la actividad del citocromo P450, isoenzima CYP3A4 (p. ej. inhibidores de la proteasa, antifúngicos azólicos, algunos macrólidos) podrían reducir el metabolismo y aumentar las concentraciones de imatinib. Deberá tenerse precaución cuando se administre Imatinib con inhibidores de la familia del CYP3A4.

Las sustancias que son inductoras de la actividad del CYP3A4 (p. ej. dexametasona, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, fenobarbital, fosfenitoína, primidona o Hypericum perforatum, también conocido como hierba de San Juan) puede reducir significativamente la exposición a Imatinib, aumentando potencialmente el riesgo de fallo terapéutico. Los pacientes que precisen anticoagulantes deberán recibir heparina de bajo peso molecular o estándar en vez de derivados cumarínicos debido al riesgo aumentado de hemorragia en combinación con el uso de Imatinib.

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 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 la evaluación farmacológica para el producto de la referencia como evidencia del proceso de absorción. Adicionalmente, la Sala precisa que las indicaciones para el producto de la referencia deben ser:

Indicaciones:

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

- Adultos y pacientes pediátricos con leucemia mieloide crónica recién diagnosticada, asociada a cromosoma Filadelfia (LMC Ph+).
- Adultos y pacientes pediátricos con (LMC) en crisis blástica, en fase acelerada, o en fase crónica tras el fracaso de un tratamiento con Interferón alfa.
- Pacientes adultos con leucemia linfoblástica aguda recién diagnosticada con positividad del cromosoma Filadelfia (LLA Ph+), integrado a la quimioterapia.
- Pacientes adultos con LLA Ph+ recidivante al tratamiento, en monoterapia.
- Pacientes adultos con síndrome mielodisplásico - trastornos mieloproliferativos (SMD/TMP) asociados con reordenamiento del gen del receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGFR).
- Pacientes adultos con mastocitosis sistemática (MS) sin mutación D8116V de C-kit o con estado mutacional desconocido de c-kit.
- Pacientes adultos con síndrome de hipereosinofílico (SHE) o leucemia eosinofílica crónica (LEC).
- Pacientes adultos con tumores malignos del estroma gastrointestinal TEGI KIT + (CD117) de carácter irresecable o metastásico
- Pacientes adultos con dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) de carácter irresecable, recidivante o metastásico.

**3.2.10. PREGABALINA 75 mg
PREGABALINA 150 mg**

Expediente : 20058179
Radicado : 13053730 / 2013007162 / 2013100969
Fecha : 04/07/2013 y 06/09/2013
Interesado : Clínicos y Hospitalarios de Colombia S.A.
Fabricante : Alembic Pharmaceuticals Limited.

Composición: Cada cápsula contiene 75 mg de pregabalina
Cada cápsula contiene 150 mg de pregabalina.

Forma farmacéutica: Cápsulas.

Indicaciones: Adultos

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

La pregabalina está indicada para el tratamiento del dolor neuropático asociado a Neuropatía Diabética periférica y neuralgia postherpética. La pregabalina está indicada para el tratamiento del dolor neuropático asociado a una lesión de la médula espinal, esta también indicada para el tratamiento del dolor asociado a fibromialgia.

Pacientes Geriátricos (más de 65 años): La depuración de la Pregabalina oral tiende a disminuir con el paso del tiempo. Esta disminución en la depuración de la pregabalina oral está relacionada con la reducción de la depuración de la creatinina relacionada con la edad. Es necesario reducir la dosis de pregabalina en pacientes que tienen compromiso de la función renal relacionada con la edad avanzada.

Pacientes Pediátricos (menos de 18 años de edad): La seguridad y efectividad de la pregabalina en pacientes pediátricos aún no ha sido determinada y su uso en esta población no está indicado.

Contraindicaciones: Pacientes con hipersensibilidad a la pregabalina o a cualquiera de los componentes de la formulación o del contenedor. Renal: Se han reportado casos de pacientes con o sin historial previo, experimentando la insuficiencia renal mientras reciben tratamiento con pregabalina solo o en combinación con otros medicamentos. La interrupción del tratamiento con pregabalina mostró reversibilidad de este evento, en algunos casos.

Precauciones y advertencias:

Angioedema

Se han presentado informes de post-comercialización de angioedema en pacientes, algunos de ellos sin historial de episodios previo, durante el tratamiento inicial agudo y crónico con pregabalina. Los síntomas específicos incluyen hinchazón de la cara, la boca (lengua, labios y encías), el cuello, la garganta y laringe, vía respiratoria superior. Se han reportado casos de angioedema potencialmente mortal con compromiso respiratorio que requiere tratamiento de emergencia. Algunos de estos pacientes no han registrado historial previo al episodio de angioedema. Se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento en pacientes con estos síntomas. Durante la evaluación previa a la comercialización de la pregabalina con análisis clínicos, se reportó el angioedema como una reacción rara. Los pacientes que estén recibiendo otros fármacos asociados con angioedema (por ejemplo, inhibidores de la ECA) pueden tener un mayor riesgo de desarrollar esta condición.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Hipersensibilidad

Se han reportado casos de reacciones de hipersensibilidad (por ejemplo, enrojecimiento de la piel, ampollas, urticaria, disnea y sibilancias). La pregabalina se debe interrumpir inmediatamente si se presentan tales síntomas.

Insuficiencia renal

En análisis clínicos de diversas indicaciones y bases de datos postcomercialización, se ha informado de pacientes con o sin historial previo que han experimentado insuficiencia renal mientras reciben tratamiento con pregabalina solo o en combinación con otros medicamentos. Se debe considerar la interrupción de la pregabalina, ya que se demostró la reversibilidad de este evento en algunos casos. Se recomienda precaución cuando se prescriba pregabalina a personas mayores o a personas con cualquier grado de insuficiencia renal.

Potencial de desarrollar tumores

En estudios preclínicos *in vivo* del tiempo de vida de carcinogenicidad, se identificó una alta incidencia de hemangiosarcoma en dos cepas diferentes de ratones. La importancia clínica de este hallazgo es incierta. La experiencia clínica previa a la comercialización durante el desarrollo de la pregabalina no proporciona un medio directo para evaluar su potencial para inducir tumores en humanos.

Efectos oftalmológicos

En estudios controlados, el tratamiento con pregabalina se asoció con efectos adversos relacionados con la visión tales como visión borrosa (ambliopía) [pregabalina 6% y 2% con placebo] y diplopía (2% pregabalina y 0,5% con placebo). Aproximadamente el 1% de los pacientes tratados con pregabalina interrumpieron el tratamiento debido a los eventos adversos relacionados con la visión (principalmente visión borrosa). De los pacientes que no suspendieron el tratamiento, la visión borrosa se resolvió con la dosificación continua en aproximadamente la mitad de los casos. En este momento, la significancia clínica de los hallazgos oftalmológicos es desconocida.

Los pacientes deben ser conscientes de que deben informar al médico si se producen cambios en la visión. Si persiste la alteración de la visión se debe considerar una evaluación adicional, incluyendo la interrupción del tratamiento.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

con pregabalina. Las evaluaciones más frecuentes se deben considerar para los pacientes que ya están controlados rutinariamente por afecciones oculares.

Edema periférico

La pregabalina puede causar edema periférico. En casos de dolor neuropático periférico controlado y análisis clínicos de fibromialgia, el tratamiento con pregabalina causó edema periférico en el 9% de los pacientes en comparación con el 3% de los pacientes del grupo placebo. En estos estudios, 0,7% de los pacientes de pregabalina y 0,3% de los pacientes con placebo se retiraron debido a edema periférico.

Como los fármacos antidiabéticos del tipo tiazolidindionas pueden causar aumento de peso y/o retención de líquidos, posiblemente exacerbando o provocando insuficiencia cardíaca, se debe tener cuidado cuando se administre pregabalina junto con estos agentes.

Insuficiencia Cardíaca Congestiva

Se han presentado informes post-comercialización de insuficiencia cardíaca congestiva en algunos pacientes tratados con pregabalina. Aunque esta reacción adversa se ha observado principalmente en pacientes geriátricos con compromiso cardiovascular durante el tratamiento con pregabalina para el tratamiento de dolor neuropático, se han presentado algunos casos de pacientes sin edema informado o historial previo de enfermedad cardiovascular. La Pregabalina debe utilizarse con precaución en estos pacientes. La interrupción del tratamiento con pregabalina se puede resolver la reacción indeseada.

Reacciones cutáneas graves

Ha habido muy pocos informes post-comercialización de reacciones cutáneas graves, incluyendo. Los pacientes deben ser advertidos de que si experimentan una erupción cutánea, deben suspender el tratamiento y contactar con su médico para una evaluación y asesoramiento.

Gastrointestinal

Ha habido notificaciones postcomercialización de eventos relacionados a la reducción de función las vías gastrointestinales (por ejemplo, obstrucción intestinal, íleo parálisis, y estreñimiento) en los pacientes, algunos sin previo historial de episodio(s), durante el tratamiento inicial con reacción aguda y crónica, sobre todo en combinación con otros medicamentos que tienen el potencial de producir estreñimiento. Algunos de estos eventos fueron

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

considerados graves y requerían hospitalización. En algunos casos, los pacientes estaban tomando analgésicos opioides, incluyendo tramadol.

Se debe tener precaución cuando se utiliza pregabalina y analgésicos opioides combinados, y se pueden considerar las medidas para prevenir el estreñimiento, especialmente en pacientes de sexo femenino y de edad avanzada, ya que pueden tener un mayor riesgo de sufrir eventos relacionados con la función gastrointestinal.

Aumento de Peso

Puede causar aumento de peso. La pregabalina asociada al aumento de peso se relacionó con la dosis y la duración de la exposición. La pregabalina asociada a un aumento de peso no parece estar asociada con el IMC basal, el sexo o la edad. El aumento de peso no se limitó a los pacientes con edema y no necesariamente debido a los eventos relacionados con el edema.

Si bien los efectos de la pregabalina asociada a un aumento de peso en el control glucémico no se han evaluado sistemáticamente en análisis controlados y largo plazo abiertos clínicos con pacientes con diabetes, el tratamiento con pregabalina no parece estar asociado con la pérdida de control de la glucemia (medida por HbA1c).

Mareos y somnolencia

La pregabalina puede producir mareos y somnolencia. Los pacientes deben ser advertidos de no conducir o manejar maquinaria pesada ni practicar otras actividades peligrosas hasta que no hayan adquirido una experiencia suficiente sobre la pregabalina para evaluar su salud mental y determinar si afecta o no negativamente el rendimiento motriz.

Interrupción abrupta o rápida

Después de la interrupción brusca o rápida de la pregabalina, algunos pacientes informaron síntomas incluyendo insomnio, náuseas, dolor de cabeza, ansiedad, hiperhidrosis y diarrea. La pregabalina se debe disminuir gradualmente durante un mínimo de una semana en lugar de interrumpirse abruptamente.

Convulsiones, incluyendo estado epiléptico y convulsiones graves, se han producido en pacientes no epilépticos durante el tratamiento con pregabalina o tras la interrupción abrupta.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Encefalopatía

Se han producido graves informes post-comercialización de encefalopatía, sobre todo en pacientes con las condiciones subyacentes que pueden precipitar encefalopatía. Algunos casos fueron reportados en pacientes con antecedentes de enfermedad hepática o renal. Dado que se han reportado casos raros de insuficiencia renal con pregabalina, se debe tener precaución especial al prescribir el medicamento a los pacientes geriátricos compromiso de la función renal relacionado con la edad y los pacientes con enfermedades renales o factores de riesgo para la insuficiencia renal

Comportamiento y pensamiento suicida

Ha habido informes post-comercialización de acontecimientos relacionados con el suicidio, incluyendo suicidio, ideación intento de suicidio, y suicida en pacientes tratados con para una variedad de indicaciones, tales como el dolor neuropático, la fibromialgia, etc En algunos de estos informes, trastornos psiquiátricos subyacentes pueden haber contribuido al evento. El mecanismo de este riesgo no se conoce. Los pacientes deben ser monitoreados para detectar signos de pensamiento y comportamiento suicida, y debe ser considerar el tratamiento adecuado. Los pacientes deben ser conscientes de que deben informar de cualquier pensamiento o sentimiento de angustia en cualquier momento a su medico

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al concepto emitido en el Acta No. 13 de 2013, numeral 3.2.10, para 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 presentó repuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 13 de 2013, numeral 3.2.10., 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 proceso de absorción.

3.2.11. CAPECITABINA 500mg, TABLETAS

Expediente : 20060296
Radicado : 13056718
Fecha : 12/07/2013

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Interesado : Akar Colombia S.A.S.
Fabricante : Hetero Labs Limited. UNIT VI.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 500 mg de capecitabina.

Forma farmacéutica: Tabletas recubiertas.

Indicaciones: Capecitabina está indicado para el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico. Capecitabina está indicado para el tratamiento adyuvante después de la cirugía en pacientes con cáncer de colon estadio III. Capecitabina está indicado en el tratamiento de primera línea del cáncer gástrico avanzado en combinación con un esquema basado en platino. Capecitabina en combinación con docetaxel está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico después del fracaso de la quimioterapia citotóxica. La terapia previa debe haber incluido una antraciclina. Capecitabina está también indicado en monoterapia para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico después del fracaso de la terapia con taxanos y con un régimen quimioterápico que incluya una antraciclina o bien para aquellos pacientes en los que no esté indicada una terapia posterior con antraciclinas.

Contraindicaciones:

- Antecedentes de reacciones graves e inesperadas al tratamiento con fluoropirimidinas.
- Hipersensibilidad conocida a capecitabina, fluorouracilo o a cualquiera de los excipientes.
- En pacientes con probada deficiencia de dihidropirimidina dehidrogenasa (DPD).
- Durante el embarazo y la lactancia.
- En pacientes con leucopenia, neutropenia o trombocitopenia graves.
- En pacientes con insuficiencia hepática grave.
- En pacientes con insuficiencia renal grave (clearance de creatinina menor de 30 ml/min).
- Tratamiento con sorivudina o sus análogos químicamente relacionados, tal como la brivudina.

Si existen contraindicaciones para cualquiera de los otros agentes en el régimen combinado, este agente no debe ser empleado.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Precauciones: Los efectos tóxicos que limitan la dosis incluyen diarrea, dolor abdominal, náuseas, estomatitis y el síndrome manopie (Reacción cutánea manopie, eritrodisestesia palmoplantar).

La mayoría de las reacciones adversas son reversibles y no requieren discontinuación permanente de la terapia, aunque puede ser necesario suspender o reducir las dosis.

Advertencias: Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas: Capecitabina puede causar mareos, fatiga y náuseas. Estos efectos pueden tener una leve o moderada influencia sobre la capacidad para conducir y usar maquinaria

Reacciones adversas: Capecitabine debe ser recetado por un médico con experiencia en el uso de agentes antineoplásicos. Capecitabina tabletas debe ingerirse con agua 30 minutos después de una comida. El tratamiento debe interrumpirse si la enfermedad progresiva o una toxicidad intolerable que se observa. Cálculo de la dosis estándar y reducida según la superficie corporal para el inicio de dosis de capecitabina es de 1,250 mg/m².

Grupo Etario: Niños y Ancianos.

Dosificación: Capecitabine debe ser recetado por un médico con experiencia en el uso de agentes antineoplásicos. Capecitabina tabletas debe ingerirse con agua 30 minutos después de una comida. El tratamiento debe interrumpirse si la enfermedad progresiva o una toxicidad intolerable que se observa. Cálculo de la dosis estándar y reducida según la superficie corporal para el inicio de dosis de capecitabina es de 1,250 mg/m². Grupo Etario: Niños y Ancianos.

Vía de administración: Oral

Interacciones: Solamente han sido presentados en adultos.

Interacción con otros productos medicinales como:

Anticoagulantes cumarínicos, fenitoína, ácido fólico, sorivudina y análogos, antiácidos, alopurinol, interacciones con citocromo P-450, alfa Interferón, radioterapias.

Interacción con las comidas: Como los datos actuales de seguridad y eficacia se basan en la administración con alimentos, se recomienda administrar capecitabina con alimentos.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al concepto emitido en el Acta No. 30 de 2013, numeral 3.2.7, para 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. 30 de 2013, numeral 3.2.7., 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 proceso de absorción.

3.2.12. ELTROXIN TABLETAS

Expediente : 46916
Radicado : 2013006742
Fecha : 25/06/2013
Interesado : Biotoscana Farma S.A.

Composición: Cada tableta contiene levotiroxina sódica 100 µg.

Forma farmacéutica: Tableta.

Indicaciones: Deficiencias de tiroideas.

Contraindicaciones: Adminístrese con precaución en pacientes con enfermedad cardíaca o hipertensión, en ancianos en pacientes diabéticos o que estén recibiendo anticoagulantes.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión respuesta al concepto emitido en el Acta No. 13 de 2013, numeral 3.2.12, en el sentido de adjuntar los perfiles de disolución comparativos realizados en medio neutro y básico, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Perfiles de disolución comparativos.
- Actualización de inserto/ IPP

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

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. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES

3.3.1. NOVUTRAX

Expediente : 19935954
Radicado : 13041330
Fecha : 2013/05/24
Interesado : Laboratorios Pisa S.A. DE C.V.

Composición: Cada 10 mL de solución inyectable contiene citarabina 500 mg.

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Antineoplásico. Mantenimiento en la remisión de la leucemia mielocítica aguda de niños y adultos. Útil en el tratamiento de la leucemia linfocítica aguda, mielocítica crónica y eritroleucemia.

Contraindicaciones: Adminístrese con precaución en pacientes con depresión de la médula ósea, seguida de radioterapia o terapia con otros fármacos antineoplásico. Evitar en el embarazo. Hacer recuento de plaquetas y leucocitos. Control médico estricto. No es aconsejable para neonatos.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Acta No. 10 de 2013, numeral 3.3.10, 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 la modificación de indicaciones e inserto para el producto de la referencia, por cuanto la información clínica aportada es insuficiente para sustentar su efectividad y seguridad en la indicación solicitada.

3.3.2. FLIXOTIDE 50 µg

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

FLIXOTIDE 125 µg

FLIXOTIDE 250 µg

Expediente : 19913481/20003641/19913482
Radicado : 2013064524
Fecha : 2013/06/14
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.

Composición:

Cada 100 g contienen propionato de fluticasona 0.083 g (equivalente a 50 µg/dosis).

Cada 100 mL contienen propionato de fluticasona 0.17g (equivalente a 125 µg/dosis).

Cada dosis contiene propionato de fluticasona 250 µg.

Forma farmacéutica: Suspensión para inhalación

Indicaciones: Medicamento alternativo en el manejo profiláctico del asma bronquial, tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes, enfermedad granulomatosa activa de tipo TBC o micosis pulmonar, embarazo y lactancia.

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

- Modificación de Indicaciones.
- Modificación de Posología.
- Modificación de Contraindicaciones Precauciones o Advertencias.
- Efectos Adversos.
- Inserto versión GDS30/IPI08 de fecha 02 de Enero de 2013.
- Información para prescribir versión GDS30/IPI08 de fecha 02 de Enero de 2013.

Nuevas Indicaciones: Flixotide exhibe un marcado efecto antiinflamatorio en los pulmones. Reduce los síntomas y exacerbaciones del asma en los pacientes tratados previamente con algún broncodilatador solo o con otra terapia profiláctica.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Los pacientes con asma severa requieren una evaluación médica regular, ya que este padecimiento puede provocar la muerte. Estos pacientes presentan síntomas constantes y exacerbaciones frecuentes, así como una capacidad física limitada y valores de FEM por debajo del 60% del valor esperado en la línea basal, con una variabilidad mayor de 30%; de ordinario, estos pacientes no se recuperan en su totalidad después de usar un broncodilatador. Estos pacientes requerirán una terapia con altas dosis de corticoesteroides inhalados u orales. Si se presenta un súbito agravamiento de los síntomas, puede requerirse un aumento en la dosificación de corticoesteroides, los cuales deberán administrarse bajo supervisión médica urgente.

- Adultos:

Tratamiento profiláctico en:

- Asma leve (valores de FEM por encima del 80% del valor esperado en la línea basal, con una variabilidad menor de 20%): Pacientes que en más de una ocasión requieren medicación sintomática intermitente, con un broncodilatador, para el tratamiento de su asma.
- Asma moderada (valores de FEM del 60-80% del valor esperado en la línea basal, con una variabilidad de 20-30%): Pacientes que con regularidad requieren medicación antiasmática, así como pacientes con asma inestable o empeorando que se encuentran bajo tratamiento con alguna medicación profiláctica disponible en la actualidad, o sólo con un broncodilatador.
- Asma severa (valores de FEM por debajo del 60% del valor esperado en la línea basal, con una variabilidad mayor de 30%): Pacientes con asma severa crónica. Al introducir la terapia con alguna formulación Flixotide para inhalación, muchos pacientes que dependen de corticoesteroides sistémicos para controlar sus síntomas adecuadamente, podrían eliminar o reducir significativamente su requerimiento de corticoesteroides orales.

- Niños:

Cualquier niño que requiera medicación para la prevención del asma, con inclusión de aquellos pacientes que no están siendo controlados con alguna medicación profiláctica disponible en la actualidad.

Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC)

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Flixotide está indicado para el manejo de EPOC cuando sea usado en combinación con broncodilatadores de larga duración (p.ej. beta agonistas de larga duración (LABAs – por sus siglas en Inglés)).

Nota: Cabe aclarar que dicha indicación debe ser tratada con las dosis 250µg y 500µg.

Nueva Posología:

- Asma

ASMA

El efecto terapéutico se hace presente una vez que transcurren de cuatro a siete días, aunque en los pacientes que no habían recibido previamente esteroides inhalados, se pueden observar algunos beneficios inmediatamente después de transcurrir las primeras 24 horas.

Si el paciente considera que el alivio proporcionado por el tratamiento con broncodilatador de acción corta se vuelve menos eficaz, o que necesita más inhalaciones de lo normal, debe buscar atención médica.

- **Adultos y niños mayores de 16 años de edad**

100 a 1000 microgramos dos veces al día.

Los pacientes deben recibir una dosis inicial de *FLIXOTIDE* para inhalación que sea adecuada según la intensidad de su enfermedad:

- | | |
|----------------|--|
| Asma leve: | - 100 a 250 microgramos dos veces al día. |
| Asma moderada: | - 250 a 500 microgramos dos veces al día. |
| Asma severa: | - 500 a 1000 microgramos dos veces al día. |

Posteriormente, la dosis puede ajustarse hasta que se logre un control, o reducirse a la dosis mínima eficaz, de acuerdo con la respuesta de cada individuo.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co





En forma alternativa, la dosis inicial de propionato de fluticasona puede calibrarse a la mitad de la dosis total diaria de dipropionato de beclometasona, o su equivalente, administrada a través de un inhalador de dosis medidas.

- **Niños de 4 años de edad y mayores**

50 a 200 microgramos dos veces al día.

El asma de muchos niños puede controlarse óptimamente empleando un régimen de dosificación de 50 a 100 microgramos administrados dos veces al día. En aquellos pacientes cuyo asma no esté siendo controlada lo suficiente, se puede obtener un beneficio adicional al aumentar la dosis hasta 200 microgramos administrados dos veces al día.

Los niños deben recibir una dosis inicial de *FLIXOTIDE* para inhalación que sea adecuada según la intensidad de su enfermedad.

Posteriormente, la dosis puede ajustarse hasta que se logre un control, o reducirse a la dosis mínima eficaz, de acuerdo con la respuesta de cada individuo.

- **Niños de 1 a 4 años de edad**

El uso de la formulación *FLIXOTIDE* para inhalación beneficia a los niños más pequeños controlando los frecuentes y persistentes síntomas asmáticos.

Pruebas clínicas, realizadas en niños de 1 a 4 años de edad, han demostrado que se alcanza un óptimo control de los síntomas asmáticos con 100 microgramos administrados dos veces al día, administrados mediante un espaciador pediátrico con máscara facial (como el BABYHALERT™).

El diagnóstico y el tratamiento del asma deben evaluarse periódicamente.

- Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC):

- **Adultos**

500 microgramos dos veces al día usado como terapia adjunta a broncodilatadores de larga duración (p.ej. LABAs).

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013





La medicación debe ser usada diariamente durante tres a seis meses para un beneficio óptimo. Si el paciente no presenta alguna mejoría después de tres a seis meses de terapia, debe someterse a evaluación médica.

Solamente los dispositivos con 250 microgramos son los adecuados para la administración de esta dosis.

- Grupos de pacientes especiales
No es necesario realizar ajustes en la dosis de los pacientes de edad avanzada o de aquellos con insuficiencia hepática o renal.

Nuevas Contraindicaciones, precauciones y advertencias: El uso más frecuente de β_2 -agonistas inhalados de acción corta, para controlar los síntomas asmáticos, indica un deterioro en el control del asma. Bajo estas condiciones, debe reevaluarse el plan terapéutico del paciente.

El deterioro súbito y progresivo en el control del asma es potencialmente mortal, por lo que debe considerarse una titulación ascendente de la dosis de corticoesteroides. En aquellos pacientes considerados en riesgo, debe instituirse una vigilancia diaria del flujo espiratorio máximo.

Hay un aumento de casos reportados de neumonía en los estudios en pacientes con EPOC recibiendo Flixotide 500 microgramos. Los médicos deben mantener la vigilancia del posible desarrollo de neumonía en pacientes con EPOC, ya que las características clínicas de la neumonía y la exacerbación frecuentemente se superponen.

Los efectos sistémicos pueden presentarse con cualquier corticoesteroide inhalado, particularmente a dosis altas prescritas por periodos prolongados; hay una probabilidad mucho menor de que ocurran estos efectos al administrar corticoesteroides orales. Los posibles efectos sistémicos incluyen síndrome de Cushing, características Cushingoides, deterioro suprarrenal, crecimiento retardado en niños y adolescentes, disminución en la densidad mineral ósea, cataratas y glaucoma. Por tanto, es importante titular la dosis de corticoesteroides inhalados a la dosis más baja con la cual se mantenga un control eficaz.

Se recomienda vigilar periódicamente la estatura de los niños que se encuentran bajo tratamiento prolongado con corticoesteroides inhalados.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Debido a un posible deterioro en la respuesta suprarrenal, los pacientes transferidos de una terapia con esteroides orales, a una terapia con alguna formulación Flixotide para inhalación, deben recibir un cuidado especial. Además, debe vigilarse periódicamente su función corticosuprarrenal.

Después de introducir la terapia con Flixotide para inhalación, se debe suspender la terapia sistémica en forma gradual y exhortar a los pacientes a que porten una tarjeta de alerta que indique la posible necesidad de terapia adicional con esteroides en situaciones de estrés.

Siempre debe considerarse la posibilidad de que se presente insuficiencia suprarrenal en situaciones de emergencia (incluyendo cirugía), y también en situaciones electivas que pueden producir estrés, especialmente en pacientes tomando dosis altas durante tiempos prolongados. Debe considerarse un tratamiento adicional con corticoesteroides apropiado de acuerdo al estado clínico.

En forma similar, al hacer la transferencia del tratamiento con esteroides sistémicos a la terapia con la formulación para inhalación, se podrían enmascarar algunas alergias, como eczema y rinitis alérgica previamente controladas con el fármaco sistémico.

El tratamiento con Flixotide no debe suspenderse de manera abrupta.

En muy raras ocasiones han surgido comunicaciones de aumentos en los niveles de glucosa sanguínea. Esto debe tomarse en cuenta cuando se prescriba la formulación a pacientes con un historial de diabetes mellitus.

Al igual que con todos los corticoesteroides inhalados, es necesario tener un cuidado especial en los pacientes que padecen tuberculosis pulmonar activa o latente.

Durante su uso posterior a la comercialización, han surgido comunicaciones de interacciones medicamentosas clínicamente significativas en pacientes que reciben concomitantemente propionato de fluticasona y ritonavir, dando como resultado efectos sistémicos relacionados con la administración de corticoesteroides, con inclusión de síndrome de Cushing y deterioro suprarrenal. Por tanto, debe evitarse el uso concomitante de propionato de fluticasona y ritonavir, a menos que el beneficio potencial para el paciente exceda el riesgo de experimentar efectos sistémicos relacionados con la administración de corticoesteroides.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Como ocurre con otras terapias por inhalación, después de la dosificación puede presentarse broncoespasmo paradójico con aumento inmediato de sibilancias. Esto deberá tratarse inmediatamente con broncodilatadores inhalados de acción rápida. Debe discontinuarse inmediatamente Flixotide Inhaler, previa evaluación del paciente, e instituir tratamiento alternativo si se considera necesario.

Se debe analizar la técnica del paciente para utilizar el inhalador con el fin de asegurar una sincronización entre la atomización del inhalador y la aspiración del paciente. De esta forma se asegura una óptima entrega del fármaco a los pulmones.

Embarazo y Lactancia

No hay estudios clínicos adecuados y bien controlados de propionato de fluticasona en mujeres embarazadas. Se desconoce el efecto de propionato de fluticasona en el embarazo humano.

Los estudios de reproducción realizados en animales sólo han mostrado aquellos efectos característicos de los glucocorticoesteroides a exposiciones sistémicas, muy por encima de aquellos observados a la dosis terapéutica para inhalación recomendada. Las pruebas de genotoxicidad no han demostrado potencial mutagénico alguno.

Sin embargo, al igual que con otros medicamentos, la administración de propionato de fluticasona durante el embarazo sólo debe considerarse si el beneficio esperado para la madre excede cualquier posible riesgo para el feto. No se ha investigado la excreción de propionato de fluticasona en la leche materna humana. Cuando se obtuvieron niveles plasmáticos mensurables en ratas lactantes de laboratorio, después de una administración subcutánea, hubo indicios de la existencia de propionato de fluticasona en la leche materna. Sin embargo, es probable que los niveles de propionato de fluticasona en el plasma, después de su administración por inhalación a las dosis recomendadas, sean bajos.

Nuevos Efectos Adversos:

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos
Común: Ronquera.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

En algunos pacientes, la formulación Flixotide para inhalación puede ocasionar ronquera. Podría ser útil enjuagarse la boca con agua inmediatamente después de cada inhalación.

Muy raro: Broncoespasmo paradójico.

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo.

Común: Contusiones.

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:

- **Modificación de Indicaciones.**
- **Modificación de Posología.**
- **Modificación de Contraindicaciones Precauciones o Advertencias.**
- **Efectos Adversos.**
- **Inserto versión GDS30/IPI08 de fecha 02 de Enero de 2013.**
- **Información para prescribir versión GDS30/IPI08 de fecha 02 de Enero de 2013.**

Nuevas Indicaciones: Flixotide exhibe un marcado efecto antiinflamatorio en los pulmones. Reduce los síntomas y exacerbaciones del asma en los pacientes tratados previamente con algún broncodilatador solo o con otra terapia profiláctica.

Los pacientes con asma severa requieren una evaluación médica regular, ya que este padecimiento puede provocar la muerte. Estos pacientes presentan síntomas constantes y exacerbaciones frecuentes, así como una capacidad física limitada y valores de FEM por debajo del 60% del valor esperado en la línea basal, con una variabilidad mayor de 30%; de ordinario, estos pacientes no se recuperan en su totalidad después de usar un broncodilatador. Estos pacientes requerirán una terapia con altas dosis de corticoesteroides inhalados u orales. Si se presenta un súbito agravamiento de los síntomas, puede requerirse un aumento en la dosificación de corticoesteroides, los cuales deberán administrarse bajo supervisión médica urgente.

- **Adultos:**

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Tratamiento profiláctico en:

- Asma leve (valores de FEM por encima del 80% del valor esperado en la línea basal, con una variabilidad menor de 20%): Pacientes que en más de una ocasión requieren medicación sintomática intermitente, con un broncodilatador, para el tratamiento de su asma.
 - Asma moderada (valores de FEM del 60-80% del valor esperado en la línea basal, con una variabilidad de 20-30%): Pacientes que con regularidad requieren medicación antiasmática, así como pacientes con asma inestable o empeorando que se encuentran bajo tratamiento con alguna medicación profiláctica disponible en la actualidad, o sólo con un broncodilatador.
 - Asma severa (valores de FEM por debajo del 60% del valor esperado en la línea basal, con una variabilidad mayor de 30%): Pacientes con asma severa crónica. Al introducir la terapia con alguna formulación Flixotide para inhalación, muchos pacientes que dependen de corticoesteroides sistémicos para controlar sus síntomas adecuadamente, podrían eliminar o reducir significativamente su requerimiento de corticoesteroides orales.
- Niños:

Cualquier niño que requiera medicación para la prevención del asma, con inclusión de aquellos pacientes que no están siendo controlados con alguna medicación profiláctica disponible en la actualidad.

Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC)

Flixotide está indicado para el manejo de EPOC cuando sea usado en combinación con broncodilatadores de larga duración (p.ej. beta agonistas de larga duración (LABAs – por sus siglas en Inglés)).

Nota: Cabe aclarar que dicha indicación debe ser tratada con las dosis 250µg y 500µg.

Nueva Posología:

- Asma

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

El efecto terapéutico se hace presente una vez que transcurren de cuatro a siete días, aunque en los pacientes que no habían recibido previamente esteroides inhalados, se pueden observar algunos beneficios inmediatamente después de transcurrir las primeras 24 horas.

Si el paciente considera que el alivio proporcionado por el tratamiento con broncodilatador de acción corta se vuelve menos eficaz, o que necesita más inhalaciones de lo normal, debe buscar atención médica.

- **Adultos y niños mayores de 16 años de edad**

100 a 1000 microgramos dos veces al día.

Los pacientes deben recibir una dosis inicial de **FLIXOTIDE** para inhalación que sea adecuada según la intensidad de su enfermedad:

Asma leve:	- 100 a 250 microgramos dos veces al día.
Asma moderada:	- 250 a 500 microgramos dos veces al día.
Asma severa:	- 500 a 1000 microgramos dos veces al día.

Posteriormente, la dosis puede ajustarse hasta que se logre un control, o reducirse a la dosis mínima eficaz, de acuerdo con la respuesta de cada individuo.

En forma alternativa, la dosis inicial de propionato de fluticasona puede calibrarse a la mitad de la dosis total diaria de dipropionato de beclometasona, o su equivalente, administrada a través de un inhalador de dosis medidas.

- **Niños de 4 años de edad y mayores**

50 a 200 microgramos dos veces al día.

El asma de muchos niños puede controlarse óptimamente empleando un régimen de dosificación de 50 a 100 microgramos administrados dos veces al día. En aquellos pacientes cuyo asma no esté siendo controlada lo suficiente, se puede obtener un beneficio adicional al aumentar la dosis hasta 200 microgramos administrados dos veces al día.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Los niños deben recibir una dosis inicial de **FLIXOTIDE** para inhalación que sea adecuada según la intensidad de su enfermedad.

Posteriormente, la dosis puede ajustarse hasta que se logre un control, o reducirse a la dosis mínima eficaz, de acuerdo con la respuesta de cada individuo.

- Niños de 1 a 4 años de edad

El uso de la formulación **FLIXOTIDE** para inhalación beneficia a los niños más pequeños controlando los frecuentes y persistentes síntomas asmáticos.

Pruebas clínicas, realizadas en niños de 1 a 4 años de edad, han demostrado que se alcanza un óptimo control de los síntomas asmáticos con 100 microgramos administrados dos veces al día, administrados mediante un espaciador pediátrico con máscara facial (como el **BABYHALERT™**).

El diagnóstico y el tratamiento del asma deben evaluarse periódicamente.

- Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC):

- Adultos

500 microgramos dos veces al día usado como terapia adjunta a broncodilatadores de larga duración (p.ej. LABAs).

La medicación debe ser usada diariamente durante tres a seis meses para un beneficio óptimo. Si el paciente no presenta alguna mejoría después de tres a seis meses de terapia, debe someterse a evaluación médica.

Solamente los dispositivos con 250 microgramos son los adecuados para la administración de esta dosis.

- Grupos de pacientes especiales

No es necesario realizar ajustes en la dosis de los pacientes de edad avanzada o de aquellos con insuficiencia hepática o renal.

Nuevas Contraindicaciones, precauciones y advertencias: El uso más frecuente de β_2 -agonistas inhalados de acción corta, para controlar los

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

síntomas asmáticos, indica un deterioro en el control del asma. Bajo estas condiciones, debe reevaluarse el plan terapéutico del paciente.

El deterioro súbito y progresivo en el control del asma es potencialmente mortal, por lo que debe considerarse una titulación ascendente de la dosis de corticoesteroides. En aquellos pacientes considerados en riesgo, debe instituirse una vigilancia diaria del flujo espiratorio máximo.

Hay un aumento de casos reportados de neumonía en los estudios en pacientes con EPOC recibiendo Flixotide 500 microgramos. Los médicos deben mantener la vigilancia del posible desarrollo de neumonía en pacientes con EPOC, ya que las características clínicas de la neumonía y la exacerbación frecuentemente se superponen.

Los efectos sistémicos pueden presentarse con cualquier corticoesteroide inhalado, particularmente a dosis altas prescritas por periodos prolongados; hay una probabilidad mucho menor de que ocurran estos efectos al administrar corticoesteroides orales. Los posibles efectos sistémicos incluyen síndrome de Cushing, características Cushingoides, deterioro suprarrenal, crecimiento retardado en niños y adolescentes, disminución en la densidad mineral ósea, cataratas y glaucoma. Por tanto, es importante titular la dosis de corticoesteroides inhalados a la dosis más baja con la cual se mantenga un control eficaz.

Se recomienda vigilar periódicamente la estatura de los niños que se encuentran bajo tratamiento prolongado con corticoesteroides inhalados.

Debido a un posible deterioro en la respuesta suprarrenal, los pacientes transferidos de una terapia con esteroides orales, a una terapia con alguna formulación Flixotide para inhalación, deben recibir un cuidado especial. Además, debe vigilarse periódicamente su función corticosuprarrenal.

Después de introducir la terapia con Flixotide para inhalación, se debe suspender la terapia sistémica en forma gradual y exhortar a los pacientes a que porten una tarjeta de alerta que indique la posible necesidad de terapia adicional con esteroides en situaciones de estrés. Siempre debe considerarse la posibilidad de que se presente insuficiencia suprarrenal en situaciones de emergencia (incluyendo cirugía), y también

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

en situaciones electivas que pueden producir estrés, especialmente en pacientes tomando dosis altas durante tiempos prolongados. Debe considerarse un tratamiento adicional con corticoesteroides apropiado de acuerdo al estado clínico.

En forma similar, al hacer la transferencia del tratamiento con esteroides sistémicos a la terapia con la formulación para inhalación, se podrían enmascarar algunas alergias, como eczema y rinitis alérgica previamente controladas con el fármaco sistémico.

El tratamiento con Flixotide no debe suspenderse de manera abrupta. En muy raras ocasiones han surgido comunicaciones de aumentos en los niveles de glucosa sanguínea. Esto debe tomarse en cuenta cuando se prescriba la formulación a pacientes con un historial de diabetes mellitus. Al igual que con todos los corticoesteroides inhalados, es necesario tener un cuidado especial en los pacientes que padecen tuberculosis pulmonar activa o latente.

Durante su uso posterior a la comercialización, han surgido comunicaciones de interacciones medicamentosas clínicamente significativas en pacientes que reciben concomitantemente propionato de fluticasona y ritonavir, dando como resultado efectos sistémicos relacionados con la administración de corticoesteroides, con inclusión de síndrome de Cushing y deterioro suprarrenal. Por tanto, debe evitarse el uso concomitante de propionato de fluticasona y ritonavir, a menos que el beneficio potencial para el paciente exceda el riesgo de experimentar efectos sistémicos relacionados con la administración de corticoesteroides.

Como ocurre con otras terapias por inhalación, después de la dosificación puede presentarse broncoespasmo paradójico con aumento inmediato de sibilancias. Esto deberá tratarse inmediatamente con broncodilatadores inhalados de acción rápida. Debe discontinuarse inmediatamente Flixotide Inhaler, previa evaluación del paciente, e instituir tratamiento alternativo si se considera necesario.

Se debe analizar la técnica del paciente para utilizar el inhalador con el fin de asegurar una sincronización entre la atomización del inhalador y la aspiración del paciente. De esta forma se asegura una óptima entrega del fármaco a los pulmones.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Embarazo y Lactancia

No hay estudios clínicos adecuados y bien controlados de propionato de fluticasona en mujeres embarazadas. Se desconoce el efecto de propionato de fluticasona en el embarazo humano.

Los estudios de reproducción realizados en animales sólo han mostrado aquellos efectos característicos de los glucocorticoesteroides a exposiciones sistémicas, muy por encima de aquellos observados a la dosis terapéutica para inhalación recomendada. Las pruebas de genotoxicidad no han demostrado potencial mutagénico alguno.

Sin embargo, al igual que con otros medicamentos, la administración de propionato de fluticasona durante el embarazo sólo debe considerarse si el beneficio esperado para la madre excede cualquier posible riesgo para el feto.

No se ha investigado la excreción de propionato de fluticasona en la leche materna humana. Cuando se obtuvieron niveles plasmáticos mensurables en ratas lactantes de laboratorio, después de una administración subcutánea, hubo indicios de la existencia de propionato de fluticasona en la leche materna. Sin embargo, es probable que los niveles de propionato de fluticasona en el plasma, después de su administración por inhalación a las dosis recomendadas, sean bajos.

Nuevos Efectos Adversos:

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Común: Ronquera.

En algunos pacientes, la formulación Flixotide para inhalación puede ocasionar ronquera. Podría ser útil enjuagarse la boca con agua inmediatamente después de cada inhalación.

Muy raro: Broncoespasmo paradójico.

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo.

Común: Contusiones.

3.3.3. FLIXOTIDE® DISKUS 50 µg FLIXOTIDE® DISKUS 250 µg

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Expediente : 54936/54941
Radicado : 2013064520
Fecha : 2013/06/14
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.

Composición:

Cada 100 g de polvo para inhalar contienen propionato de fluticasona micronizado 0.40 g.

Cada 100 g de polvo para inhalar contienen propionato de fluticasona 2.0 g (cada dosis proporciona 250 µg del principio activo)

Forma farmacéutica: Polvo para inhalación

Indicaciones: Medicamento alternativo en el manejo profiláctico del asma bronquial. Tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes, enfermedad granulomatosa activa de tipo TBC o micosis pulmonar, embarazo y lactancia.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión aprobación de los siguientes puntos para los productos de la referencia.

- Modificación de Indicaciones.
- Modificación de Posología.
- Modificación de Contraindicaciones Precauciones o Advertencias.
- Efectos Adversos.
- Inserto versión GDS30/IPI08 de fecha 02 de Enero de 2013.
- Información para prescribir versión GDS30/IPI08 de fecha 02 de Enero de 2013.

Nuevas Indicaciones: Flixotide exhibe un marcado efecto antiinflamatorio en los pulmones. Reduce los síntomas y exacerbaciones del asma en los pacientes tratados previamente con algún broncodilatador solo o con otra terapia profiláctica.

Los pacientes con asma severa requieren una evaluación médica regular, ya que este padecimiento puede provocar la muerte. Estos pacientes presentan

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

síntomas constantes y exacerbaciones frecuentes, así como una capacidad física limitada y valores de FEM por debajo del 60% del valor esperado en la línea basal, con una variabilidad mayor de 30%; de ordinario, estos pacientes no se recuperan en su totalidad después de usar un broncodilatador. Estos pacientes requerirán una terapia con altas dosis de corticoesteroides inhalados (véase Dosis y Administración) u orales. Si se presenta un súbito agravamiento de los síntomas, puede requerirse un aumento en la dosificación de corticoesteroides, los cuales deberán administrarse bajo supervisión médica urgente.

- Adultos:

Tratamiento profiláctico en:

- Asma leve (valores de FEM por encima del 80% del valor esperado en la línea basal, con una variabilidad menor de 20%): Pacientes que en más de una ocasión requieren medicación sintomática intermitente, con un broncodilatador, para el tratamiento de su asma.
- Asma moderada (valores de FEM del 60-80% del valor esperado en la línea basal, con una variabilidad de 20-30%): Pacientes que con regularidad requieren medicación antiastmática, así como pacientes con asma inestable o empeorando que se encuentran bajo tratamiento con alguna medicación profiláctica disponible en la actualidad, o sólo con un broncodilatador.
- Asma severa (valores de FEM por debajo del 60% del valor esperado en la línea basal, con una variabilidad mayor de 30%): Pacientes con asma severa crónica. Al introducir la terapia con alguna formulación de Flixotide para inhalación, muchos pacientes que dependen de corticoesteroides sistémicos para controlar sus síntomas adecuadamente, podrían eliminar o reducir significativamente su requerimiento de corticoesteroides orales.

- Niños

Cualquier niño que requiera medicación para la prevención del asma, con inclusión de aquellos pacientes que no están siendo controlados con alguna medicación profiláctica disponible en la actualidad.

Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC)

Flixotide está indicado para el manejo de EPOC cuando sea usado en combinación con broncodilatadores de larga duración (p.ej. beta agonistas de larga duración (LABAs – por sus siglas en Inglés)).

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Nota: Cabe aclarar que dicha indicación debe ser tratada únicamente con la presentación y dispositivo de 250µg.

Nueva Posología:

Asma

El efecto terapéutico se hace presente una vez que transcurren de cuatro a siete días, aunque en los pacientes que no habían recibido previamente esteroides inhalados, se pueden observar algunos beneficios inmediatamente después de transcurrir las primeras 24 horas.

Si el paciente considera que el alivio proporcionado por el tratamiento con broncodilatador de acción corta se vuelve menos eficaz, o que necesita más inhalaciones de lo normal, debe buscar atención médica.

- **Adultos y niños mayores de 16 años de edad**

100 a 1000 microgramos dos veces al día.

Los pacientes deben recibir una dosis inicial de *FLIXOTIDE* para inhalación que sea adecuada según la intensidad de su enfermedad:

Asma leve:	- 100 a 250 microgramos dos veces al día.
Asma moderada:	- 250 a 500 microgramos dos veces al día.
Asma severa:	- 500 a 1000 microgramos dos veces al día.

Posteriormente, la dosis puede ajustarse hasta que se logre un control, o reducirse a la dosis mínima eficaz, de acuerdo con la respuesta de cada individuo.

En forma alternativa, la dosis inicial de propionato de fluticasona puede calibrarse a la mitad de la dosis total diaria de dipropionato de beclometasona, o su equivalente, administrada a través de un inhalador de dosis medidas.

- **Niños de 4 años de edad y mayores**

50 a 200 microgramos dos veces al día.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



El asma de muchos niños puede controlarse óptimamente empleando un régimen de dosificación de 50 a 100 microgramos administrados dos veces al día. En aquellos pacientes cuyo asma no esté siendo controlada lo suficiente, se puede obtener un beneficio adicional al aumentar la dosis hasta 200 microgramos administrados dos veces al día.

Los niños deben recibir una dosis inicial de Flixotide para inhalación que sea adecuada según la intensidad de su enfermedad.

Posteriormente, la dosis puede ajustarse hasta que se logre un control, o reducirse a la dosis mínima eficaz, de acuerdo con la respuesta de cada individuo.

- **Niños de 1 a 4 años de edad**

No se recomienda utilizar este dispositivo en niños de 1 a 4 años de edad; favor de consultar la documentación de las formulaciones de Inhalador y en *EVOHALER^{MR}* para obtener información sobre las recomendaciones de dosificación en este grupo de edad.

Nota: La dosis recomendada para asma permanece sin cambio.

Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC)

- **Adultos:**

500 microgramos dos veces al día usado como terapia adjunta a broncodilatadores de larga duración (p.ej. LABAs).

La medicación debe ser usada diariamente durante tres a seis meses para un beneficio óptimo. Si el paciente no presenta alguna mejoría después de tres a seis meses de terapia, debe someterse a evaluación médica.

Solamente los dispositivos con 250 ó 500 microgramos son los adecuados para la administración de esta dosis.

- **Grupos de pacientes especiales**

No es necesario realizar ajustes en la dosis de los pacientes de edad avanzada o de aquellos con insuficiencia hepática o renal.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Nuevas Contraindicaciones Precauciones o Advertencias: El uso más frecuente de β_2 agonistas inhalados de acción corta, para controlar los síntomas asmáticos, indica un deterioro en el control del asma. Bajo estas condiciones, debe reevaluarse el plan terapéutico del paciente.

El deterioro súbito y progresivo en el control del asma es potencialmente mortal, por lo que debe considerarse una titulación ascendente de la dosis de corticoesteroides. En aquellos pacientes considerados en riesgo, debe instituirse una vigilancia diaria del flujo espiratorio máximo.

Hay un aumento de casos reportados de neumonía en los estudios en pacientes con EPOC recibiendo Flixotide 500 microgramos. Los médicos deben mantener la vigilancia del posible desarrollo de neumonía en pacientes con EPOC, ya que las características clínicas de la neumonía y la exacerbación frecuentemente se superponen.

Los efectos sistémicos pueden presentarse con cualquier corticoesteroide inhalado, particularmente a dosis altas prescritas por periodos prolongados; hay una probabilidad mucho menor de que ocurran estos efectos al administrar corticoesteroides orales. Los posibles efectos sistémicos incluyen síndrome de Cushing, características Cushingoides, deterioro suprarrenal, crecimiento retardado en niños y adolescentes, disminución en la densidad mineral ósea, cataratas y glaucoma. Por tanto, es importante titular la dosis de corticoesteroides inhalados a la dosis más baja con la cual se mantenga un control eficaz.

Se recomienda vigilar periódicamente la estatura de los niños que se encuentran bajo tratamiento prolongado con corticoesteroides inhalados.

Debido a un posible deterioro en la respuesta suprarrenal, los pacientes transferidos de una terapia con esteroides orales, a una terapia con alguna formulación Flixotide para inhalación, deben recibir un cuidado especial. Además, debe vigilarse periódicamente su función corticosuprarrenal.

Después de introducir la terapia con Flixotide para inhalación, se debe suspender la terapia sistémica en forma gradual y exhortar a los pacientes a que porten una tarjeta de alerta que indique la posible necesidad de terapia adicional con esteroides en situaciones de estrés.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



Siempre debe considerarse la posibilidad de que se presente insuficiencia suprarrenal en situaciones de emergencia (incluyendo cirugía), y también en situaciones electivas que pueden producir estrés, especialmente en pacientes tomando dosis altas durante tiempos prolongados. Debe considerarse un tratamiento adicional con corticoesteroides apropiado de acuerdo al estado clínico.

En forma similar, al hacer la transferencia del tratamiento con esteroides sistémicos a la terapia con la formulación para inhalación, se podrían enmascarar algunas alergias, como eczema y rinitis alérgica previamente controladas con el fármaco sistémico.

El tratamiento con Flixotide no debe suspenderse de manera abrupta.

En muy raras ocasiones han surgido comunicaciones de aumentos en los niveles de glucosa sanguínea. Esto debe tomarse en cuenta cuando se prescriba la formulación a pacientes con un historial de diabetes mellitus.

Al igual que con todos los corticoesteroides inhalados, es necesario tener un cuidado especial en los pacientes que padecen tuberculosis pulmonar activa o latente.

Durante su uso posterior a la comercialización, han surgido comunicaciones de interacciones medicamentosas clínicamente significativas en pacientes que reciben concomitantemente propionato de fluticasona y ritonavir, dando como resultado efectos sistémicos relacionados con la administración de corticoesteroides, con inclusión de síndrome de Cushing y deterioro suprarrenal. Por tanto, debe evitarse el uso concomitante de propionato de fluticasona y ritonavir, a menos que el beneficio potencial para el paciente exceda el riesgo de experimentar efectos sistémicos relacionados con la administración de corticoesteroides.

Como ocurre con otras terapias por inhalación, después de la dosificación puede presentarse broncoespasmo paradójico con aumento inmediato de sibilancias. Esto deberá tratarse inmediatamente con broncodilatadores inhalados de acción rápida. Debe discontinuarse inmediatamente Flixotide Inhaler, previa evaluación del paciente, e instituir tratamiento alternativo si se considera necesario.

Se debe analizar la técnica del paciente para utilizar el inhalador con el fin de asegurar una sincronización entre la atomización del inhalador y la aspiración

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

del paciente. De esta forma se asegura una óptima entrega del fármaco a los pulmones.

Embarazo y Lactancia

No hay estudios clínicos adecuados y bien controlados de propionato de fluticasona en mujeres embarazadas. Se desconoce el efecto de propionato de fluticasona en el embarazo humano.

Los estudios de reproducción realizados en animales sólo han mostrado aquellos efectos característicos de los glucocorticoesteroides a exposiciones sistémicas, muy por encima de aquellos observados a la dosis terapéutica para inhalación recomendada. Las pruebas de genotoxicidad no han demostrado potencial mutagénico alguno.

Sin embargo, al igual que con otros medicamentos, la administración de propionato de fluticasona durante el embarazo sólo debe considerarse si el beneficio esperado para la madre excede cualquier posible riesgo para el feto. No se ha investigado la excreción de propionato de fluticasona en la leche materna humana. Cuando se obtuvieron niveles plasmáticos mensurables en ratas lactantes de laboratorio, después de una administración subcutánea, hubo indicios de la existencia de propionato de fluticasona en la leche materna. Sin embargo, es probable que los niveles de propionato de fluticasona en el plasma, después de su administración por inhalación a las dosis recomendadas, sean bajos.

Nuevos Efectos Adversos:

- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Común: Ronquera:

En algunos pacientes, la formulación Flixotide para inhalación puede ocasionar ronquera. Podría ser útil enjuagarse la boca con agua inmediatamente después de cada inhalación.

Muy raro: Broncoespasmo paradójico.

- Trastornos de la piel y tejido subcutáneo

Común: Contusiones

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

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:

- **Modificación de Indicaciones.**
- **Modificación de Posología.**
- **Modificación de Contraindicaciones Precauciones o Advertencias.**
- **Efectos Adversos.**
- **Inserto versión GDS30/IPI08 de fecha 02 de Enero de 2013.**
- **Información para prescribir versión GDS30/IPI08 de fecha 02 de Enero de 2013.**

Nuevas Indicaciones: Flixotide exhibe un marcado efecto antiinflamatorio en los pulmones. Reduce los síntomas y exacerbaciones del asma en los pacientes tratados previamente con algún broncodilatador solo o con otra terapia profiláctica.

Los pacientes con asma severa requieren una evaluación médica regular, ya que este padecimiento puede provocar la muerte. Estos pacientes presentan síntomas constantes y exacerbaciones frecuentes, así como una capacidad física limitada y valores de FEM por debajo del 60% del valor esperado en la línea basal, con una variabilidad mayor de 30%; de ordinario, estos pacientes no se recuperan en su totalidad después de usar un broncodilatador. Estos pacientes requerirán una terapia con altas dosis de corticoesteroides inhalados u orales. Si se presenta un súbito agravamiento de los síntomas, puede requerirse un aumento en la dosificación de corticoesteroides, los cuales deberán administrarse bajo supervisión médica urgente.

- **Adultos:**

Tratamiento profiláctico en:

- **Asma leve (valores de FEM por encima del 80% del valor esperado en la línea basal, con una variabilidad menor de 20%):** Pacientes que en más de una ocasión requieren medicación sintomática intermitente, con un broncodilatador, para el tratamiento de su asma.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

- Asma moderada (valores de FEM del 60-80% del valor esperado en la línea basal, con una variabilidad de 20-30%): Pacientes que con regularidad requieren medicación antiastmática, así como pacientes con asma inestable o empeorando que se encuentran bajo tratamiento con alguna medicación profiláctica disponible en la actualidad, o sólo con un broncodilatador.
- Asma severa (valores de FEM por debajo del 60% del valor esperado en la línea basal, con una variabilidad mayor de 30%): Pacientes con asma severa crónica. Al introducir la terapia con alguna formulación de Flixotide para inhalación, muchos pacientes que dependen de corticoesteroides sistémicos para controlar sus síntomas adecuadamente, podrían eliminar o reducir significativamente su requerimiento de corticoesteroides orales.

- **Niños**

Cualquier niño que requiera medicación para la prevención del asma, con inclusión de aquellos pacientes que no están siendo controlados con alguna medicación profiláctica disponible en la actualidad.

Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC)

Flixotide está indicado para el manejo de EPOC cuando sea usado en combinación con broncodilatadores de larga duración (p.ej. beta agonistas de larga duración (LABAs – por sus siglas en Inglés)).

Nota: Cabe aclarar que dicha indicación debe ser tratada únicamente con la presentación y dispositivo de 250µg.

Nueva Posología:

Asma

El efecto terapéutico se hace presente una vez que transcurren de cuatro a siete días, aunque en los pacientes que no habían recibido previamente esteroides inhalados, se pueden observar algunos beneficios inmediatamente después de transcurrir las primeras 24 horas.

Si el paciente considera que el alivio proporcionado por el tratamiento con broncodilatador de acción corta se vuelve menos eficaz, o que necesita más inhalaciones de lo normal, debe buscar atención médica.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

- Adultos y niños mayores de 16 años de edad

100 a 1000 microgramos dos veces al día.

Los pacientes deben recibir una dosis inicial de *FLIXOTIDE* para inhalación que sea adecuada según la intensidad de su enfermedad:

Asma leve:	- 100 a 250 microgramos dos veces al día.
Asma moderada:	- 250 a 500 microgramos dos veces al día.
Asma severa:	- 500 a 1000 microgramos dos veces al día.

Posteriormente, la dosis puede ajustarse hasta que se logre un control, o reducirse a la dosis mínima eficaz, de acuerdo con la respuesta de cada individuo.

En forma alternativa, la dosis inicial de propionato de fluticasona puede calibrarse a la mitad de la dosis total diaria de dipropionato de beclometasona, o su equivalente, administrada a través de un inhalador de dosis medidas.

- Niños de 4 años de edad y mayores

50 a 200 microgramos dos veces al día.

El asma de muchos niños puede controlarse óptimamente empleando un régimen de dosificación de 50 a 100 microgramos administrados dos veces al día. En aquellos pacientes cuyo asma no esté siendo controlada lo suficiente, se puede obtener un beneficio adicional al aumentar la dosis hasta 200 microgramos administrados dos veces al día.

Los niños deben recibir una dosis inicial de *FLIXOTIDE* para inhalación que sea adecuada según la intensidad de su enfermedad.

Posteriormente, la dosis puede ajustarse hasta que se logre un control, o reducirse a la dosis mínima eficaz, de acuerdo con la respuesta de cada individuo.

- Niños de 1 a 4 años de edad

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

No se recomienda utilizar este dispositivo en niños de 1 a 4 años de edad; favor de consultar la documentación de las formulaciones de Inhalador y en *EVOHALER^{MR}* para obtener información sobre las recomendaciones de dosificación en este grupo de edad.

Nota: La dosis recomendada para asma permanece sin cambio.

Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC)

- **Adultos:**

500 microgramos dos veces al día usado como terapia adjunta a broncodilatadores de larga duración (p.ej. LABAs).

La medicación debe ser usada diariamente durante tres a seis meses para un beneficio óptimo. Si el paciente no presenta alguna mejoría después de tres a seis meses de terapia, debe someterse a evaluación médica.

Solamente los dispositivos con 250 ó 500 microgramos son los adecuados para la administración de esta dosis.

- **Grupos de pacientes especiales**

No es necesario realizar ajustes en la dosis de los pacientes de edad avanzada o de aquellos con insuficiencia hepática o renal.

Nuevas Contraindicaciones Precauciones o Advertencias: El uso más frecuente de β_2 agonistas inhalados de acción corta, para controlar los síntomas asmáticos, indica un deterioro en el control del asma. Bajo estas condiciones, debe reevaluarse el plan terapéutico del paciente.

El deterioro súbito y progresivo en el control del asma es potencialmente mortal, por lo que debe considerarse una titulación ascendente de la dosis de corticoesteroides. En aquellos pacientes considerados en riesgo, debe instituirse una vigilancia diaria del flujo espiratorio máximo.

Hay un aumento de casos reportados de neumonía en los estudios en pacientes con EPOC recibiendo Flixotide 500 microgramos. Los médicos deben mantener la vigilancia del posible desarrollo de neumonía en pacientes con EPOC, ya que las características clínicas de la neumonía y la exacerbación frecuentemente se superponen.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Los efectos sistémicos pueden presentarse con cualquier corticoesteroide inhalado, particularmente a dosis altas prescritas por periodos prolongados; hay una probabilidad mucho menor de que ocurran estos efectos al administrar corticoesteroides orales. Los posibles efectos sistémicos incluyen síndrome de Cushing, características Cushingoides, deterioro suprarrenal, crecimiento retardado en niños y adolescentes, disminución en la densidad mineral ósea, cataratas y glaucoma. Por tanto, es importante titular la dosis de corticoesteroides inhalados a la dosis más baja con la cual se mantenga un control eficaz.

Se recomienda vigilar periódicamente la estatura de los niños que se encuentran bajo tratamiento prolongado con corticoesteroides inhalados.

Debido a un posible deterioro en la respuesta suprarrenal, los pacientes transferidos de una terapia con esteroides orales, a una terapia con alguna formulación Flixotide para inhalación, deben recibir un cuidado especial. Además, debe vigilarse periódicamente su función corticosuprarrenal.

Después de introducir la terapia con Flixotide para inhalación, se debe suspender la terapia sistémica en forma gradual y exhortar a los pacientes a que porten una tarjeta de alerta que indique la posible necesidad de terapia adicional con esteroides en situaciones de estrés. Siempre debe considerarse la posibilidad de que se presente insuficiencia suprarrenal en situaciones de emergencia (incluyendo cirugía), y también en situaciones electivas que pueden producir estrés, especialmente en pacientes tomando dosis altas durante tiempos prolongados. Debe considerarse un tratamiento adicional con corticoesteroides apropiado de acuerdo al estado clínico.

En forma similar, al hacer la transferencia del tratamiento con esteroides sistémicos a la terapia con la formulación para inhalación, se podrían enmascarar algunas alergias, como eczema y rinitis alérgica previamente controladas con el fármaco sistémico.

El tratamiento con Flixotide no debe suspenderse de manera abrupta. En muy raras ocasiones han surgido comunicaciones de aumentos en los niveles de glucosa sanguínea. Esto debe tomarse en cuenta cuando se prescriba la formulación a pacientes con un historial de diabetes mellitus.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Al igual que con todos los corticoesteroides inhalados, es necesario tener un cuidado especial en los pacientes que padecen tuberculosis pulmonar activa o latente.

Durante su uso posterior a la comercialización, han surgido comunicaciones de interacciones medicamentosas clínicamente significativas en pacientes que reciben concomitantemente propionato de fluticasona y ritonavir, dando como resultado efectos sistémicos relacionados con la administración de corticoesteroides, con inclusión de síndrome de Cushing y deterioro suprarrenal. Por tanto, debe evitarse el uso concomitante de propionato de fluticasona y ritonavir, a menos que el beneficio potencial para el paciente exceda el riesgo de experimentar efectos sistémicos relacionados con la administración de corticoesteroides.

Como ocurre con otras terapias por inhalación, después de la dosificación puede presentarse broncoespasmo paradójico con aumento inmediato de sibilancias. Esto deberá tratarse inmediatamente con broncodilatadores inhalados de acción rápida. Debe discontinuarse inmediatamente Flixotide Inhaler, previa evaluación del paciente, e instituir tratamiento alternativo si se considera necesario.

Se debe analizar la técnica del paciente para utilizar el inhalador con el fin de asegurar una sincronización entre la atomización del inhalador y la aspiración del paciente. De esta forma se asegura una óptima entrega del fármaco a los pulmones.

Embarazo y Lactancia

No hay estudios clínicos adecuados y bien controlados de propionato de fluticasona en mujeres embarazadas. Se desconoce el efecto de propionato de fluticasona en el embarazo humano.

Los estudios de reproducción realizados en animales sólo han mostrado aquellos efectos característicos de los glucocorticoesteroides a exposiciones sistémicas, muy por encima de aquellos observados a la dosis terapéutica para inhalación recomendada. Las pruebas de genotoxicidad no han demostrado potencial mutagénico alguno.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Sin embargo, al igual que con otros medicamentos, la administración de propionato de fluticasona durante el embarazo sólo debe considerarse si el beneficio esperado para la madre excede cualquier posible riesgo para el feto.

No se ha investigado la excreción de propionato de fluticasona en la leche materna humana. Cuando se obtuvieron niveles plasmáticos mensurables en ratas lactantes de laboratorio, después de una administración subcutánea, hubo indicios de la existencia de propionato de fluticasona en la leche materna. Sin embargo, es probable que los niveles de propionato de fluticasona en el plasma, después de su administración por inhalación a las dosis recomendadas, sean bajos.

Nuevos Efectos Adversos:

- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Común: Ronquera:

En algunos pacientes, la formulación Flixotide para inhalación puede ocasionar ronquera. Podría ser útil enjuagarse la boca con agua inmediatamente después de cada inhalación.

Muy raro: Broncoespasmo paradójico.

- Trastornos de la piel y tejido subcutáneo

Común: Contusiones

3.3.4. NPLATE® 250 µg NPLATE® 500 µg

Expediente : 20027769/20036108

Radicado : 2013065208

Fecha : 2013/06/17

Interesado : Industria Farmacéutica Unión de Vértice de Tecnofarma S.A.

Composición:

Cada vial contiene 375 µg de romiplostim a partir del cual se libera de 250 µg.

Cada vial contiene 625 µg de romiplostim a partir del cual se libera 500 µg.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Nplate está indicado para pacientes adultos esplenectomizados con púrpura trombocitopénica inmune (idiopática) (PTI) crónica que son refractarios a otros tratamientos (por ejemplo, corticosteroides, inmunoglobulinas).

Se puede considerar la utilización de Nplate como segunda línea de tratamiento en pacientes adultos no esplenectomizados en los que la cirugía está contraindicada.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes o a las proteínas derivadas de *E. Coli*.

Advertencias y Precauciones especiales de empleo: Se han observado las siguientes advertencias y precauciones especiales o bien son potenciales efectos de clase, basados en el mecanismo de acción farmacológica de los estimuladores del receptor de la trombopoyetina (TPO):

- Reparación de trombocitopenia y hemorragia tras la finalización del tratamiento.
- Aumento de la reticulina en la médula ósea.
- Complicaciones trombóticas / tromboembólicas.
- Progresión de neoplasias hematopoyéticas existentes o síndrome mielodisplásicos (SMD).
- Pérdida de respuesta a romiplostim.
- Efectos de romiplostim sobre los glóbulos rojos y blancos.

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

- Modificación de indicaciones.
- Inserto versión 4.

Nuevas Indicaciones: Nplate está indicado para el tratamiento de trombocitopenia en pacientes adultos con púrpura trombocitopénica inmune (idiopática) (PTI) crónica:

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Que no fueron sometidos a una esplenectomía o tuvieron una respuesta inadecuada o son intolerantes a los corticoides y las inmunoglobulinas.

Que fueron sometidos a una esplenectomía y tuvieron una respuesta inadecuada a la esplenectomía.

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:

- **Modificación de indicaciones.**
- **Inserto versión 4.**

Nuevas Indicaciones: Nplate[®] está indicado para el tratamiento de trombocitopenia en pacientes adultos con púrpura trombocitopénica inmune (idiopática) (PTI) crónica:

Que no fueron sometidos a una esplenectomía o tuvieron una respuesta inadecuada o son intolerantes a los corticoides y las inmunoglobulinas.

Que fueron sometidos a una esplenectomía y tuvieron una respuesta inadecuada a la esplenectomía.

3.3.5. RESPIVENT STM 25/50 µg.

Expediente : 20063195
Radicado : 2013065389
Fecha : 2013/06/17
Interesado : Pfizer S.A.S.,

Composición: Cada dosis contiene fluticasona propionato 50 µg y salmeterol base (como hidroxinaftoato) 25 µg.

Forma farmacéutica: Aerosol para inhalación oral

Indicaciones: Está indicado en el tratamiento regulatorio de las enfermedades obstructivas reversibles de las vías respiratorias (incluyendo asma del adulto y niños mayores de 4 años, cuando el uso de una asociación de un broncodilatador y un corticosteroide sea apropiado).

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Enfermedad obstructiva reversible de las vías aéreas (EORVA): Indicado en el tratamiento regular de la enfermedad obstructiva reversible de las vías aéreas (EORVA), incluyendo el asma en niños y adultos, donde sea apropiado el uso de una combinación (broncodilatador y corticoesteroide inhalado). Esto puede comprender: Pacientes bajo tratamiento eficaz de mantenimiento con dosis de agonistas beta de acción prolongada y corticoesteroides inhalados, pacientes que se encuentren sintomáticos bajo el tratamiento actual con un corticoesteroide inhalado. Pacientes bajo tratamiento con un broncodilatador regular que requieran corticoesteroides inhalados.

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC): Indicado en el tratamiento regular de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), tal como bronquitis crónica y enfisema.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la Fluticasona Propionato, Salmeterol hidroxinaftoato o a cualquiera de los excipientes.

El grupo 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 conceptuar sobre la:

- Información par prescribir versión 1.0. e inserto versión 1.0 ,
- Redacción de indicaciones, contraindicaciones, precauciones y advertencias.

Indicaciones: Está indicado en el tratamiento regulatorio de las enfermedades obstructivas reversibles de las vías respiratorias (incluyendo asma del adulto y niños mayores de 4 años, cuando el uso de una asociación de un broncodilatador y un corticosteroide sea apropiado).

Enfermedad obstructiva reversible de las vías aéreas (EORVA): Indicado en el tratamiento regular de la enfermedad obstructiva reversible de las vías aéreas (EORVA), incluyendo el asma en niños y adultos, donde sea apropiado el uso de una combinación (broncodilatador y corticoesteroide inhalado). Esto puede comprender: Pacientes bajo tratamiento eficaz de mantenimiento con dosis de agonistas beta de acción prolongada y corticoesteroides inhalados, pacientes que se encuentren sintomáticos bajo el tratamiento actual con un corticoesteroide inhalado. Pacientes bajo tratamiento con un broncodilatador regular que requieran corticoesteroides inhalados.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC): Indicado en el tratamiento regular de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), tal como bronquitis crónica y enfisema.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la Fluticasona Propionato, Salmeterol hidroxinaftoato o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y Advertencias: El tratamiento de la EORVA normalmente debería seguir un programa escalonado y la respuesta de los pacientes debería ser monitoreada clínicamente y por medio de pruebas de la función pulmonar.

Este medicamento no es para el alivio de los síntomas agudos, para el cual se requiere un broncodilatador de acción rápida y de corta duración (por ejemplo, salbutamol). Se les debe recomendar a los pacientes que siempre tengan a la mano su medicación de rescate. El uso creciente de broncodilatadores de corta acción para aliviar los síntomas indica deterioro del control y los pacientes deben ser examinados por un médico. El deterioro repentino y progresivo del control del asma representa un riesgo potencial para la vida y el paciente debe ser examinado por un médico. Se debería considerar el incremento de la terapia con corticosteroides. Además, donde la dosis actual de Fluticasona – Salmeterol no haya proporcionado un control adecuado de la EORVA, el paciente debe ser examinado por un médico.

Para los pacientes con asma o EPOC se deberían considerar el tratamiento con corticosteroides adicionales y la administración de antibióticos si una exacerbación está asociada con infección. El tratamiento con Fluticasona – Salmeterol no debe ser interrumpido bruscamente en los pacientes con asma, debido al riesgo de exacerbación; el tratamiento debe ser disminuido en forma gradual bajo la supervisión de un médico. Para los pacientes con EPOC, la interrupción del tratamiento puede estar asociada con descompensación sintomática y debe ser supervisada por un médico.

Los médicos deberán instituir una vigilancia continua para evitar el posible desarrollo de neumonía en pacientes que padezcan EPOC, ya que las características clínicas de la neumonía suelen coincidir con la exacerbación de la enfermedad. Igual que con toda la medicación inhalada que contiene corticosteroides, Fluticasona – Salmeterol debe administrarse con precaución a los pacientes con tuberculosis pulmonar activa o quiescente. Fluticasona – Salmeterol debe administrarse con precaución a los pacientes con tirotoxicosis.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

En algunas ocasiones se pueden observar efectos cardiovasculares, como incrementos en la tensión arterial sistólica y frecuencia cardiaca, con todos los fármacos simpaticomiméticos, especialmente cuando se administran a dosis superiores a las terapéuticas. Por esta razón, Fluticasona – Salmeterol debe administrarse con precaución a los pacientes con enfermedades cardiovasculares preexistentes. Existe la posibilidad de que se produzca un decremento transitorio en las concentraciones séricas de potasio con todos los fármacos simpaticomiméticos que se administran a dosis terapéuticas más altas. Por lo tanto, Fluticasona – Salmeterol debe administrarse con precaución a los pacientes que exhiben una predisposición a presentar bajas concentraciones séricas de potasio.

Con cualquier corticosteroide inhalado, especialmente en dosis altas prescritas durante periodos prolongados, pueden presentarse efectos sistémicos; con Fluticasona – Salmeterol es mucho menos probable que se presenten estos efectos en comparación con los corticosteroides orales. Entre los posibles efectos sistémicos figuran el síndrome de Cushing, rasgos cushingoides, supresión adrenal, retardo del crecimiento en niños y adolescentes, decremento de la densidad mineral ósea, cataratas y glaucoma. Por lo tanto, para los pacientes con EORVA es importante que la dosis del corticosteroide inhalado sea ajustada a la dosis más baja con la que se mantenga un control eficaz. La posibilidad del deterioro de la respuesta adrenal siempre debe tenerse presente en las situaciones de urgencia y electivas con probabilidad de producir estrés, y se debe considerar el tratamiento apropiado con corticosteroides.

Se recomienda monitorear regularmente la estatura de los niños que reciban tratamiento prolongado con un corticosteroide inhalado. Algunos individuos pueden exhibir susceptibilidad a los efectos del corticosteroide inhalado que la mayoría de los pacientes. Debido a la posibilidad de deterioro de la respuesta adrenal, los pacientes que sean cambiados del tratamiento con esteroides orales al tratamiento con propionato de fluticasona inhalado deberían ser tratados con especial cuidado, y su función corticosuprarrenal debería ser monitoreada regularmente. Después de la instauración del propionato de fluticasona inhalado, la discontinuación del tratamiento sistémico debe ser gradual y se les debe recomendar a los pacientes que lleven consigo una tarjeta de advertencia sobre esteroides que indique la posible necesidad de tratamiento adicional en periodos de estrés.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

En muy raras ocasiones, ha habido reportes de incrementos de las concentraciones sanguíneas de glucosa y esto debería ser considerado cuando se prescriba Fluticasona – Salmeterol a pacientes con historia de diabetes mellitus. Durante el uso postcomercialización, han habido reportes de interacciones fármaco-fármaco clínicamente significativas en pacientes que recibían propionato de fluticasona y ritonavir, produciendo efectos sistémicos del corticosteroide tales como el síndrome de Cushing y supresión adrenal. Por lo tanto, se debe evitar el uso concomitante de propionato de fluticasona y ritonavir, a menos que el beneficio potencial para el paciente sea más importante que el riesgo de los efectos secundarios sistémicos del corticosteroide, allegados 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 recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Información para prescribir versión 1.0. e inserto versión 1.0
- Redacción de indicaciones, contraindicaciones, precauciones y advertencias.

Indicaciones: Está indicado en el tratamiento regulatorio de las enfermedades obstructivas reversibles de las vías respiratorias (incluyendo asma del adulto y niños mayores de 4 años, cuando el uso de una asociación de un broncodilatador y un corticosteroide sea apropiado).

Enfermedad obstructiva reversible de las vías aéreas (EORVA): Indicado en el tratamiento regular de la enfermedad obstructiva reversible de las vías aéreas (EORVA), incluyendo el asma en niños y adultos, donde sea apropiado el uso de una combinación (broncodilatador y corticoesteroide inhalado). Esto puede comprender: Pacientes bajo tratamiento eficaz de mantenimiento con dosis de agonistas beta de acción prolongada y corticoesteroides inhalados, pacientes que se encuentren sintomáticos bajo el tratamiento actual con un corticoesteroide inhalado. Pacientes bajo tratamiento con un broncodilatador regular que requieran corticoesteroides inhalados.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC): Indicado en el tratamiento regular de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), tal como bronquitis crónica y enfisema.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la Fluticasona Propionato, Salmeterol hidroxinaftoato o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y Advertencias: El tratamiento de la EORVA normalmente debería seguir un programa escalonado y la respuesta de los pacientes debería ser monitoreada clínicamente y por medio de pruebas de la función pulmonar.

Este medicamento no es para el alivio de los síntomas agudos, para el cual se requiere un broncodilatador de acción rápida y de corta duración (por ejemplo, salbutamol). Se les debe recomendar a los pacientes que siempre tengan a la mano su medicación de rescate. El uso creciente de broncodilatadores de corta acción para aliviar los síntomas indica deterioro del control y los pacientes deben ser examinados por un médico. El deterioro repentino y progresivo del control del asma representa un riesgo potencial para la vida y el paciente debe ser examinado por un médico. Se debería considerar el incremento de la terapia con corticosteroides. Además, donde la dosis actual de Fluticasona – Salmeterol no haya proporcionado un control adecuado de la EORVA, el paciente debe ser examinado por un médico.

Para los pacientes con asma o EPOC se deberían considerar el tratamiento con corticosteroides adicionales y la administración de antibióticos si una exacerbación está asociada con infección. El tratamiento con Fluticasona – Salmeterol no debe ser interrumpido bruscamente en los pacientes con asma, debido al riesgo de exacerbación; el tratamiento debe ser disminuido en forma gradual bajo la supervisión de un médico. Para los pacientes con EPOC, la interrupción del tratamiento puede estar asociada con descompensación sintomática y debe ser supervisada por un médico.

Los médicos deberán instituir una vigilancia continua para evitar el posible desarrollo de neumonía en pacientes que padezcan EPOC, ya que las características clínicas de la neumonía suelen coincidir con la exacerbación de la enfermedad. Igual que con toda la medicación inhalada que contiene corticosteroides, Fluticasona – Salmeterol debe

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

administrarse con precaución a los pacientes con tuberculosis pulmonar activa o quiescente. Fluticasona – Salmeterol debe administrarse con precaución a los pacientes con tirotoxicosis.

En algunas ocasiones se pueden observar efectos cardiovasculares, como incrementos en la tensión arterial sistólica y frecuencia cardiaca, con todos los fármacos simpaticomiméticos, especialmente cuando se administran a dosis superiores a las terapéuticas. Por esta razón, Fluticasona – Salmeterol debe administrarse con precaución a los pacientes con enfermedades cardiovasculares preexistentes. Existe la posibilidad de que se produzca un decremento transitorio en las concentraciones séricas de potasio con todos los fármacos simpaticomiméticos que se administran a dosis terapéuticas más altas. Por lo tanto, Fluticasona – Salmeterol debe administrarse con precaución a los pacientes que exhiben una predisposición a presentar bajas concentraciones séricas de potasio.

Con cualquier corticosteroide inhalado, especialmente en dosis altas prescritas durante periodos prolongados, pueden presentarse efectos sistémicos; con Fluticasona – Salmeterol es mucho menos probable que se presenten estos efectos en comparación con los corticosteroides orales. Entre los posibles efectos sistémicos figuran: el síndrome de Cushing, rasgos cushingoides, supresión adrenal, retardo del crecimiento en niños y adolescentes, decremento de la densidad mineral ósea, cataratas y glaucoma. Por lo tanto, para los pacientes con EORVA es importante que la dosis del corticosteroide inhalado sea ajustada a la dosis más baja con la que se mantenga un control eficaz. La posibilidad del deterioro de la respuesta adrenal siempre debe tenerse presente en las situaciones de urgencia y electivas con probabilidad de producir estrés, y se debe considerar el tratamiento apropiado con corticosteroides.

Se recomienda monitorear regularmente la estatura de los niños que reciban tratamiento prolongado con un corticosteroide inhalado. Algunos individuos pueden exhibir susceptibilidad a los efectos del corticosteroide inhalado que la mayoría de los pacientes. Debido a la posibilidad de deterioro de la respuesta adrenal, los pacientes que sean cambiados del tratamiento con esteroides orales al tratamiento con propionato de fluticasona inhalado deberían ser tratados con especial cuidado, y su función corticosuprarrenal debería ser monitoreada

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

regularmente. Después de la instauración del propionato de fluticasona inhalado, la discontinuación del tratamiento sistémico debe ser gradual y se les debe recomendar a los pacientes que lleven consigo una tarjeta de advertencia sobre esteroides que indique la posible necesidad de tratamiento adicional en periodos de estrés.

En muy raras ocasiones, ha habido reportes de incrementos de las concentraciones sanguíneas de glucosa y esto debería ser considerado cuando se prescriba Fluticasona – Salmeterol a pacientes con historia de diabetes mellitus. Durante el uso postcomercialización, han habido reportes de interacciones fármaco-fármaco clínicamente significativas en pacientes que recibían propionato de fluticasona y ritonavir, produciendo efectos sistémicos del corticosteroide tales como el síndrome de Cushing y supresión adrenal. Por lo tanto, se debe evitar el uso concomitante de propionato de fluticasona y ritonavir, a menos que el beneficio potencial para el paciente sea más importante que el riesgo de los efectos secundarios sistémicos del corticosteroide.

3.3.6. BUSCAPINA COMPOSITUM AMPOLLAS

Expediente : 36344
Radicado : 2013066773
Fecha : 2013/06/20
Interesado : Boehringer Ingelheim S.A.

Composición: Cada ampolla de 5 mL contiene n-butil bromuro de hioscina 0.02 g, dipirona sódica 2,5 g.

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Analgésico antiespasmódico. Medicamento de segunda línea en casos de dolor o fiebre moderados o severos que no han cedido a otras alternativas farmacológicas (analgésicos no narcóticos) y no farmacológicas.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes, hipertrofia prostática, glaucoma. Íleo paralítico o estenosis pilórica adminístrese con precaución en pacientes con taquicardia.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

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.

- Modificación de Indicaciones.
- Modificación en Contraindicaciones, Precauciones o Advertencias.
- Información para prescribir versión 0058-03 del 17 de enero de 2013.

Nuevas Indicaciones: Tratamiento del dolor tipo cólico o espasmo paroxístico del tracto gastrointestinal, biliar o genitourinario así como los espasmos dolorosos del sistema genital femenino, dismenorrea.

Nuevas Contraindicaciones: Buscapina® Compositum ampollas está contraindicado en:

- Pacientes que han mostrado hipersensibilidad previa a pirazolona o a las pirazolidinas (por ejemplo, metamizol, isopropilaminofenazona, propifenazona, fenazona o fenilbutazona), o butilbromuro de hioscina, o cualquier otro componente del producto. Esto incluye a los pacientes que desarrollaron agranulocitosis, por ejemplo, tras el uso de una de estas sustancias.
- Pacientes con antecedentes de síndrome de asma inducida por analgésicos o intolerancia analgésica conocida del tipo urticaria-angioedema, es decir, pacientes que desarrollan broncoespasmo u otras reacciones anafilácticas en respuesta a los salicilatos, paracetamol u otros analgésicos no narcóticos como diclofenaco, indometacina, ibuprofeno o naproxeno.
- Deterioro de la función de la médula ósea (por ejemplo, después del tratamiento con agentes citostáticos) o enfermedades del sistema hematopoyético.
- Deficiencia genética de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa (riesgo de hemólisis).
- Porfiria hepática aguda intermitente (riesgo de desencadenar un ataque de porfiria).
- Glaucoma.
- Hiperplasia protática benigna con retención urinaria.
- Estenosis mecánica en el tracto gastrointestinal.
- Taquicardia.
- Megacolon.
- Miastenia gravis.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

- Tercer trimestre del embarazo (ver sección fertilidad, embarazo y lactancia)
- Niños menores de 12 meses de edad.
- Pacientes con hipotensión arterial preexistente o con inestabilidad circulatoria.
- En pacientes tratados con fármacos anticoagulantes la inyección intramuscular, puede generar un hematoma intramuscular. En estos pacientes, la vía intravenosa puede ser utilizada.
- Inyección subcutánea.
- Inyección intraarterial.

Nuevas Precauciones y Advertencias especiales:

En caso de dolor abdominal severo inexplicable que persiste o empeora, o si ocurre junto con síntomas como fiebre, náuseas, vómitos, cambios en las deposiciones, dolor abdominal, disminución de la presión arterial, desmayos o sangre en las heces, son necesarias medidas de diagnóstico para investigar la etiología de los síntomas.

Buscapina® Compositum ampollas contiene Dipirone un derivado de la pirazolona que puede causar el raro, pero potencialmente mortal riesgo de choque y agranulocitosis. Los pacientes que muestran reacción anafiláctica a Buscapina® Compositum ampollas también están en alto riesgo de reaccionar de manera similar a otros analgésicos no narcóticos. Los pacientes que muestran reacción inmunológica anafiláctica o de otro tipo a Buscapina® Compositum ampollas (por ejemplo, agranulocitosis) también están en alto riesgo de responder de manera similar a otros derivados de las pirazolonas y pirazolidinas. En el caso de signos clínicos de agranulocitosis o trombocitopenia, debe suspenderse inmediatamente el tratamiento con Buscapina® Compositum ampollas y debe ser controlado el recuento de sangre (incluyendo la fórmula leucocitaria). La interrupción del tratamiento no debe retrasarse hasta que los resultados de las pruebas de laboratorio están disponibles.

Al elegir la vía de administración, se debe tener en cuenta que la administración parenteral de Buscapina® Compositum ampollas presenta un mayor riesgo de reacciones anafilácticas o anafilactoides.

El riesgo de reacciones anafilácticas potencialmente graves para Buscapina® Compositum ampollas es notablemente mayor en los pacientes con:

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

- Síndrome de asma inducido por analgésicos o intolerancia analgésica del tipo urticaria-angioedema.
- Asma bronquial, en particular, con la presencia de rinosinusitis y pólipos nasales.
- Urticaria crónica.
- Intolerancia a los colorantes (por ejemplo, tartrazina) y / o conservantes (por ejemplo, benzoatos).
- Intolerancia al alcohol. Estos pacientes reaccionan incluso a pequeñas cantidades de bebidas alcohólicas con síntomas tales como estornudos, ojos llorosos y enrojecimiento facial severo. La intolerancia al alcohol de este tipo puede ser un indicio de síndrome de asma inducido por analgésicos no diagnosticado aún.

Buscapina® Compositum ampollas puede causar reacciones de hipotensión. Estas reacciones pueden ser dependientes de la dosis y son más probables con la vía parenteral, en lugar de la administración enteral.

El riesgo de estas reacciones también es mayor en el caso de: Inyección intravenosa demasiado rápida, pacientes con, por ejemplo, hipotensión arterial previa, depleción de volumen o deshidratación, circulación inestable o insuficiencia circulatoria incipiente (por ejemplo, en pacientes con infarto de miocardio o politraumatismo), pacientes con fiebre alta.

Como resultado, un cuidadoso diagnóstico y una estrecha supervisión son esenciales para estos pacientes. Las medidas preventivas (por ejemplo, la estabilización de la circulación) pueden ser necesarios, a fin de reducir el riesgo de reacciones de hipotensión.

Buscapina® Compositum ampollas requiere un estrecho seguimiento de los parámetros hemodinámicos cuando se utiliza en pacientes en los que una caída en la presión arterial se debe evitar a toda costa, como en el caso de enfermedad coronaria grave o estenosis relevantes de los vasos que irrigan el cerebro.

Buscapina® Compositum ampollas sólo debe utilizarse después de considerar la relación beneficio-riesgo y se deberán tomar las precauciones adecuadas para los pacientes ancianos o pacientes con función renal o hepática comprometidas.

Antes de la administración de Buscapina® Compositum ampollas el paciente debe ser interrogado adecuadamente. En pacientes con alto riesgo de

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

reacciones anafilácticas, Buscapina® Compositum ampollas sólo debe utilizarse después de considerar los riesgos potenciales en relación con el beneficio esperado.

Si Buscapina® Compositum ampollas se administra en estos casos, el paciente debe ser supervisado muy de cerca y debe estar garantizada la atención de una probable emergencia.

Se ha descrito sangrado gastrointestinal en pacientes tratados con Dipirona. Muchos pacientes habían recibido tratamiento concomitante con otros medicamentos asociados con sangrado gastrointestinal (por ejemplo, AINE) o recibieron una sobredosis de Dipirona.

La elevación de la presión intraocular puede producirse por la administración de agentes anticolinérgicos como butilbromuro de hioscina en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho no diagnosticado y por lo tanto no tratado. Por lo tanto, los pacientes deben buscar evaluación oftalmológica urgente, en caso de desarrollar una sensación dolorosa, enrojecimiento ocular con pérdida de visión después de la inyección de Buscapina® Compositum ampollas.

Cuando se administra por vía parenteral, se debe prestar atención a la técnica de inyección adecuada. El uso intraarterial inadvertido puede causar necrosis que puede conducir a la amputación en el área vascular distal.

1 ml ampolla contiene 32,73 mg de sodio. Cada ampolla de 5 ml contiene 163,6 mg de sodio. Este medicamento contiene 490,8 mg por dosis máxima diaria recomendada para adultos. Esto deberá tenerse en cuenta en pacientes que requieren dietas bajas en sodio.

Este medicamento puede producir agranulocitosis a veces fatal. Uso bajo estricta fórmula médica. Su uso en pediatría estará bajo la responsabilidad del especialista. Este medicamento está restringido para ser usado solo en instituciones prestadoras de servicio de salud, tales como EPS, IPS y ARS para dolores posquirúrgicos, cáncer quemaduras, dolor musculoesquelético agudo, cólicos viscerales. Cuando su uso parenteral se prolongue por más de 7 días, debe realizarse un control con hemograma. Prescripción exclusiva por el especialista.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la modificación de indicaciones, quedando así;

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la modificación de indicaciones, quedando así;

Nuevas Indicaciones: Tratamiento del dolor tipo cólico o espasmo paroxístico del tracto gastrointestinal, biliar o genitourinario así como los espasmos dolorosos del sistema genital femenino, dismenorrea.

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar la modificación de Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias, así:

Nuevas Contraindicaciones: Buscapina® Compositum ampollas está contraindicado en:

- Pacientes que han mostrado hipersensibilidad previa a pirazolona o a las pirazolidinas (por ejemplo, metamizol, isopropilaminofenazona, propifenazona, fenazona o fenilbutazona), o butilbromuro de hioscina, o cualquier otro componente del producto. Esto incluye a los pacientes que desarrollaron agranulocitosis, por ejemplo, tras el uso de una de estas sustancias.
- Pacientes con antecedentes de síndrome de asma inducida por analgésicos o intolerancia analgésica conocida del tipo urticaria-angioedema, es decir, pacientes que desarrollan broncoespasmo u otras reacciones anafilácticas en respuesta a los salicilatos, paracetamol u otros analgésicos no narcóticos como diclofenaco, indometacina, ibuprofeno o naproxeno.
- Deterioro de la función de la médula ósea (por ejemplo, después del tratamiento con agentes citostáticos) o enfermedades del sistema hematopoyético.
- Deficiencia genética de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa (riesgo de hemólisis).
- Porfiria hepática aguda intermitente (riesgo de desencadenar un ataque de porfiria).
- Glaucoma.
- Hiperplasia protática benigna con retención urinaria.
- Estenosis mecánica en el tracto gastrointestinal.
- Taquicardia.
- Megacolon.
- Miastenia gravis.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

- Tercer trimestre del embarazo (ver sección fertilidad, embarazo y lactancia)
- Niños menores de 12 meses de edad.
- Pacientes con hipotensión arterial preexistente o con inestabilidad circulatoria.
- En pacientes tratados con fármacos anticoagulantes la inyección intramuscular, puede generar un hematoma intramuscular. En estos pacientes, la vía intravenosa puede ser utilizada.
- Inyección subcutánea.
- Inyección intraarterial.

Nuevas Precauciones y Advertencias especiales:

En caso de dolor abdominal severo inexplicable que persiste o empeora, o si ocurre junto con síntomas como fiebre, náuseas, vómitos, cambios en las deposiciones, dolor abdominal, disminución de la presión arterial, desmayos o sangre en las heces, son necesarias medidas de diagnóstico para investigar la etiología de los síntomas.

Buscapina® Compositum ampollas contiene Dipirone un derivado de la pirazolona que puede causar el raro, pero potencialmente mortal riesgo de choque y agranulocitosis. Los pacientes que muestran reacción anafiláctica a **Buscapina® Compositum ampollas** también están en alto riesgo de reaccionar de manera similar a otros analgésicos no narcóticos. Los pacientes que muestran reacción inmunológica anafiláctica o de otro tipo a **Buscapina® Compositum ampollas** (por ejemplo, agranulocitosis) también están en alto riesgo de responder de manera similar a otros derivados de las pirazolonas y pirazolidinas. En el caso de signos clínicos de agranulocitosis o trombocitopenia, debe suspenderse inmediatamente el tratamiento con **Buscapina® Compositum ampollas** y debe ser controlado el recuento de sangre (incluyendo la fórmula leucocitaria). La interrupción del tratamiento no debe retrasarse hasta que los resultados de las pruebas de laboratorio están disponibles.

Al elegir la vía de administración, se debe tener en cuenta que la administración parenteral de **Buscapina® Compositum ampollas** presenta un mayor riesgo de reacciones anafilácticas o anafilactoides.

El riesgo de reacciones anafilácticas potencialmente graves para **Buscapina® Compositum ampollas** es notablemente mayor en los pacientes con:

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

- Síndrome de asma inducido por analgésicos o intolerancia analgésica del tipo urticaria-angioedema.
- Asma bronquial, en particular, con la presencia de rinosinusitis y pólipos nasales.
- Urticaria crónica.
- Intolerancia a los colorantes (por ejemplo, tartrazina) y / o conservantes (por ejemplo, benzoatos).
- Intolerancia al alcohol. Estos pacientes reaccionan incluso a pequeñas cantidades de bebidas alcohólicas con síntomas tales como estornudos, ojos llorosos y enrojecimiento facial severo. La intolerancia al alcohol de este tipo puede ser un indicio de síndrome de asma inducido por analgésicos no diagnosticado aún.

Buscapina® Compositum ampollas puede causar reacciones de hipotensión. Estas reacciones pueden ser dependientes de la dosis y son más probables con la vía parenteral, en lugar de la administración enteral.

El riesgo de estas reacciones también es mayor en el caso de: Inyección intravenosa demasiado rápida, pacientes con, por ejemplo, hipotensión arterial previa, depleción de volumen o deshidratación, circulación inestable o insuficiencia circulatoria incipiente (por ejemplo, en pacientes con infarto de miocardio o politraumatismo), pacientes con fiebre alta.

Como resultado, un cuidadoso diagnóstico y una estrecha supervisión son esenciales para estos pacientes. Las medidas preventivas (por ejemplo, la estabilización de la circulación) pueden ser necesarios, a fin de reducir el riesgo de reacciones de hipotensión.

Buscapina® Compositum ampollas requiere un estrecho seguimiento de los parámetros hemodinámicos cuando se utiliza en pacientes en los que una caída en la presión arterial se debe evitar a toda costa, como en el caso de enfermedad coronaria grave o estenosis relevantes de los vasos que irrigan el cerebro.

Buscapina® Compositum ampollas sólo debe utilizarse después de considerar la relación beneficio-riesgo y se deberán tomar las precauciones adecuadas para los pacientes ancianos o pacientes con función renal o hepática comprometidas.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Antes de la administración de Buscapina® Compositum ampollas el paciente debe ser interrogado adecuadamente. En pacientes con alto riesgo de reacciones anafilácticas, Buscapina® Compositum ampollas sólo debe utilizarse después de considerar los riesgos potenciales en relación con el beneficio esperado.

Si Buscapina® Compositum ampollas se administra en estos casos, el paciente debe ser supervisado muy de cerca y debe estar garantizada la atención de una probable emergencia.

Se ha descrito sangrado gastrointestinal en pacientes tratados con Dipirona. Muchos pacientes habían recibido tratamiento concomitante con otros medicamentos asociados con sangrado gastrointestinal (por ejemplo, AINE) o recibieron una sobredosis de Dipirona.

La elevación de la presión intraocular puede producirse por la administración de agentes anticolinérgicos como butilbromuro de hioscina en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho no diagnosticado y por lo tanto no tratado. Por lo tanto, los pacientes deben buscar evaluación oftalmológica urgente, en caso de desarrollar una sensación dolorosa, enrojecimiento ocular con pérdida de visión después de la inyección de Buscapina® Compositum ampollas.

Cuando se administra por vía parenteral, se debe prestar atención a la técnica de inyección adecuada. El uso intraarterial inadvertido puede causar necrosis que puede conducir a la amputación en el área vascular distal.

1 ml ampolla contiene 32,73 mg de sodio. Cada ampolla de 5 ml contiene 163,6 mg de sodio. Este medicamento contiene 490,8 mg por dosis máxima diaria recomendada para adultos. Esto deberá tenerse en cuenta en pacientes que requieren dietas bajas en sodio.

Este medicamento puede producir agranulocitosis a veces fatal. Uso bajo estricta fórmula médica. Su uso en pediatría estará bajo la responsabilidad del especialista. Este medicamento está restringido para ser usado solo en instituciones prestadoras de servicio de salud, tales como EPS, IPS y ARS para dolores posquirúrgicos, cáncer quemaduras, dolor musculoesquelético agudo, cólicos viscerales. Cuando su uso parenteral se prolongue por más de 7 días, debe realizarse un control con hemograma. Prescripción exclusiva por el especialista.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Asimismo, el interesado debe aclarar en el inserto y en la información para prescribir el esquema posológico por cuanto sobrepasa la dosis diaria recomendada para dipirona.

3.3.7. TYKERB 250 mg TABLETAS

Expediente : 19981554
Radicado : 2013059036
Fecha : 2013/05/31
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.

Composición: Cada tableta contiene ditosilato de lapatinib, equivalente a lapatinib 250 mg

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: En combinación con capecitabina, se indica en el tratamiento de pacientes que padecen cáncer de mama avanzado o metastásico, cuyos tumores sobreexpresan la proteína Her2 +/Neu (ErbB2+) y que han recibido tratamiento previo incluyendo trastuzumab. Lapatinib, en combinación con un inhibidor de la aromatasas, está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer mamario avanzado o metastásico positivo para receptores hormonales, cuyos tumores sobreexpresen el receptor ErbB2 (Her2/Neu).

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes, embarazo y lactancia.

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

- Modificación de Indicaciones
- Modificación de Precauciones.
- Modificación de Dosificación.
- Modificación de Interacciones.
- Inserto versión GDS16/IP17b de fecha 03 de Septiembre de 2012.
- Información para prescribir versión GDS16/IP17b de fecha 03 de Septiembre de 2012.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Nuevas Indicaciones: Tykerb, en combinación con capecitabina, se indica en el tratamiento de pacientes que padecen cáncer de mama avanzado o metastásico, cuyos tumores sobreexpresan la proteína HER2/neu (ErbB2) y que han presentado progresión de las metástasis bajo tratamiento previo con trastuzumab.

Tykerb, en combinación con algún inhibidor de la aromatasas, está indicado en el tratamiento de mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama en etapa avanzada o metastásico, con receptores hormonales positivos, sobreexpresando HER2/neu (ErbB2) con, y para quienes está indicada la terapia endocrina.

Nuevas Precauciones:

Toxicidad Cardíaca: Tykerb ha sido asociado con reportes de disminución en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo [FEVI]. Se deberá proceder con precaución cuando se requiera administrar Tykerb a pacientes con condiciones que pudieran alterar la función del ventrículo izquierdo. Antes de iniciar el tratamiento con Tykerb, se deberá evaluar la FEVI en todas las pacientes para garantizar que tengan una FEVI basal que se encuentre dentro de los límites establecidos normales. Durante todo el tratamiento con Tykerb, se deberá seguir evaluando la FEVI para garantizar que no disminuya a un nivel inaceptable.

Enfermedad Intersticial Pulmonar y Neumonitis:

La terapia con Tykerb ha sido asociada con reportes de enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis. Se deberá vigilar y monitorizar a las pacientes en busca de síntomas pulmonares que sean indicativos de enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis.

Hepatotoxicidad:

Se ha observado hepatotoxicidad (ALT o AST >3 veces el límite superior del normal y bilirrubina total >1.5 veces el límite superior del normal) en estudios clínicos (<1% de los pacientes) y en la experiencia posterior a la comercialización. La hepatotoxicidad podría ser severa y se han notificado muertes, aunque su relación con Tykerb es incierta. La hepatotoxicidad podría presentarse en cuestión de días, o varios meses después del inicio del tratamiento. Se deben vigilar las pruebas de función hepática (aminotransferasas, bilirrubina y fosfatasa alcalina) antes de iniciar el

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



tratamiento, cada cuatro a seis semanas durante el tratamiento, y cuando sea clínicamente indicado. Si se presentan cambios severos en la función hepática, se deberá suspender la terapia con Tykerb y no volver a tratar a estos pacientes con este fármaco.

Los pacientes portadores de alelos HLA DQA1*02:01 y DRB1*07:01 tienen un riesgo aumentado de hepatotoxicidad asociada a lapatinib. En un estudio clínico grande, randomizado de Tykerb en monoterapia (n=1,194), el riesgo general de daño hepático severo (ALT >5 veces más alto que el límite superior normal, grado 3 del CTCEA del NCI) fue de 2% (1:50), el riesgo en portadores de los alelos DQA1*02:01 y DRB1*07:01 fue de 8% (1:12), y el riesgo en no portadores fue de 0.5% (1:200). El estado de portador de los alelos de riesgo HLA es común (15 a 25%) en poblaciones caucásicas, asiáticas, africanas e hispanicas pero más baja (1%) en población japonesa.

Si se va a administrar Tykerb a pacientes con insuficiencia hepática severa preexistente, se recomienda reducir la dosis. En pacientes que desarrollen hepatotoxicidad severa mientras se encuentran bajo terapia, se deberá suspender la terapia con Tykerb y no volver a tratar a estos pacientes con este fármaco.

Diarrea:

Se han notificado casos de diarrea, incluyendo diarrea severa, al administrar el tratamiento con Tykerb.

La diarrea generalmente ocurre temprano durante el tratamiento con Tykerb, con aproximadamente el 50% de los pacientes comenzando dentro de los primeros 6 días de tratamiento. Suele durar 4-5 días. La diarrea inducida por Tykerb usualmente es de bajo grado, con diarrea severa grados 3 y 4 del CTCEA del NCI ocurriendo en <10% y <1% de pacientes, respectivamente. La identificación e intervención tempranas son críticas para el manejo óptimo de la diarrea. Se debe indicar a los pacientes que reporten cualquier cambio en sus patrones intestinales inmediatamente. Se recomienda que se instituya un tratamiento oportuno de la diarrea con antidiarreicos como la loperamida después de la primera evacuación de heces no formadas. Los casos de diarrea severa podrían requerir la administración de líquidos y electrolitos orales o intravenosos, uso de antibióticos tales como fluoroquinolonas (especialmente si la diarrea persiste mas allá de 24 horas, hay fiebre, o neutropenia grados 3 o 4), así como la interrupción o discontinuación del tratamiento con Tykerb.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Tratamiento concomitante con inhibidores o inductores de la isoenzima CYP3A4: El tratamiento concomitante con inhibidores o inductores de la isoenzima CYP3A4 debe hacerse con precaución debido al riesgo de aumento o disminución, respectivamente, en la exposición a lapatinib.

Nueva Dosificación:

Dosificación

Dosis y Administración

Sólo un médico con experiencia en la administración de agentes anticancerígenos deberá iniciar el tratamiento con TYKERB. Antes de iniciar el tratamiento, se deberá evaluar la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) para garantizar que la FEVI basal se encuentre dentro de los límites establecidos normales (véase Advertencias y Precauciones). Durante todo el tratamiento con TYKERB, se deberá seguir vigilando la FEVI para garantizar que no disminuya por debajo del límite establecido inferior normal (véase demora y reducción en la dosificación-eventos cardíacos).

TYKERB debe tomarse cuando menos 1 hora antes o 1 hora después de los alimentos (véanse Interacciones y Farmacocinética -Absorción).

No se deben reemplazar las dosis omitidas, sino reiniciar la dosificación con la siguiente dosis diaria programada (véase Dosificación).

Consulte la información completa para prescribir del medicamento coadministrado, para conocer los detalles pertinentes sobre su posología, contraindicaciones e información de seguridad.

TYKERB en combinación con capecitabina

La dosis recomendada de TYKERB consiste en 1250 mg (es decir, 5 tabletas) administrados una vez al día de manera continua cuando se toma en combinación con capecitabina.

La dosis recomendada de capecitabina consiste en 2000 mg/m²/día, tomados en 2 dosis administradas cada 12 horas, los días 1 a 14 de un ciclo de 21 días (véase Estudios Clínicos). La capecitabina debe administrarse acompañada de

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

alimentos, o bien, dentro de los 30 minutos posteriores a la ingestión de los mismos.

TYKERB en combinación con algún inhibidor de la aromatasa

La dosis recomendada de TYKERB consiste en 1500 mg (es decir, 6 tabletas), una vez al día de manera continua, cuando se toma en combinación con algún inhibidor de la aromatasa.

Cuando TYKERB se coadministra con el inhibidor de la aromatasa, letrozol, la dosis recomendada de letrozol consiste en 2.5 mg una vez al día. Si TYKERB se coadministra con algún inhibidor de la aromatasa alternativo, favor de consultar la información completa para prescribir del medicamento, para conocer los detalles de la dosificación.

Demora y reducción en la dosificación (todas las indicaciones)

- Eventos cardíacos:

Se deberá suspender el tratamiento con Tykerb en aquellas pacientes que experimenten síntomas asociados con una disminución en la FEVI, de grado 3 o mayor según los Criterios Terminológicos Comunes para Eventos Adversos del Instituto Nacional de Cancerología (CTCEA del NCI), o si su FEVI disminuye por debajo del límite inferior establecido normal. Se podrá reiniciar el tratamiento con Tykerb a dosis más bajas (reducidas de 1000 mg/día a 750 mg/día, de 1250 mg/día a 1000 mg/día, o de 1500 mg/día a 1250 mg/día) después de un mínimo de 2 semanas y si el FEVI se normaliza y el paciente está asintomático.

Según la información disponible actualmente, la mayoría de las disminuciones en la FEVI se producen durante las primeras 12 semanas de tratamiento. Sin embargo, existe poca información sobre la exposición a largo plazo.

Enfermedad pulmonar intersticial/ neumonitis (véase Advertencias y Precauciones y Reacciones Adversas)

Se deberá discontinuar el tratamiento con TYBERB en pacientes que experimenten síntomas pulmonares indicativos de enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis que sean grado 3 o superior de acuerdo al CTCEA del NCI

- Diarrea:

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

La administración de Tykerb debe interrumpirse en pacientes con diarrea grado 3 del CTCEA del NCI o grado 1 ó 2 con complicaciones (calambres abdominales moderados a severos, náusea o vómito mayor o igual al grado 2 del CTCEA del NCI, situación de rendimiento disminuido, fiebre, sepsis, neutropenia, franco sangrado o deshidratación). Puede reiniciarse Tykerb a una dosis más baja (reducirse de 1000 mg/día a 750 mg/día, de 1250 mg/día a 1000 mg/día o de 1500 mg/día a 1250 mg/día) cuando la diarrea mejore a grado 1 o menos. La administración de Tykerb debe descontinuar permanentemente en pacientes con diarrea que se encuentren en el grado 4 del CTCEA del NCI.

Interacciones: El tratamiento previo con un inhibidor de la bomba de protones (esomeprazol) disminuyó la exposición al lapatinib en un promedio de 27% (intervalo: 6% a 49%). Éste efecto disminuye al incrementarse la edad de aproximadamente 40 a 60 años. Por lo tanto, deberá ejercerse precaución cuando se use Tykerb en pacientes tratados previamente con un inhibidor de la bomba de protones.

Nota: Las demás interacciones medicamentosas permanecen inalteradas.

...

Estudios Clínicos

En algunos casos, los datos han demostrado que Tykerb es menos eficaz que regímenes de tratamiento basados en trastuzumab. Véase más adelante para detalles.

...

Naturaleza y Contenido del Empaque

Las tabletas recubiertas de Tykerb se encuentran disponibles en:

Fascos de polietileno de alta densidad (HDPE) con tapa de polipropileno resistente a niños conteniendo 70, 84 o 140 tabletas.

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:

- **Modificación de Indicaciones**
- **Modificación de Precauciones.**
- **Modificación de Dosificación.**
- **Modificación de Interacciones.**

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

- Inserto versión GDS16/IPI17b de fecha 03 de Septiembre de 2012.
- Información para prescribir versión GDS16/IPI17b de fecha 03 de Septiembre de 2012.

Nuevas Indicaciones: Tykerb, en combinación con capecitabina, se indica en el tratamiento de pacientes que padecen cáncer de mama avanzado o metastásico, cuyos tumores sobreexpresan la proteína HER2/neu (ErbB2) y que han presentado progresión de las metástasis bajo tratamiento previo con trastuzumab.

Tykerb, en combinación con algún inhibidor de la aromatasas, está indicado en el tratamiento de mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama en etapa avanzada o metastásico, con receptores hormonales positivos, sobreexpresando HER2/neu (ErbB2) con, y para quienes está indicada la terapia endocrina.

Nuevas Precauciones:

Toxicidad Cardíaca: Tykerb ha sido asociado con reportes de disminución en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo [FEVI]. Se deberá proceder con precaución cuando se requiera administrar Tykerb a pacientes con condiciones que pudieran alterar la función del ventrículo izquierdo. Antes de iniciar el tratamiento con Tykerb, se deberá evaluar la FEVI en todas las pacientes para garantizar que tengan una FEVI basal que se encuentre dentro de los límites establecidos normales. Durante todo el tratamiento con Tykerb, se deberá seguir evaluando la FEVI para garantizar que no disminuya a un nivel inaceptable.

Enfermedad Intersticial Pulmonar y Neumonitis:

La terapia con Tykerb ha sido asociada con reportes de enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis. Se deberá vigilar y monitorizar a las pacientes en busca de síntomas pulmonares que sean indicativos de enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis.

Hepatotoxicidad:

Se ha observado hepatotoxicidad (ALT o AST >3 veces el límite superior del normal y bilirrubina total >1.5 veces el límite superior del normal) en estudios clínicos (<1% de los pacientes) y en la experiencia posterior a la comercialización. La hepatotoxicidad podría ser severa y se han notificado muertes, aunque su relación con Tykerb es incierta. La

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

hepatotoxicidad podría presentarse en cuestión de días, o varios meses después del inicio del tratamiento. Se deben vigilar las pruebas de función hepática (aminotransferasas, bilirrubina y fosfatasa alcalina) antes de iniciar el tratamiento, cada cuatro a seis semanas durante el tratamiento, y cuando sea clínicamente indicado. Si se presentan cambios severos en la función hepática, se deberá suspender la terapia con Tykerb y no volver a tratar a estos pacientes con este fármaco.

Los pacientes portadores de alelos HLA DQA1*02:01 y DRB1*07:01 tienen un riesgo aumentado de hepatotoxicidad asociada a lapatinib. En un estudio clínico grande, randomizado de Tykerb en monoterapia (n=1,194), el riesgo general de daño hepático severo (ALT >5 veces más alto que el límite superior normal, grado 3 del CTCEA del NCI) fue de 2% (1:50), el riesgo en portadores de los alelos DQA1*02:01 y DRB1*07:01 fue de 8% (1:12), y el riesgo en no portadores fue de 0.5% (1:200). El estado de portador de los alelos de riesgo HLA es común (15 a 25%) en poblaciones caucásicas, asiáticas, africanas e hispánicas pero más baja (1%) en población japonesa.

Si se va a administrar Tykerb a pacientes con insuficiencia hepática severa preexistente, se recomienda reducir la dosis. En pacientes que desarrollen hepatotoxicidad severa mientras se encuentran bajo terapia, se deberá suspender la terapia con Tykerb y no volver a tratar a estos pacientes con este fármaco.

Diarrea:

Se han notificado casos de diarrea, incluyendo diarrea severa, al administrar el tratamiento con Tykerb.

La diarrea generalmente ocurre temprano durante el tratamiento con Tykerb, con aproximadamente el 50% de los pacientes comenzando dentro de los primeros 6 días de tratamiento. Suele durar 4-5 días. La diarrea inducida por Tykerb usualmente es de bajo grado, con diarrea severa grados 3 y 4 del CTCEA del NCI ocurriendo en <10% y <1% de pacientes, respectivamente. La identificación e intervención tempranas son críticas para el manejo óptimo de la diarrea. Se debe indicar a los pacientes que reporten cualquier cambio en sus patrones intestinales inmediatamente. Se recomienda que se instituya un tratamiento oportuno de la diarrea con antidiarreicos como la loperamida después de la primera evacuación de heces no formadas. Los casos de diarrea severa podrían

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

requerir la administración de líquidos y electrolitos orales o intravenosos, uso de antibióticos tales como fluoroquinolonas (especialmente si la diarrea persiste mas allá de 24 horas, hay fiebre, o neutropenia grados 3 o 4), así como la interrupción o discontinuación del tratamiento con Tykerb.

Tratamiento concomitante con inhibidores o inductores de la isoenzima CYP3A4: El tratamiento concomitante con inhibidores o inductores de la isoenzima CYP3A4 debe hacerse con precaución debido al riesgo de aumento o disminución, respectivamente, en la exposición a lapatinib.

Nueva Dosificación:

Dosificación

...

Demora y reducción en la dosificación (todas las indicaciones)

- **Eventos cardíacos:**

Se deberá suspender el tratamiento con Tykerb en aquellas pacientes que experimenten síntomas asociados con una disminución en la FEVI, de grado 3 o mayor según los Criterios Terminológicos Comunes para Eventos Adversos del Instituto Nacional de Cancerología (CTCEA del NCI), o si su FEVI disminuye por debajo del límite inferior establecido normal. Se podrá reiniciar el tratamiento con Tykerb a dosis más bajas (reducidas de 1000 mg/día a 750 mg/día, de 1250 mg/día a 1000 mg/día, o de 1500 mg/día a 1250 mg/día) después de un mínimo de 2 semanas y si el FEVI se normaliza y el paciente está asintomático.

Según la información disponible actualmente, la mayoría de las disminuciones en la FEVI se producen durante las primeras 12 semanas de tratamiento. Sin embargo, existe poca información sobre la exposición a largo plazo.

....

- **Diarrea:**

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

La administración de Tykerb debe interrumpirse en pacientes con diarrea grado 3 del CTCEA del NCI o grado 1 ó 2 con complicaciones (calambres abdominales moderados a severos, náusea o vómito mayor o igual al grado 2 del CTCEA del NCI, situación de rendimiento disminuido, fiebre, sepsis, neutropenia, franco sangrado o deshidratación). Puede reiniciarse Tykerb a una dosis más baja (reducirse de 1000 mg/día a 750 mg/día, de 1250 mg/día a 1000 mg/día o de 1500 mg/día a 1250 mg/día) cuando la diarrea mejore a grado 1 o menos. La administración de Tykerb debe descontinuar permanentemente en pacientes con diarrea que se encuentren en el grado 4 del CTCEA del NCI.

Interacciones: El tratamiento previo con un inhibidor de la bomba de protones (esomeprazol) disminuyó la exposición al lapatinib en un promedio de 27% (intervalo: 6% a 49%). Éste efecto disminuye al incrementarse la edad de aproximadamente 40 a 60 años. Por lo tanto, deberá ejercerse precaución cuando se use Tykerb en pacientes tratados previamente con un inhibidor de la bomba de protones.

Las demás interacciones medicamentosas permanecen inalteradas.

...

Estudios Clínicos

En algunos casos, los datos han demostrado que Tykerb es menos eficaz que regímenes de tratamiento basados en trastuzumab. Véase más adelante para detalles.

...

Naturaleza y Contenido del Empaque

Las tabletas recubiertas de Tykerb se encuentran disponibles en:
Frascos de polietileno de alta densidad (HDPE) con tapa de polipropileno resistente a niños conteniendo 70, 84 o 140 tabletas.

3.3.8. MICARDIS COMPRIMIDOS 40 mg MICARDIS COMPRIMIDOS 80 mg

Expediente : 19988586/19901852
Radicado : 2013067417 / 13054822
Fecha : 2013/06/21 y 2013/07/08
Interesado : Boehringer Ingelheim S.A.

Composición:

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co





Cada tableta contiene 40 mg de telmisartan.
Cada tableta contiene 80 mg de telmisartan.

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Tratamiento de la hipertensión esencial.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento, embarazo, lactancia, niños menores de 18 años. Trastornos obstructivos biliares, insuficiencia hepática grave, hipertensión renovascular.

No sobre pasar de 40 mg, por día en pacientes con compromiso hepático leve a moderado, hiperaldosteronismo primario, el medicamento contiene sorbitol por lo que no es adecuado en pacientes con intolerancia a la fructosa.

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

- Modificación de Indicaciones.
- Modificación en Contraindicaciones, Precauciones o Advertencias.
- Información para prescribir versión No. 0216-15 del 7 de diciembre de 2012.

Nuevas Indicaciones: Tratamiento de la hipertensión arterial esencial. Prevención de la morbilidad y mortalidad cardiovascular en pacientes mayores de 55 años que presentan alto riesgo de enfermedad cardiovascular.

Nuevas Contraindicaciones, Precauciones o Advertencias:

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a alguno de los componentes de Micardis®.
- Segundo y tercer trimestres del embarazo.
- Lactancia.
- Obstrucción biliar.
- Insuficiencia hepática severa.

El uso del producto está contraindicado en caso de condiciones hereditarias raras que pueden ser incompatibles con un excipiente del producto.

Advertencias y Precauciones Especiales:

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Embarazo: Los antagonistas del receptor de angiotensina II no se deben iniciar durante el embarazo, a menos que continuar con la terapia se considere como esencial, pacientes planeando quedar embarazadas deben cambiar a tratamientos antihipertensivos, que posean un establecido perfil de seguridad en embarazo. Cuando se diagnostica embarazo, el tratamiento con antagonistas del receptor de angiotensina II debe suspenderse de inmediato, y de ser apropiado, deberá ser iniciada una terapia alternativa.

Hipertensión renovascular: Se produce un aumento del riesgo de hipotensión arterial e insuficiencia renal cuando los pacientes que presentan estenosis bilateral de la arteria renal, o bien estenosis de la arteria de un riñón funcionante único, son tratados con fármacos que afectan el sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Insuficiencia renal y Trasplante renal: Cuando Micardis® se administra a pacientes con insuficiencia renal se recomienda efectuar controles periódicos de los niveles plasmáticos de potasio y creatinina. No hay experiencia con la administración de Micardis® a pacientes con trasplante renal reciente.

Disminución del volumen plasmático: Hipotensión sintomática, especialmente después de la primera dosis, puede ocurrir en pacientes de volumen y sodio disminuidos, por tratamientos prolongados con diuréticos, dietas restrictivas en sal, diarrea o vómitos. Tales condiciones, especialmente el volumen y / o depleción de sodio, deben ser corregidas antes de la administración de Micardis®.

Bloqueo dual del sistema renina - angiotensina -aldosterona: Como consecuencia de la inhibición del sistema renina - angiotensina -aldosterona se han descrito cambios en la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) en individuos susceptibles, especialmente si se combinan productos medicinales que afectan este sistema. El bloqueo dual del sistema renina - angiotensina -aldosterona (por ejemplo al añadir un Inhibidor de la Enzima Convertidora de Angiotensina II (IECA) o el inhibidor directo de renina aliskiren a un antagonista del receptor de angiotensina II) deberá ser entonces limitado a casos individualmente definidos, con un monitoreo estrecho de la función renal.

Otras patologías que cursan con estimulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona: Los pacientes en quienes el tono vascular y la función renal dependen predominantemente de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona (pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva severa o patología renal concomitante, incluyendo estenosis de la arteria renal), el tratamiento con

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

fármacos que afectan este sistema han sido asociados con hipotensión aguda, hiperazoemia, oliguria y raramente insuficiencia renal aguda.

Aldosteronismo Primario: Este tipo de pacientes generalmente no responde a los medicamentos antihipertensivos que actúan inhibiendo el sistema renina-angiotensina. Por ello en este caso no se recomienda la administración de telmisartan.

Estenosis de la válvula aórtica y mitral, cardiomiopatía obstructiva hipertrófica: En estos casos, y al igual que con otros vasodilatadores, se indica especial precaución.

Hiperkalemia: Durante el tratamiento con medicamentos que afectan el sistema renina-angiotensina-aldosterona, podría presentarse hiperkalemia, especialmente en presencia de alteración de la función renal y/o insuficiencia cardíaca. Se recomienda efectuar controles de potasio sérico, en caso de pacientes con riesgo de hiperkalemia. Con base en la experiencia con fármacos que afectan al sistema renina-angiotensina, con el uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos de la sal a base de potasio u otros medicamentos que pueden producir aumento del potasio (heparina, etc.), puede presentarse un aumento en los niveles plasmáticos de potasio. Por esta razón, la administración de estos fármacos con telmisartan debe hacerse con prudencia.

Alteraciones en el funcionamiento hepático: La mayor parte del telmisartan se elimina por la bilis, razón por la cual, los pacientes con trastornos obstructivos biliares o insuficiencia hepática grave pueden presentar un retardo en su eliminación. Micardis® debe ser indicado con precaución en estos pacientes.

Sorbitol: Este producto contiene 338 mg de sorbitol por la máxima dosis diaria recomendada. Pacientes con condición hereditaria rara de intolerancia a la fructosa no deberían tomar este medicamento.

Diabetes mellitus: En pacientes diabéticos con un riesgo cardiovascular adicional, por ejemplo pacientes con diabetes mellitus y enfermedad coronaria coexistente, el riesgo de infarto de miocardio fatal y de muerte súbita cardiovascular puede estar incrementado al ser tratado con agentes para disminuir la presión arterial como Bloqueadores de receptores de angiotensina o los inhibidores de la ECA. En los pacientes con diabetes mellitus la enfermedad coronaria puede ser asintomática y por lo tanto no estar diagnosticada. Los pacientes con diabetes mellitus deben ser sometidos a una evaluación diagnóstica apropiada, por ej. Prueba de esfuerzo, para detectar y

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

tratar la enfermedad coronaria adecuadamente antes de iniciar el tratamiento con Micardis®.

Otros: Tal como ocurre con los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, los antagonistas específicos de los receptores de la angiotensina II, incluido Micardis® son aparentemente menos efectivos para bajar la presión arterial en pacientes de raza negra, posiblemente debido a una mayor prevalencia de bajos niveles de renina en la población hipertensa negra. Al igual que con cualquier otro fármaco antihipertensivo, la disminución excesiva de la presión sanguínea en pacientes con cardiopatía isquémica o enfermedad cardiovascular isquémica puede producir infarto de miocardio o ataque cerebrovascular.

Mediante radicado 13054822 el interesado presenta alcance al radicado de la referencia, con el fin de incluir las siguientes modificaciones:

1. Revisión y aprobación de la versión más reciente (No. 0216-16 del 17 de junio de 2013) de la información global armonizada para prescribir Micardis® comprimidos en lugar de la versión inicialmente presentada (No. 0216-15 del 07 de diciembre de 2012)
2. Modificación de las contraindicaciones del producto con el fin de incluir el siguiente texto: “El uso concomitante de Micardis® con aliskiren está contraindicado en pacientes con Diabetes Mellitus o insuficiencia renal (índice de filtración glomerular < 60 mL/min/1.73 m²”, quedando de la siguiente, manera:
 - Hipersensibilidad a alguno de los componentes de Micardis®
 - Segundo y tercer trimestre del embarazo
 - Lactancia
 - Obstrucción biliar
 - Insuficiencia hepática severa
 - El uso concomitante de Micardis® con aliskiren está contraindicado en pacientes con Diabetes Mellitus o insuficiencia renal (índice de filtración glomerular < 60 mL/min/1.73 m²
 - El uso del producto está contraindicado en caso de condiciones hereditarias raras que ser incompatibles con un excipiente del producto.
3. Modificación de las advertencias relacionadas con el bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona, con el fin de incluir, al final del

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

texto, un enlace que vincule esta información con las contraindicaciones del producto, quedando de la siguiente forma:

Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona: Se han descrito cambios en la función renal (insuficiencia renal aguda) en individuos con sensibilidad como resultado de la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona, especialmente si se combinan fármacos que afectan este sistema. El bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (Por ej., por agregado de la enzima convertidora de la angiotensina II (IECA), o aliskiren el inhibidor directo de la renina, a un antagonista del receptor de la angiotensina II) se debe limitar a cada caso en particular, con monitoreo de la función renal.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar la modificación de indicaciones para el producto de la referencia, por cuanto lo solicitado no corresponde a una indicación sino a una consecuencia de la indicación principal.

Asimismo, la Sala considera que el interesado debe conservar en las contraindicaciones: Embarazo, menores de 18 años, hipertensión renovascular, hiperaldosteronismo primario.

3.3.9. ROBITUSSIN® FORTE

Expediente : 20053054
Radicado : 2013057518
Fecha : 2013/05/28
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición: Cada 5 mL contienen guaifenesina 100 mg, hidrobromuro de dextrometorfano 15 mg.

Forma farmacéutica: Jarabe

Indicaciones: Expectorante y antitusivo. Ayuda a aflojar la flema (mucosidad) y a disminuir las secreciones bronquiales para que la tos sea más productiva.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Ayuda a aliviar la congestión del pecho. Alivio temporal de la tos seca (no productiva).

Contraindicaciones: No administrar en niños menores de 2 años. Hipersensibilidad a la guaifenesina y al dextrometorfano o a cualquiera de los componentes de la fórmula. No administre este producto si está tomando un inhibidor de la monoamino oxidasa (IMAO) o después de dos semanas de suspender la medicina IMAO. Si está inseguro de que la medicina que está tomando contiene un IMAO, consulte a su médico antes de tomar este producto.

Precauciones y Advertencias: No administrar este producto para tos persistente o crónica como la que ocurre al fumar, o por una enfermedad pulmonar crónica tal como el asma o el enfisema o si la tos está acompañada de excesiva flema, a menos que sea formulado por un médico. Si la tos persiste por más de una semana o está acompañada de fiebre, urticaria o dolor de cabeza persistente, suspenda el medicamento y consulte a un médico. La tos persistente puede ser signo de una condición seria. Si usted está en embarazo o lactando consulte a su médico antes de usar este producto.

Niños de 2 a 12 años: Consulte a su médico antes de suministrar este producto. Manténgase fuera del alcance de los niños. No exceda la dosis recomendada. En caso de sobredosis accidental busque asistencia médica inmediata.

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

- Modificación de Indicaciones.
- Modificación de Contraindicaciones.
- Modificación de Precauciones y Advertencias.
- Información para Prescribir versión 2.0 de mayo 15 de 2013.

Nuevas Indicaciones: Expectorante y antitusivo: Ayuda a aflojar la flema (mucosidad) y a disminuir las secreciones bronquiales para que la tos sea más productiva. Ayuda a aliviar la congestión del pecho.

Nuevas Contraindicaciones: No administrar en niños menores de 2 años. Hipersensibilidad a la guaifenesina y al dextrometorfano o a cualquiera de los

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

componentes de la fórmula. No administre este producto si está tomando un inhibidor de la monoamino oxidasa (IMAO) un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS), otros medicamentos para la depresión, desórdenes psiquiátricos ó emocionales, ó enfermedad de Parkinson, o después de dos semanas de suspender el medicamento. Si no está seguro de que su prescripción contiene uno de estos medicamentos consulte a su médico antes de tomar este producto.

Nuevas Precauciones y Advertencias: Consulte a su médico antes de usar este producto si usted tiene tos persistente o crónica como la que ocurre al fumar, o por una enfermedad pulmonar crónica tal como el asma o el enfisema o si la tos está acompañada de excesiva flema. Si la tos persiste por más de una semana o está acompañada de fiebre, urticaria o dolor de cabeza persistente, suspenda el medicamento y consulte a un médico. Estos síntomas pueden ser signo de una condición seria. Niños de 2 a 12 años: Consulte a su médico antes de suministrar este producto. Manténgase fuera del alcance de los niños. No exceda la dosis recomendada. En caso de sobredosis accidental busque asistencia médica inmediata.

Embarazo y lactancia: Si está embarazada o lactando, consulte a su médico antes de usar este producto.

Sobredosis: En caso de sobredosis accidental, descontinúe el uso y busque asistencia médica de forma inmediata.

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:

- **Modificación de Indicaciones.**
- **Modificación de Contraindicaciones.**
- **Modificación de Precauciones y Advertencias.**
- **Información para Prescribir versión 2.0 de mayo 15 de 2013.**

Nuevas Indicaciones: Expectorante y antitusivo: Ayuda a aflojar la flema (mucosidad) y a disminuir las secreciones bronquiales para que la tos sea más productiva. Ayuda a aliviar la congestión del pecho.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Nuevas Contraindicaciones: No administrar en niños menores de 2 años. Hipersensibilidad a la guaifenesina y al dextrometorfano o a cualquiera de los componentes de la fórmula. No administre este producto si está tomando un inhibidor de la monoamino oxidasa (IMAO) un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS), otros medicamentos para la depresión, desórdenes psiquiátricos ó emocionales, ó enfermedad de Parkinson, o después de dos semanas de suspender el medicamento. Si no está seguro de que su prescripción contiene uno de estos medicamentos consulte a su médico antes de tomar este producto.

Nuevas Precauciones y Advertencias: Consulte a su médico antes de usar este producto si usted tiene tos persistente o crónica como la que ocurre al fumar, o por una enfermedad pulmonar crónica tal como el asma o el enfisema o si la tos está acompañada de excesiva flema. Si la tos persiste por más de una semana o está acompañada de fiebre, urticaria o dolor de cabeza persistente, suspenda el medicamento y consulte a un médico. Estos síntomas pueden ser signo de una condición seria. Niños de 2 a 12 años: Consulte a su médico antes de suministrar este producto. Manténgase fuera del alcance de los niños. No exceda la dosis recomendada. En caso de sobredosis accidental busque asistencia médica inmediata.

Embarazo y lactancia: Si está embarazada o lactando, consulte a su médico antes de usar este producto.

Sobredosis: En caso de sobredosis accidental, descontinúe el uso y busque asistencia médica de forma inmediata.

**3.3.10. MICARDIS AMLO 80 mg/10 mg
MICARDIS AMLO 80 mg/5 mg
MICARDIS AMLO 40 mg/10 mg
MICARDIS AMLO 40 mg/5 mg**

Expediente : 20017104/20017107/20017112/20017102
Radicado : 2013067420 / 13054820
Fecha : 2013/06/21 y 2013/07/08
Interesado : Boehringer Ingelheim S.A.

Composición:

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Cada tableta contiene telmisartán 80 mg / amlodipino 10 mg.
Cada tableta contiene telmisartán 80 mg / amlodipino 5 mg.
Cada tableta contiene telmisartán 40 mg / amlodipino 10 mg.
Cada tableta contiene telmisartán 40 mg / amlodipino 5 mg.

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Tratamiento de la hipertensión esencial (primaria).

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a las sustancias activas o a cualquiera de los excipientes. Hipersensibilidad a los derivados dihidropiridínicos. Segundo y tercer trimestre de embarazo. Lactancia. Trastornos obstructivos biliares. Insuficiencia hepática severa. Shock cardiogénico. En caso de condiciones hereditarias raras que puedan ser incompatibles con un excipiente del producto.

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

- Modificación de Indicaciones.
- Modificación en Contraindicaciones, Precauciones o Advertencias.
- Información para prescribir versión No. 0275-03 del 07 de diciembre de 2012.
- Inserto versión No. 20121207.

Nuevas Indicaciones: Tratamiento de la hipertensión esencial.

Terapia de Reemplazo: Los pacientes que reciben tratamiento con telmisartan y amlodipino en comprimidos separados pueden recibir las mismas dosis contenidas en Micardis® Amlo.

Terapia adicional: Micardis® Amlo está indicado en pacientes cuya presión arterial no está adecuadamente controlada con telmisartan o amlodipino en monoterapia.

Terapia inicial: Micardis® Amlo también puede ser utilizado como terapia inicial en pacientes que requieren múltiples medicamentos para lograr sus metas en las cifras de presión arterial. La elección de Micardis® Amlo como terapia inicial

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

para hipertensión debe basarse en una evaluación previa de los beneficios y riesgos potenciales.

Nuevas Contraindicaciones, Precauciones o Advertencias:

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a los principios activos, o a alguno de los excipientes.
- Hipersensibilidad a los derivados de la dihidropiridina.
- Segundo y tercer trimestre de embarazo.
- Lactancia.
- Obstrucción biliar.
- Patología hepática severa.
- Shock cardiogénico.

Está contraindicado el uso del producto en caso de condiciones hereditarias raras posiblemente incompatibles con un excipiente del producto.

Advertencias y precauciones especiales:

Embarazo: Los antagonistas del receptor de angiotensina II no se deben iniciar durante el embarazo, a menos que continuar con la terapia se considere esencial, las pacientes que planean quedar embarazadas deben cambiar a tratamientos antihipertensivos, que posean un establecido perfil de seguridad durante el embarazo. Cuando se diagnostica el embarazo, el tratamiento con antagonistas del receptor de angiotensina II debe suspenderse de inmediato, y de ser apropiado, deberá ser iniciada una terapia alternativa.

Insuficiencia hepática: Telmisartan se elimina mayormente por la bilis. Puede esperarse que los pacientes con trastornos obstructivos biliares o insuficiencia hepática tengan una depuración reducida. Además, como ocurre con todos los antagonistas del calcio, el período de vida media de la amlodipino se prolonga en pacientes con patología hepática y no se han establecido las dosis recomendadas. Por lo tanto, Micardis® Amlo debería utilizarse con precaución en estos pacientes.

Hipertensión renovascular: Se produce un aumento del riesgo de hipotensión arterial e insuficiencia renal cuando los pacientes que presentan estenosis bilateral de la arteria renal, o bien estenosis de la arteria de un riñón funcionando único, son tratados con fármacos que afectan el sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Insuficiencia renal y trasplante de riñón: Se recomienda el monitoreo periódico del potasio y de los niveles séricos de la creatinina cuando se utiliza Micardis®

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Amlo en pacientes con insuficiencia renal. No existe experiencia alguna con respecto a la administración de Micardis® Amlo en pacientes con un trasplante renal reciente. Telmisartan y Amlodipino no son dializables.

Hipovolemia intravascular: Hipotensión sintomática, especialmente después de la primera dosis, puede ocurrir en pacientes con un volumen de sodio disminuido, por ejemplo, la terapia con diuréticos, dietas restrictivas en sal, diarrea o vómitos. Estas situaciones deben ser corregidas antes de la administración de Micardis® Amlo.

Bloqueo dual del sistema renina – angiotensina – aldosterona: Como consecuencia de la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona se han descrito cambios en la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) en individuos susceptibles, especialmente si se combinan productos medicinales que afectan este sistema. El bloqueo dual del sistema renina - angiotensina -aldosterona (por ejemplo al añadir un Inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina II o el inhibidor directo de renina aliskiren a un antagonista del receptor de angiotensina II) deberá ser entonces limitado a casos individualmente definidos, con un monitoreo estrecho de la función renal.

Otras condiciones con estimulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona: En los pacientes cuyo tono vascular y función renal dependen predominantemente de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona (por ejemplo pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva severa o enfermedad renal subyacente, incluyendo estenosis de la arteria renal), el tratamiento con productos medicinales que afectan este sistema se ha asociado con hipotensión aguda, hiperazoemia, oliguria, o raramente fallo renal agudo.

Aldosteronismo primario: Este tipo de pacientes generalmente no responde a los medicamentos antihipertensivos que actúan inhibiendo el sistema renina-angiotensina. Por ello en este caso no se recomienda la administración de telmisartan.

Estenosis aórtica y de válvula mitral, cardiomiopatía hipertrófica obstructiva: En estos casos, y al igual que con otros vasodilatadores, se indica especial precaución.

Angina de pecho inestable, infarto agudo al miocardio: No existen datos que respalden el uso de Micardis® Amlo en angina de pecho inestable y durante o dentro del mes de un infarto al miocardio.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Insuficiencia cardíaca: En un estudio a largo plazo, controlado con placebo (PRAISE-2) de amlodipino en pacientes con insuficiencia cardíaca de etiología no isquémica NYHA III y IV, la amlodipino se asoció a un mayor número de informes de edema pulmonar a pesar de no haber una diferencia significativa en la incidencia del empeoramiento de la insuficiencia cardíaca en comparación con el placebo.

Hiperkalemia: Durante el tratamiento con medicamentos que afectan el sistema renina-angiotensina-aldosterona, podría presentarse hiperkalemia, especialmente en presencia de alteración de la función renal y/o insuficiencia cardíaca. Se recomienda efectuar, en caso de pacientes con riesgo, controles de potasemia.

En base a la experiencia con fármacos que afectan al sistema renina-angiotensina, con el uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos de la sal a base de potasio u otros productos medicinales que pueden producir aumento del potasio (heparina, etc.), puede presentarse un aumento en los niveles plasmáticos de potasio. Por esta razón, la administración de estos fármacos con telmisartan debe hacerse con prudencia.

Sorbitol: Los comprimidos de Micardis® Amlo contienen 337.28 mg de sorbitol por dosis máxima diaria recomendada. Los pacientes con raras condiciones hereditarias de intolerancia a la fructosa no deberían recibir esta medicación.

Diabetes Mellitus: En pacientes diabéticos con un riesgo cardiovascular adicional, por ejemplo pacientes con diabetes mellitus y enfermedad coronaria coexistente, el riesgo de infarto de miocardio fatal y de muerte súbita cardiovascular puede estar incrementando al ser tratado con agentes para disminuir la presión arterial como Bloqueadores de receptores de angiotensina o los inhibidores de la ECA. En los pacientes con diabetes mellitus la enfermedad coronaria puede ser asintomática y por lo tanto no estar diagnosticada. Los pacientes con diabetes mellitus deben ser sometidos a una evaluación diagnóstica apropiada, por ej. Prueba de esfuerzo, para detectar y tratar la enfermedad coronaria adecuadamente antes de iniciar el tratamiento con Micardis® Amlo.

Otros: Micardis® Amlo fue efectivo en pacientes negros (usualmente una población de renina baja). Como con cualquier agente antihipertensivo, la disminución excesiva de la presión sanguínea en pacientes con cardiopatía isquémica o enfermedad cardiovascular isquémica podría dar como resultado el infarto al miocardio o ataque cerebro vascular.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Mediante radicado 13054820 presenta alcance al radicado de la referencia con el fin q sean incluidas las siguientes modificaciones:

1. Revisión y aprobación de la versión más reciente (No. 0275-04 del 17 de junio de 2013) de la información global armonizada para prescribir Micardis® comprimidos en lugar de la versión inicialmente presentada (No. 0273-03 del 07 de diciembre de 2012)
2. Modificación de las contraindicaciones del producto con el fin de incluir el siguiente texto: “El uso concomitante de Micardis® con aliskiren está contraindicado en pacientes con Diabetes Mellitus o insuficiencia renal (índice de filtración glomerular < 60 mL/min/1.73 m²”, quedando de la siguiente, manera:
 - Hipersensibilidad a alguno de los componentes de Micardis®
 - Segundo y tercer trimestre del embarazo
 - Lactancia
 - Obstrucción biliar
 - Insuficiencia hepática severa
 - El uso concomitante de Micardis® con aliskiren está contraindicado en pacientes con Diabetes Mellitus o insuficiencia renal (índice de filtración glomerular < 60 mL/min/1.73 m²
 - El uso del producto está contraindicado en caso de condiciones hereditarias raras que ser incompatibles con un excipiente del producto.
3. Modificación de las advertencias relacionadas con el bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona, con el fin de incluir, al final del texto, un enlace que vincule esta información con las contraindicaciones del producto, quedando de la siguiente forma:

Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona: Se han descrito cambios en la función renal (insuficiencia renal aguda) en individuos con sensibilidad como resultado de la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona, especialmente si se combinan fármacos que afectan este sistema. El bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (Por ej., por agregado de la enzima convertidora de la angiotensina II (IECA), o aliskiren el inhibidor directo de la renina, a un

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

antagonista del receptor de la angiotensina II) se debe limitar a cada caso en particular, con monitoreo de la función renal.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar la modificación de indicaciones para el producto de la referencia, por cuanto lo solicitado no corresponde a una indicación sino a una consecuencia de la indicación principal.

Asimismo, la Sala considera que el interesado debe conservar en las contraindicaciones: Embarazo, menores de 18 años, hipertensión renovascular, hiperaldosteronismo primario.

**3.3.11. LISALGIL® AMPOLLAS
LISALGIL® COMPRIMIDOS**

Expediente : 22144/19929789
Radicado : 2013057053
Fecha : 2013/05/28
Interesado : Boehringer Ingelheim S. A.

Composición:

Cada frasco ampolla de 5 mL contiene dipirona magnésica 2 g.
Cada comprimido contiene 500 mg de dipirona magnésica.

Forma farmacéutica: Solución inyectable, Tableta cubierta con película

Indicaciones: Analgésico, antipirético.

Contraindicaciones: Úlcera péptica, insuficiencia hepática o renal grave, sensibilidad a la pirazolonas y sus derivados, granulocitopenia, porfiria aguda intermitente, hematopatías.

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.

- Modificación de Indicaciones.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co





- Modificación de Contraindicaciones.
- Modificación de Advertencias.
- Información para Prescribir CCDS No. 0211-02 del 27 de marzo de 2013.

Nuevas Indicaciones:

Comprimidos: Tratamiento del dolor agudo severo. Dolor agudo de tipo cólico severo. Dolor tumoral. Fiebre alta, que no responde a las medidas terapéuticas generales.

Ampollas: Tratamiento del dolor agudo severo. Dolor agudo de tipo cólico severo. Dolor tumoral. Fiebre alta, que no responde a las medidas terapéuticas generales.

Lisalgil® ampollas únicamente debe administrarse por vía parenteral en el caso de cuadros de dolor severo, p. ej., dolor de tipo cólico. La aplicación por vía parenteral está indicada solamente en los casos en los que la administración por vía enteral no se considere apropiada

Nuevas Contraindicaciones:

Comprimidos: Está contraindicado en pacientes que han presentado hipersensibilidad a las pirazonas y sus derivados (por ejemplo: metamizol, isopropilaminofenazona, propifenazona, fenazona o fenilbutazona) o cualquier otro componente del producto. Esto incluye a los pacientes que han desarrollado agranulocitosis por ejemplo después del uso de alguna de estas sustancias.

Pacientes con antecedente de síndrome de asma inducida por el analgésico o intolerancia analgésica conocida del tipo urticaria-angioedema, es decir, pacientes que desarrollan broncoespasmo u otras reacciones anafilácticas en respuesta a los salicilatos, paracetamol u otros analgésicos no narcóticos como diclofenaco, ibuprofeno, indometacina o naproxeno.

Alteración de la función de la médula ósea (por ejemplo, después del tratamiento con agentes citostáticos) o enfermedades del sistema hematopoyético.

Deficiencia genética de Glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa (riesgo de hemólisis).

Porfiria hepática aguda intermitente (riesgo de desencadenar una crisis de porfiria).

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Tercer trimestre del embarazo.
Niños menores de 15 años de edad.

Ampollas: Está contraindicado en pacientes que han presentado hipersensibilidad a las pirazolonas y sus derivados (por ejemplo: metamizol, isopropilaminofenazona, propifenazona, fenazona o fenilbutazona) o cualquier otro componente del producto. Esto incluye a los pacientes que han desarrollado agranulocitosis por ejemplo después del uso de alguna de estas sustancias.

Pacientes con antecedente de síndrome de asma inducida por el analgésico o intolerancia analgésica conocida del tipo urticaria-angioedema, es decir, pacientes que desarrollan broncoespasmo u otras reacciones anafilácticas en respuesta a los salicilatos, paracetamol u otros analgésicos no narcóticos como diclofenaco, ibuprofeno, indometacina o naproxeno.

Alteración de la función de la médula ósea (por ejemplo, después del tratamiento con agentes citostáticos) o enfermedades del sistema hematopoyético.

Deficiencia genética de Glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa (riesgo de hemólisis).

Porfiria hepática aguda intermitente (riesgo de desencadenar una crisis de porfiria).

Tercer trimestre del embarazo.

Recién nacidos y lactantes menores de 3 meses de edad o menos de 5 kg de peso corporal ya que no hay evidencia científica concluyente que avale el uso en estos casos.

Inyección intravenosa en niños menores de 1 año.

Pacientes con hipotensión arterial existente y estado circulatorio inestable.

Inyección intra-arterial.

Nuevas Advertencias:

Lisalgil®Comprimidos: Contiene Metamizol un derivado de la pirazolona que puede causar el raro, pero potencialmente mortal riesgo de choque y agranulocitosis.

Los pacientes que muestran reacción anafiláctica a Lisalgil® también están en alto riesgo de reaccionar de manera similar a otros analgésicos no narcóticos.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Los pacientes que muestran reacción inmunológica anafiláctica o de otro tipo a Lisalgil® (por ejemplo, agranulocitosis) también están en alto riesgo de responder de manera similar a otros derivados de las pirazolonas y pirazolidinas.

En el caso de signos clínicos de agranulocitosis o trombocitopenia, el tratamiento con Lisalgil® debe suspenderse inmediatamente y el recuento sanguíneo (incluyendo la fórmula leucocitaria) debe ser controlado. La interrupción del tratamiento no debe retrasarse hasta que los resultados de las pruebas de laboratorio estén disponibles.

El riesgo de reacciones anafilácticas potencialmente graves para Lisalgil® es notablemente mayor en los pacientes con:

- Síndrome de asma inducido por analgésicos o intolerancia analgésica del tipo urticaria-angioedema.
- Asma bronquial, en particular, con la presencia de rinosinusitis y pólipos nasales,
- Urticaria crónica,
- Intolerancia a los colorantes (por ejemplo, tartrazina) y / o conservantes (por ejemplo, benzoatos),
- Intolerancia al alcohol. Estos pacientes reaccionan incluso a pequeñas cantidades de bebidas alcohólicas con síntomas tales como estornudos, ojos llorosos y enrojecimiento facial severo. La intolerancia al alcohol de este tipo puede ser un indicio de síndrome de asma inducido por analgésicos no diagnosticado aún.

Lisalgil® puede causar reacciones de hipotensión. Estas reacciones pueden ser dependientes de la dosis y son más probables con la vía parenteral, en lugar de la administración enteral. El riesgo de estas reacciones también es mayor en el caso de:

- Pacientes con, por ejemplo, hipotensión arterial previa, depleción de volumen o deshidratación, circulación inestable o insuficiencia circulatoria incipiente (por ejemplo, en pacientes con infarto de miocardio o politraumatismo),
- Pacientes con fiebre alta.

Como resultado, un cuidadoso diagnóstico y una estrecha supervisión son esenciales para estos pacientes. Las medidas preventivas (por ejemplo, la estabilización de la circulación) pueden ser necesarios, a fin de reducir el riesgo de reacciones de hipotensión. Lisalgil® requiere un estrecho seguimiento de los parámetros hemodinámicos cuando se utiliza en pacientes en los que una

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

caída en la presión arterial se debe evitar a toda costa, como en el caso de enfermedad coronaria grave o estenosis relevantes de los vasos que irrigan el cerebro.

Lisalgil® sólo debe utilizarse después de considerar la relación beneficio-riesgo y las precauciones adecuadas se deberán tomar para los pacientes ancianos o pacientes con función renal o hepática comprometidas.

Antes de la administración de Lisalgil® el paciente debe ser interrogado adecuadamente. En pacientes con alto riesgo de reacciones anafilácticas, Lisalgil® sólo debe utilizarse después de considerar los riesgos potenciales en relación con el beneficio esperado. Si Lisalgil® se administra en estos casos, el paciente debe ser supervisado muy de cerca y la atención de una probable emergencia debe estar garantizada.

Se ha descrito sangrado gastrointestinal en pacientes tratados con Metamizol. Muchos pacientes habían recibido tratamiento concomitante con otros medicamentos asociados con sangrado gastrointestinal (por ejemplo, AINEs) o recibieron una sobredosis de Metamizol.

Lisalgil® Ampollas: Contiene Metamizol un derivado de la pirazolona que puede causar el raro, pero potencialmente mortal riesgo de choque y agranulocitosis. Los pacientes que muestran reacción anafiláctica a Lisalgil® también están en alto riesgo de reaccionar de manera similar a otros analgésicos no narcóticos. Los pacientes que muestran reacción inmunológica anafiláctica o de otro tipo a Lisalgil® (por ejemplo, agranulocitosis) también están en alto riesgo de responder de manera similar a otros derivados de las pirazonas y pirazolidinas.

En el caso de signos clínicos de agranulocitosis o trombocitopenia, el tratamiento con Lisalgil® debe suspenderse inmediatamente y el recuento sanguíneo (incluyendo la fórmula leucocitaria) debe ser controlado. La interrupción del tratamiento no debe retrasarse hasta que los resultados de las pruebas de laboratorio estén disponibles.

Al elegir la vía de administración, se debe tener en cuenta que la administración parenteral de Lisalgil® presenta un mayor riesgo de reacciones anafilácticas o anafilactoides.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

El riesgo de reacciones anafilácticas potencialmente graves para Lisalgil® es notablemente mayor en los pacientes con:

- Síndrome de asma inducido por analgésicos o intolerancia analgésica del tipo urticaria-angioedema.
- Asma bronquial, en particular, con la presencia de rinosinusitis y pólipos nasales,
- Urticaria crónica,
- Intolerancia a los colorantes (por ejemplo, tartrazina) y / o conservantes (por ejemplo, benzoatos),
- Intolerancia al alcohol. Estos pacientes reaccionan incluso a pequeñas cantidades de bebidas alcohólicas con síntomas tales como estornudos, ojos llorosos y enrojecimiento facial severo. La intolerancia al alcohol de este tipo puede ser un indicio de síndrome de asma inducido por analgésicos no diagnosticado aún.

Lisalgil® puede causar reacciones de hipotensión. Estas reacciones pueden ser dependientes de la dosis y son más probables con la vía parenteral, en lugar de la administración enteral. El riesgo de estas reacciones también es mayor en el caso de:

- Inyección intravenosa demasiado rápida.
- Pacientes con, por ejemplo, hipotensión arterial previa, depleción de volumen o deshidratación, circulación inestable o insuficiencia circulatoria incipiente (por ejemplo, en pacientes con infarto de miocardio o politraumatismo),
- Pacientes con fiebre alta.

Como resultado, un cuidadoso diagnóstico y una estrecha supervisión son esenciales para estos pacientes. Las medidas preventivas (por ejemplo, la estabilización de la circulación) pueden ser necesarios, a fin de reducir el riesgo de reacciones de hipotensión. Lisalgil® requiere un estrecho seguimiento de los parámetros hemodinámicos cuando se utiliza en pacientes en los que una caída en la presión arterial se debe evitar a toda costa, como en el caso de enfermedad coronaria grave o estenosis relevantes de los vasos que irrigan el cerebro.

Lisalgil® sólo debe utilizarse después de considerar la relación beneficio-riesgo y las precauciones adecuadas se deberán tomar para los pacientes ancianos o pacientes con función renal o hepática comprometidas.

Antes de la administración de Lisalgil® el paciente debe ser interrogado adecuadamente. En pacientes con alto riesgo de reacciones anafilácticas,

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Lisalgil® sólo debe utilizarse después de considerar los riesgos potenciales en relación con el beneficio esperado. Si Lisalgil® se administra en estos casos, el paciente debe ser supervisado muy de cerca y la atención de una probable emergencia debe estar garantizada.

Se ha descrito sangrado gastrointestinal en pacientes tratados con Metamizol. Muchos pacientes habían recibido tratamiento concomitante con otros medicamentos asociados con sangrado gastrointestinal (por ejemplo, AINEs) o recibieron una sobredosis de Metamizol.

Se debe prestar atención a la técnica de inyección adecuada. El uso intra-arterial inadvertido puede causar necrosis que puede conducir a la amputación en el área vascular distal.

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, quedando así:

- **Modificación de Indicaciones.**
- **Modificación de Contraindicaciones.**
- **Modificación de Advertencias.**
- **Información para Prescribir CCDS No. 0211-02 del 27 de marzo de 2013.**

Nuevas Indicaciones:

Tratamiento del dolor agudo severo. Dolor agudo de tipo cólico severo. Dolor tumoral. Fiebre alta, que no responde a las medidas terapéuticas generales.

Nuevas Contraindicaciones:

Comprimidos: Está contraindicado en pacientes que han presentado hipersensibilidad a las pirazolonas y sus derivados (por ejemplo: metamizol, isopropilaminofenazona, propifenazona, fenazona o fenilbutazona) o cualquier otro componente del producto. Esto incluye a los pacientes que han desarrollado agranulocitosis por ejemplo después del uso de alguna de estas sustancias.

Pacientes con antecedente de síndrome de asma inducida por el analgésico o intolerancia analgésica conocida del tipo urticaria-

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

angioedema, es decir, pacientes que desarrollan broncoespasmo u otras reacciones anafilácticas en respuesta a los salicilatos, paracetamol u otros analgésicos no narcóticos como diclofenaco, ibuprofeno, indometacina o naproxeno.

Alteración de la función de la médula ósea (por ejemplo, después del tratamiento con agentes citostáticos) o enfermedades del sistema hematopoyético.

Deficiencia genética de Glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa (riesgo de hemólisis).

Porfiria hepática aguda intermitente (riesgo de desencadenar una crisis de porfiria).

Tercer trimestre del embarazo.

Niños menores de 15 años de edad.

Ampollas: Está contraindicado en pacientes que han presentado hipersensibilidad a las pirazolonas y sus derivados (por ejemplo: metamizol, isopropilaminofenazona, propifenazona, fenazona o fenilbutazona) o cualquier otro componente del producto. Esto incluye a los pacientes que han desarrollado agranulocitosis por ejemplo después del uso de alguna de estas sustancias.

Pacientes con antecedente de síndrome de asma inducida por el analgésico o intolerancia analgésica conocida del tipo urticaria-angioedema, es decir, pacientes que desarrollan broncoespasmo u otras reacciones anafilácticas en respuesta a los salicilatos, paracetamol u otros analgésicos no narcóticos como diclofenaco, ibuprofeno, indometacina o naproxeno.

Alteración de la función de la médula ósea (por ejemplo, después del tratamiento con agentes citostáticos) o enfermedades del sistema hematopoyético.

Deficiencia genética de Glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa (riesgo de hemólisis).

Porfiria hepática aguda intermitente (riesgo de desencadenar una crisis de porfiria).

Tercer trimestre del embarazo.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Recién nacidos y lactantes menores de 3 meses de edad o menos de 5 kg de peso corporal ya que no hay evidencia científica concluyente que avale el uso en estos casos.

Inyección intravenosa en niños menores de 1 año.

Pacientes con hipotensión arterial existente y estado circulatorio inestable.

Inyección intra-arterial.

Nuevas Advertencias:

Lisalgil® Comprimidos: Contiene Metamizol un derivado de la pirazolona que puede causar el raro, pero potencialmente mortal riesgo de choque y agranulocitosis.

Los pacientes que muestran reacción anafiláctica a Lisalgil® también están en alto riesgo de reaccionar de manera similar a otros analgésicos no narcóticos.

Los pacientes que muestran reacción inmunológica anafiláctica o de otro tipo a Lisalgil® (por ejemplo, agranulocitosis) también están en alto riesgo de responder de manera similar a otros derivados de las pirazolonas y pirazolidinas.

En el caso de signos clínicos de agranulocitosis o trombocitopenia, el tratamiento con Lisalgil® debe suspenderse inmediatamente y el recuento sanguíneo (incluyendo la fórmula leucocitaria) debe ser controlado. La interrupción del tratamiento no debe retrasarse hasta que los resultados de las pruebas de laboratorio estén disponibles.

El riesgo de reacciones anafilácticas potencialmente graves para Lisalgil® es notablemente mayor en los pacientes con:

- **Síndrome de asma inducido por analgésicos o intolerancia analgésica del tipo urticaria-angioedema.**
- **Asma bronquial, en particular, con la presencia de rinosinusitis y pólipos nasales.**
- **Urticaria crónica,**
- **Intolerancia a los colorantes (por ejemplo, tartrazina) y / o conservantes (por ejemplo, benzoatos),**
- **Intolerancia al alcohol. Estos pacientes reaccionan incluso a pequeñas cantidades de bebidas alcohólicas con síntomas tales como estornudos, ojos llorosos y enrojecimiento facial severo. La**

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

intolerancia al alcohol de este tipo puede ser un indicio de síndrome de asma inducido por analgésicos no diagnosticado aún. Lisalgil® puede causar reacciones de hipotensión. Estas reacciones pueden ser dependientes de la dosis y son más probables con la vía parenteral, en lugar de la administración enteral. El riesgo de estas reacciones también es mayor en el caso de:

- Pacientes con, por ejemplo, hipotensión arterial previa, depleción de volumen o deshidratación, circulación inestable o insuficiencia circulatoria incipiente (por ejemplo, en pacientes con infarto de miocardio o politraumatismo),
- Pacientes con fiebre alta.

Como resultado, un cuidadoso diagnóstico y una estrecha supervisión son esenciales para estos pacientes. Las medidas preventivas (por ejemplo, la estabilización de la circulación) pueden ser necesarios, a fin de reducir el riesgo de reacciones de hipotensión. Lisalgil® requiere un estrecho seguimiento de los parámetros hemodinámicos cuando se utiliza en pacientes en los que una caída en la presión arterial se debe evitar a toda costa, como en el caso de enfermedad coronaria grave o estenosis relevantes de los vasos que irrigan el cerebro.

Lisalgil® sólo debe utilizarse después de considerar la relación beneficio-riesgo y las precauciones adecuadas se deberán tomar para los pacientes ancianos o pacientes con función renal o hepática comprometidas.

Antes de la administración de Lisalgil® el paciente debe ser interrogado adecuadamente. En pacientes con alto riesgo de reacciones anafilácticas, Lisalgil® sólo debe utilizarse después de considerar los riesgos potenciales en relación con el beneficio esperado. Si Lisalgil® se administra en estos casos, el paciente debe ser supervisado muy de cerca y la atención de una probable emergencia debe estar garantizada.

Se ha descrito sangrado gastrointestinal en pacientes tratados con Metamizol. Muchos pacientes habían recibido tratamiento concomitante con otros medicamentos asociados con sangrado gastrointestinal (por ejemplo, AINEs) o recibieron una sobredosis de Metamizol.

Lisalgil® Ampollas: Contiene Metamizol un derivado de la pirazolona que puede causar el raro, pero potencialmente mortal riesgo de choque y agranulocitosis.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Los pacientes que muestran reacción anafiláctica a Lisalgil[®] también están en alto riesgo de reaccionar de manera similar a otros analgésicos no narcóticos.

Los pacientes que muestran reacción inmunológica anafiláctica o de otro tipo a Lisalgil[®] (por ejemplo, agranulocitosis) también están en alto riesgo de responder de manera similar a otros derivados de las pirazolonas y pirazolidinas.

En el caso de signos clínicos de agranulocitosis o trombocitopenia, el tratamiento con Lisalgil[®] debe suspenderse inmediatamente y el recuento sanguíneo (incluyendo la fórmula leucocitaria) debe ser controlado. La interrupción del tratamiento no debe retrasarse hasta que los resultados de las pruebas de laboratorio estén disponibles.

Al elegir la vía de administración, se debe tener en cuenta que la administración parenteral de Lisalgil[®] presenta un mayor riesgo de reacciones anafilácticas o anafilactoides.

El riesgo de reacciones anafilácticas potencialmente graves para Lisalgil[®] es notablemente mayor en los pacientes con:

- Síndrome de asma inducido por analgésicos o intolerancia analgésica del tipo urticaria-angioedema.
- Asma bronquial, en particular, con la presencia de rinosinusitis y pólipos nasales.
- Urticaria crónica.
- Intolerancia a los colorantes (por ejemplo, tartrazina) y / o conservantes (por ejemplo, benzoatos).
- Intolerancia al alcohol. Estos pacientes reaccionan incluso a pequeñas cantidades de bebidas alcohólicas con síntomas tales como estornudos, ojos llorosos y enrojecimiento facial severo. La intolerancia al alcohol de este tipo puede ser un indicio de síndrome de asma inducido por analgésicos no diagnosticado aún. Lisalgil[®] puede causar reacciones de hipotensión. Estas reacciones pueden ser dependientes de la dosis y son más probables con la vía parenteral, en lugar de la administración enteral. El riesgo de estas reacciones también es mayor en el caso de:
- Inyección intravenosa demasiado rápida.
- Pacientes con, por ejemplo, hipotensión arterial previa, depleción de volumen o deshidratación, circulación inestable o insuficiencia

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

- circulatoria incipiente (por ejemplo, en pacientes con infarto de miocardio o politraumatismo),
• Pacientes con fiebre alta.

Como resultado, un cuidadoso diagnóstico y una estrecha supervisión son esenciales para estos pacientes. Las medidas preventivas (por ejemplo, la estabilización de la circulación) pueden ser necesarios, a fin de reducir el riesgo de reacciones de hipotensión. Lisalgil® requiere un estrecho seguimiento de los parámetros hemodinámicos cuando se utiliza en pacientes en los que una caída en la presión arterial se debe evitar a toda costa, como en el caso de enfermedad coronaria grave o estenosis relevantes de los vasos que irrigan el cerebro.

Lisalgil® sólo debe utilizarse después de considerar la relación beneficio-riesgo y las precauciones adecuadas se deberán tomar para los pacientes ancianos o pacientes con función renal o hepática comprometidas.

Antes de la administración de Lisalgil® el paciente debe ser interrogado adecuadamente. En pacientes con alto riesgo de reacciones anafilácticas, Lisalgil® sólo debe utilizarse después de considerar los riesgos potenciales en relación con el beneficio esperado. Si Lisalgil® se administra en estos casos, el paciente debe ser supervisado muy de cerca y la atención de una probable emergencia debe estar garantizada.

Se ha descrito sangrado gastrointestinal en pacientes tratados con Metamizol. Muchos pacientes habían recibido tratamiento concomitante con otros medicamentos asociados con sangrado gastrointestinal (por ejemplo, AINEs) o recibieron una sobredosis de Metamizol.

Se debe prestar atención a la técnica de inyección adecuada. El uso intra-arterial inadvertido puede causar necrosis que puede conducir a la amputación en el área vascular distal.

3.3.12. FLOLAN® INYECTABLE 1,5 mg

Expediente : 19919673
Radicado : 2013059039
Fecha : 2013/05/31
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Composición: Cada vial contiene epoprostenol sódico equivalente a epoprostenol 1.5 mg.

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Indicado durante la hemodiálisis cuando la heparina comporta un riesgo elevado de provocar o de exacerbar una hemorragia, o cuando la administración de heparina es contraindicada por otra causa. Tratamiento intravenoso a largo plazo de la hipertensión pulmonar primaria (HPP) moderada o grave en paciente con una clase funcional III o IV y de la hipertensión pulmonar secundaria debida a una enfermedad vascular pulmonar precapilar intrínseca.

Contraindicaciones: Contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al fármaco. Pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva secundaria a una disfunción ventricular izquierda grave. No debería ser utilizado de forma crónica en los pacientes que desarrollan un edema pulmonar durante el periodo de ajuste de la dosis. Se debe tener cuidado en evitar la extravasación durante su administración y el consiguiente riesgo de lesión tisular. Es recomendable efectuar una monitorización estándar de la actividad anticoagulante en pacientes que reciben simultáneamente fármacos anticoagulantes.

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

- Modificación de Indicaciones.
- Modificación de Precauciones.
- Modificación de Dosificación e Instrucciones de Manejo.
- Información para prescribir e Inserto versión GDS20/IP110 (18-Nov-2012).

Nuevas Indicaciones:

Diálisis Renal:

El uso de Flolan se indica en la diálisis renal cuando el uso de heparina conlleve a un alto riesgo de ocasionar o agravar el sangrado, o cuando el uso de heparina se contraindique por otro motivo.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Hipertensión Arterial Pulmonar:

FLOLAN está indicado en la hipertensión arterial pulmonar (PAH por sus siglas en inglés) con el fin de mejorar la capacidad para el ejercicio. Los estudios en los que se estableció la eficacia incluyeron predominantemente pacientes con sintomatología Clase funcional III-IV de la OMS y PAH de etiología idiopática o hereditaria o PAH asociada a enfermedad de tejido conectivo.

Nueva Dosificación e Instrucciones de Manejo:

La formulación Flolan en polvo liofilizado debe reconstituirse antes de usarse. Cualquier dilución adicional debe llevarse a cabo utilizando únicamente las soluciones que se recomiendan. La infusión de la solución final debe filtrarse con un filtro estéril de 0.22 micrones o 0.20 micrones antes o durante la administración.

...

Adultos:

Hipertensión Arterial Pulmonar

...

Infusión continua a largo plazo

La infusión continua a largo plazo de Flolan debe administrarse a través de un catéter venoso central. Se pueden emplear infusiones intravenosas periféricas temporales hasta establecer un acceso central. Las infusiones a largo plazo deben tener una velocidad inicial de 4 nanogramos / kg / min por debajo de la velocidad de infusión máxima tolerada, determinada durante la variación de dosificación a corto plazo.

Si la velocidad de infusión máxima tolerada es de 5 nanogramos/kg/min o menor, habrá de iniciarse la infusión a largo plazo a una velocidad de 1 nanogramo/kg/min.

Nuevas Precauciones:

...

Se han comunicado elevaciones en las concentraciones séricas de glucosa.

...

Nota: Las demás precauciones permanecen inalteradas.

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

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

recomienda la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- **Modificación de Indicaciones.**
- **Modificación de Precauciones.**
- **Modificación de Dosificación e Instrucciones de Manejo.**
- **Información para prescribir e Inserto versión GDS20/IPI10 (18-Nov-2012).**

Nuevas Indicaciones:

Diálisis Renal:

El uso de Flolan se indica en la diálisis renal cuando el uso de heparina conlleve a un alto riesgo de ocasionar o agravar el sangrado, o cuando el uso de heparina se contraindique por otro motivo.

Hipertensión Arterial Pulmonar:

Flolan está indicado en la hipertensión arterial pulmonar (PAH por sus siglas en inglés) con el fin de mejorar la capacidad para el ejercicio. Los estudios en los que se estableció la eficacia incluyeron predominantemente pacientes con sintomatología Clase funcional III-IV de la OMS y PAH de etiología idiopática o hereditaria o PAH asociada a enfermedad de tejido conectivo.

Nueva Dosificación e Instrucciones de Manejo:

La formulación Flolan en polvo liofilizado debe reconstituirse antes de usarse. Cualquier dilución adicional debe llevarse a cabo utilizando únicamente las soluciones que se recomiendan. La infusión de la solución final debe filtrarse con un filtro estéril de 0.22 micrones o 0.20 micrones antes o durante la administración

...

Adultos:

Hipertensión Arterial Pulmonar

...

Infusión continua a largo plazo

La infusión continua a largo plazo de Flolan debe administrarse a través de un catéter venoso central. Se pueden emplear infusiones intravenosas periféricas temporales hasta establecer un acceso central. Las infusiones a largo plazo deben tener una velocidad inicial de 4 nanogramos / kg / min

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

por debajo de la velocidad de infusión máxima tolerada, determinada durante la variación de dosificación a corto plazo.

Si la velocidad de infusión máxima tolerada es de 5 nanogramos/kg/min o menor, habrá de iniciarse la infusión a largo plazo a una velocidad de 1 nanogramo/kg/min

Nuevas Precauciones:

...

Se han comunicado elevaciones en las concentraciones séricas de glucosa.

...

Las demás precauciones permanecen inalteradas.

**3.3.13. KEPPRA SOLUCIÓN
KEPPRA TABLETAS 500 mg
KEPPRA TABLETAS 1000 mg
KEPPRA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 100 mg / mL**

Expediente : 19975838/19936412/19936411/19999765

Radicado : 2013067644

Fecha : 2013/06/21

Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.

Composición:

Cada mL contiene levetiracetam 100 mg.

Cada tableta recubierta contiene levetiracetam 500 mg.

Cada tableta recubierta contiene levetiracetam 1000 mg.

Cada frasco vial contiene levetiracetam 500 mg.

Forma farmacéutica: Solución oral / Tableta recubierta / Solución inyectable.

Indicaciones: Keppra está indicado como monoterapia en el tratamiento de las crisis parciales con o sin generalización secundaria en pacientes epilépticos desde los 16 años de edad recientemente diagnosticados. Keppra está indicado como terapia coadyuvante en el tratamiento de las crisis parciales con o sin generalización secundaria en pacientes epilépticos adultos y niños desde

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

los 4 años de edad. En el tratamiento de crisis mioclónicas en adultos y adolescentes desde los 12 años de edad con epilepsia mioclónica juvenil, el tratamiento de crisis tónico clónicas en adultos y niños desde los 4 años de edad con epilepsia generalizada idiopática.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al levetiracetam y a otros derivados de la pirrolidona o algunos de los excipientes. Se recomienda ajustar la dosis en los pacientes con función renal comprometida. Embarazo y lactancia. Niños menores de cuatro años.

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 de Indicaciones.
- Modificación en Contraindicaciones, Precauciones o Advertencias.
- Inserto versión NCDS03 de fecha 20 de Marzo de 2012.
- Información para prescribir versión NCDS03 de fecha 20 de Marzo de 2012.

Nuevas Indicaciones: Levetiracetam está indicado como monoterapia en el tratamiento de:

- Crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en pacientes de 16 años de edad con epilepsia recientemente diagnosticada.

Levetiracetam está indicado como terapia complementaria en el tratamiento de:

- Crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en adultos y niños desde los 4 años de edad con epilepsia,
- Crisis mioclónica en adultos y adolescentes desde 12 años de edad con epilepsia mioclónica juvenil,
- Convulsión tonicoclónica generalizada primaria en adultos y adolescentes desde 12 años de edad con epilepsia generalizada idiopática.

Nuevas Contraindicaciones: Levetiracetam está contraindicado en:

- Hipersensibilidad al levetiracetam o cualquier otro derivado de la pirrolidona o a cualquiera de los excipientes.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

- Niños menores de 4 años.
- Embarazo y lactancia.

Nuevas Advertencias y Precauciones:

Suspensión definitiva:

De acuerdo con la práctica clínica vigente, si levetiracetam debe suspenderse se recomienda que sea retirado gradualmente (p.ej. en adultos y adolescentes que pesen más de 50 kg: decrementos de 500 mg dos veces al día cada dos a cuatro semanas; en niños y adolescentes que pesen menos de 50 kg: el decremento en la dosis no debe exceder de 10 mg/kg dos veces al día cada dos semanas).

Deterioro renal o hepático:

La administración de levetiracetam a pacientes con deterioro renal puede requerir de ajuste de dosis. En pacientes con función hepática severamente deteriorada, se recomienda una evaluación de la función renal antes de la selección de la dosis.

Depresión y/o ideación suicida:

Se han reportado suicidio, intento de suicidio, ideas y comportamiento suicida en pacientes tratados con agentes antiepilépticos (incluyendo levetiracetam). Un meta-análisis de los ensayos aleatorizados controlados con placebo de medicamentos antiepilépticos ha mostrado un riesgo ligeramente mayor de pensamientos y comportamiento suicida. El mecanismo de este riesgo es desconocido.

Por lo tanto se deberá vigilar a los pacientes para signos de depresión y/o ideas y comportamiento suicida y se deberá tomar en consideración un tratamiento adecuado. Se debe aconsejar a los pacientes (y los cuidadores de los pacientes) que busquen atención médica si emergen signos de depresión y/o ideas o comportamiento suicida.

Población pediátrica:

La formulación en tabletas no está adaptada para su uso en lactantes y niños menores de 6 años de edad. Los datos disponibles en niños no sugieren un impacto sobre el crecimiento y la pubertad. Sin embargo, los efectos a largo plazo sobre el aprendizaje, inteligencia, crecimiento, función endocrina, pubertad y fertilidad en niños siguen siendo desconocidos.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Excipientes

Tabletas recubiertas

Las tabletas recubiertas de levetiracetam de 750 mg contienen el agente colorante laca amarillo crepúsculo (E110), que puede causar reacciones alérgicas.

Solución oral

La solución oral de levetiracetam 100 mg/ml incluye metil parahidroxibenzoato (E218) y propil parahidroxibenzoato (E216) que puede causar reacciones alérgicas (posiblemente retardadas).

También incluye maltitol líquido; los pacientes con extraños problemas hereditarios de intolerancia a la fructosa no deben tomar este producto medicinal.

Contiene glicerol, el cual puede causar dolor de cabeza, malestar estomacal y diarrea.

Solución para infusión

El concentrado para solución para infusión de levetiracetam 100 mg/ml contiene 0.83 mmol (o 19 mg) de sodio por vial. Debe ser tomado en consideración por los pacientes con una dieta controlada en sodio.

Embarazo y Lactancia

Fertilidad

No se detectó un impacto sobre la fertilidad en estudios con animales. No hay datos clínicos disponibles, el riesgo potencial para los humanos se desconoce.

Embarazo

Levetiracetam no se recomienda durante el embarazo y en mujeres en edad reproductiva que puedan tener hijos que no utilicen anticonceptivos a menos que sea claramente necesario.

No hay datos adecuados del uso de levetiracetam en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han demostrado toxicidad reproductiva. El riesgo potencial para los humanos es desconocido.

Al igual que con otros medicamentos antiepilépticos, los cambios fisiológicos durante el embarazo pueden afectar la concentración de levetiracetam. Se ha observado una disminución en las concentraciones plasmáticas durante el embarazo. Esta disminución es más pronunciada durante el tercer trimestre (hasta 60% de la concentración inicial antes del embarazo). Se debe asegurar el manejo clínico adecuado de las mujeres embarazadas tratadas con

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

levetiracetam. La suspensión de los tratamientos antiepilépticos puede resultar en exacerbación de la enfermedad y podría ser dañino para la madre y el feto.

Lactancia

Levetiracetam se excreta en la leche humana. Por lo tanto, no se recomienda amamantar.

Sin embargo, si se requiere de tratamiento con levetiracetam durante la lactancia, se deberá sopesar el beneficio/riesgo del tratamiento considerando la importancia de la lactancia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la modificación de indicaciones, contraindicaciones, precauciones y advertencias, para los productos de la referencia:

Nuevas Indicaciones: Levetiracetam está indicado como monoterapia en el tratamiento de:

- **Crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en pacientes de 16 años de edad con epilepsia recientemente diagnosticada.**

Levetiracetam está indicado como terapia complementaria en el tratamiento de:

- **Crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en adultos y niños desde los 4 años de edad con epilepsia,**
- **Crisis mioclónica en adultos y adolescentes desde 12 años de edad con epilepsia mioclónica juvenil,**
- **Convulsión tonicoclónica generalizada primaria en adultos y adolescentes desde 12 años de edad con epilepsia generalizada idiopática.**

Nuevas Contraindicaciones: Levetiracetam está contraindicado en:

- **Hipersensibilidad al levetiracetam o cualquier otro derivado de la pirrolidona o a cualquiera de los excipientes.**
- **Niños menores de 4 años.**
- **Embarazo y lactancia.**

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Nuevas Advertencias y Precauciones:

Suspensión definitiva:

De acuerdo con la práctica clínica vigente, si levetiracetam debe suspenderse se recomienda que sea retirado gradualmente (p.ej. en adultos y adolescentes que pesen más de 50 kg: decrementos de 500 mg dos veces al día cada dos a cuatro semanas; en niños y adolescentes que pesen menos de 50 kg: el decremento en la dosis no debe exceder de 10 mg/kg dos veces al día cada dos semanas).

Deterioro renal o hepático:

La administración de levetiracetam a pacientes con deterioro renal puede requerir de ajuste de dosis. En pacientes con función hepática severamente deteriorada, se recomienda una evaluación de la función renal antes de la selección de la dosis.

Depresión y/o ideación suicida:

Se han reportado suicidio, intento de suicidio, ideas y comportamiento suicida en pacientes tratados con agentes antiepilépticos (incluyendo levetiracetam). Un meta-análisis de los ensayos aleatorizados controlados con placebo de medicamentos antiepilépticos ha mostrado un riesgo ligeramente mayor de pensamientos y comportamiento suicida. El mecanismo de este riesgo es desconocido.

Por lo tanto se deberá vigilar a los pacientes para signos de depresión y/o ideas y comportamiento suicida y se deberá tomar en consideración un tratamiento adecuado. Se debe aconsejar a los pacientes (y los cuidadores de los pacientes) que busquen atención médica si emergen signos de depresión y/o ideas o comportamiento suicida.

Población pediátrica:

La formulación en tabletas no está adaptada para su uso en lactantes y niños menores de 6 años de edad. Los datos disponibles en niños no sugieren un impacto sobre el crecimiento y la pubertad. Sin embargo, los efectos a largo plazo sobre el aprendizaje, inteligencia, crecimiento, función endocrina, pubertad y fertilidad en niños siguen siendo desconocidos.

Excipientes

Tabletas recubiertas

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Las tabletas recubiertas de levetiracetam de 750 mg contienen el agente colorante laca amarillo crepúsculo (E110), que puede causar reacciones alérgicas.

Solución oral

La solución oral de levetiracetam 100 mg/ml incluye metil parahidroxibenzoato (E218) y propil parahidroxibenzoato (E216) que puede causar reacciones alérgicas (posiblemente retardadas).

También incluye maltitol líquido; los pacientes con extraños problemas hereditarios de intolerancia a la fructosa no deben tomar este producto medicinal.

Contiene glicerol, el cual puede causar dolor de cabeza, malestar estomacal y diarrea.

Solución para infusión

El concentrado para solución para infusión de levetiracetam 100 mg/ml contiene 0.83 mmol (o 19 mg) de sodio por vial. Debe ser tomado en consideración por los pacientes con una dieta controlada en sodio.

Embarazo y Lactancia

Fertilidad

No se detectó un impacto sobre la fertilidad en estudios con animales. No hay datos clínicos disponibles, el riesgo potencial para los humanos se desconoce.

Embarazo

Levetiracetam no se recomienda durante el embarazo y en mujeres en edad reproductiva que puedan tener hijos que no utilicen anticonceptivos a menos que sea claramente necesario.

No hay datos adecuados del uso de levetiracetam en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han demostrado toxicidad reproductiva. El riesgo potencial para los humanos es desconocido.

Al igual que con otros medicamentos antiepilépticos, los cambios fisiológicos durante el embarazo pueden afectar la concentración de levetiracetam. Se ha observado una disminución en las concentraciones plasmáticas durante el embarazo. Esta disminución es más pronunciada durante el tercer trimestre (hasta 60% de la concentración inicial antes del embarazo). Se debe asegurar el manejo clínico adecuado de las mujeres embarazadas tratadas con levetiracetam. La suspensión de los

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

tratamientos antiepilépticos puede resultar en exacerbación de la enfermedad y podría ser dañino para la madre y el feto.

Lactancia

Levetiracetam se excreta en la leche humana. Por lo tanto, no se recomienda amamantar.

Sin embargo, si se requiere de tratamiento con levetiracetam durante la lactancia, se deberá sopesar el beneficio/riesgo del tratamiento considerando la importancia de la lactancia.

Sin embargo, el interesado debe retirar, en el inserto y la información para prescribir, de la posología lo referente a niños de 6 KL y 10 KL por cuanto su uso está aceptado en algunos casos a partir de los 4 años edad y adaptar las tablas de posología de acuerdo a las indicaciones y grupo etario.

3.3.14. REVOLADE® 25 mg TABLETAS REVOLADE® 50 mg TABLETAS

Expediente : 20019167 / 20019264
Radicado : 2013067361
Fecha : 2013/06/21
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene eltrombopag olamina equivalente a eltrombopag como ácido libre de eltrombopag 25 mg.

Cada tableta recubierta contiene eltrombopag olamina equivalente a eltrombopag como ácido libre de eltrombopag 50 mg.

Forma farmacéutica: Tableta cubierta con Película.

Indicaciones: Revolade® está indicado en el tratamiento de pacientes con púrpura trombocitopénica idiopática crónica (ITP, por sus siglas en inglés) a fin de incrementar el recuento plaquetario y reducir o prevenir hemorragias en pacientes que han tenido una respuesta insuficiente al tratamiento con

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

corticoides o inmunoglobulinas o que han presentado eventos adversos serios con estos.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento. Embarazo. Lactancia. No se recomienda en niños menores de 18 años por no contar con suficientes datos de seguridad y eficacia.

Advertencias y Precauciones: no se han establecido los perfiles de eficacia y seguridad de Revolade® para su uso en el tratamiento de otros padecimientos trombocitopénicos, incluyendo trombocitopenia inducida por quimioterapia y síndromes mielodisplásicos.

Vigilancia Hepática: la administración de Revolade® puede ocasionar anomalías hepáticas de laboratorio. En estudios clínicos realizados con Revolade®, se observaron incrementos en las concentraciones séricas de alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST) y bilirrubina indirecta.

En general estos hallazgos fueron leves (de grado 1-2), reversibles y no estuvieron acompañados de síntomas clínicamente significativos que indicaran una función hepática deteriorada. En dos estudios controlados con placebo, se reportaron eventos adversos de incrementos en las concentraciones de ALT en 5.7 % y 4.0 % de los pacientes tratados con revolade® y placebo, respectivamente. Cuantifique las concentraciones séricas de ALT, AST y bilirrubina antes de iniciar el tratamiento con revolade®, cada dos semanas durante la fase de ajuste posológico, y de manera mensual después de establecer una dosis estable. Evalúe los resultados anormales de las pruebas hepáticas séricas con pruebas repetidas dentro de 3 a 5 días. Si se confirma la presencia de anomalías, vigile las pruebas hepáticas séricas hasta que la(s) anomalía(s) se resuelva(n), estabilice(n) o regrese(n) a sus niveles basales. El uso de revolade deberá ser discontinuado si los niveles de ALT exhiben un incremento = 3 veces el límite superior de la normalidad (ULN, por sus siglas en inglés) y:

Presentan un aumento progresivo
Sean persistentes durante = 4 semanas

Están acompañados por un incremento de la bilirrubina directa, o están acompañados por síntomas clínicos de lesión hepática o por evidencia de descompensación hepática.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Tenga precaución al administrar Revolade® a pacientes con enfermedades hepáticas.

Se pueden presentar eventos tromboembólicos en pacientes con ITP. Los recuentos plaquetarios superiores al rango normal representan un riesgo teórico de complicaciones trombóticas / tromboembólicas. En estudios clínicos realizados con revolade, se observaron eventos tromboembólicos en pacientes con recuentos plaquetarios bajos y normales. En estudios de ITP, se observaron 21 eventos tromboembólicos / trombóticos en 17 de 446 sujetos (3,8%). Los eventos de TEE incluyeron: embolia, incluyendo embolia pulmonar, trombosis venosa profunda, ataque isquémico transitorio, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular isquémico y sospecha de prind (deficiencia neurológica isquémica prolongada reversible).tenga precaución al administrar revolade a pacientes con factores de riesgos conocidos de tromboembolia (p. Ej., factor v leiden, deficiencia de ATIII, síndrome antifosfolípido, etc.). Se deben vigilar estrechamente los recuentos plaquetarios y contemplar la reducción de la dosificación o la discontinuación del tratamiento con revolade si el recuento plaquetario excede los niveles objetivo. En un estudio controlado, realizado en pacientes trombocitopénicos con hepatopatía crónica (n=288) que fueron sometidos a procedimientos invasivos programados, hubo un mayor riesgo de desarrollar eventos trombóticos en pacientes tratados con 75 mg de revolade una vez al día durante 14 días. Se reportaron seis complicaciones trombóticas en el grupo que recibió revolade y una en el grupo placebo. Todas las complicaciones trombóticas que se reportaron en el grupo que recibió revolade fueron del sistema venoso portal.

Hemorragia después de suspender la administración de revolade®: después de suspender el tratamiento con revolade®, en la mayoría de los pacientes los recuentos plaquetarios regresan a los niveles basales en un lapso de 2 semanas (véase estudios clínicos), lo cual incrementa el riesgo de hemorragias y, en algunos casos, podría ocasionar hemorragias. Se deben vigilar los recuentos plaquetarios de manera semanal durante las cuatro semanas posteriores a la suspensión del tratamiento con revolade®.

Formación de reticulina en la médula ósea y riesgo de desarrollar fibrosis medular: los agonistas de los receptores de trombopoyetina (TPO), desarrollo o progresión de fibras de reticulina dentro de la médula ósea.

Antes de iniciar el tratamiento con Revolade®, examine estrechamente el estudio citológico de sangre periférica para establecer un nivel basal de

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

anormalidades en la morfología celular. Una vez que se identifique una dosis estable de Revolade®, realice un hemograma completo (CBC) con fórmula leucocítica (WBC) de manera mensual. Si se observan células inmaduras o displásicas, examine los estudios citológicos de sangre periférica en cuanto a nuevas anormalidades morfológicas o agravamiento de las ya existentes (p.ej., eritrocitos deformes en forma de gota (TEARDROP) y nucleados, leucocitos inmaduros) o citopenia(s). Si el paciente desarrolla nuevas anormalidades morfológicas, un agravamiento de las ya existentes o citopenia(s), suspenda el tratamiento con revolade® y contemple una biopsia de médula ósea, incluyendo tinción para detectar fibrosis.

Cataratas: Se observaron cataratas en estudios toxicológicos de Revolade® realizados en roedores. Se desconoce la pertinencia clínica de este hallazgo. Se recomienda una vigilancia periódica de los pacientes para descartar la formación de cataratas.

Malignidades y progresión de las malignidades: existe una preocupación teórica que consiste en que los antagonistas del TPO-R son capaces de estimular la progresión de las malignidades hematológicas existentes, como los MDS. A lo largo de los estudios clínicos realizados en ITP (n=493), no se demostró diferencia alguna en la incidencia de las malignidades o malignidades hematológicas entre los pacientes tratados con placebo y revolade. Esto es consistente con la información derivada de la investigación no clínica, donde no se ha demostrado proliferación celular maligna tras la co-incubación de revolade con líneas celulares de MDS, líneas celulares de leucemia múltiple y líneas celulares de tumores sólidos (colon, próstata, ovario y pulmones).

Vigilancia y ajuste de la dosis: después de iniciar el tratamiento con Revolade, ajuste la dosis para alcanzar y mantener un recuento plaquetario >50.000/mcl, según sea necesario, para reducir el riesgo de hemorragia. No exceda la una dosis de 75 mg al día.

Tenga precaución al administrar Revolade® a pacientes con enfermedades hepáticas. Utilice una dosis inicial más baja de Revolade® cuando administre Revolade® a pacientes con cirrosis hepática (insuficiencia hepática). Seis de 143 (4%) pacientes adultos con enfermedad hepática crónica que recibieron eltrombopag experimentaron eventos tromboembólicos (todos del sistema venosos portal), y dos de 145 (1%) sujetos del grupo placebo experimentaron eventos tromboembólicos (uno del sistema venosos portal y un infarto al miocardio). Cinco sujetos tratados con eltrombopag con un TEE

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



experimentaron el evento en el lapso de 14 días después de completar la dosificación de eltrombopag, y con un conteo plaquetario superior a 200.000 μ L.

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.

- Ampliación de Indicaciones.
- Modificación de dosificación y Grupo etario.
- Modificación de Advertencias y Precauciones.
- Modificación de Interacciones.
- Información para prescribir e Inserto versión GDS06/IPI04 (04-Jul-2012).

Nuevas Indicaciones: Revolade® está indicado en el tratamiento de pacientes con púrpura trombocitopénica idiopática crónica (ITP, por sus siglas en inglés) a fin de incrementar el recuento plaquetario y reducir o prevenir hemorragias en pacientes que han tenido una respuesta insuficiente al tratamiento con corticoides o inmunoglobulinas o que han presentado eventos adversos serios con estos.

Revolade está indicado en pacientes con hepatitis crónica por infección viral C (HCV, por sus siglas en inglés) en el tratamiento de la Trombocitopenia para:

- Permitir el inicio de la terapia basada en Interferón
- Optimizar la terapia basada en Interferón.

Nueva dosificación y Grupo etario:

Dosificación: Los regímenes posológicos con Revolade deben ser individualizados con base en el recuento plaquetario del paciente.

En la mayoría de los pacientes, los incrementos mensurables en el recuento plaquetario toman 1-2 semanas.

Revolade debe tomarse cuando menos cuatro horas antes de cualquier producto como antiácidos, productos lácteos o complementos minerales que contengan cationes polivalentes (p.ej., aluminio, calcio, hierro, magnesio, selenio y zinc).

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Revolade puede tomarse con alimentos que contengan poco (< 50 mg) o, preferiblemente, nada de calcio.

Adultos

Trombocitopenia Inmunitaria Crónica (idiopática)

Use la dosis más baja de Revolade para lograr y mantener un recuento plaquetario $\geq 50,000/\mu\text{l}$.

Los ajustes de dosis se basan en la respuesta del recuento plaquetario. No use Revolade para normalizar el recuento plaquetario.

En estudios clínicos, el recuento plaquetario generalmente aumentó dentro de 1 a 2 semanas después de iniciar Revolade, y disminuyó dentro de 1 a 2 semanas después de la discontinuación.

Régimen de Dosificación Inicial

La dosis inicial recomendada de Revolade consiste en 50 mg administrados una vez al día. Para pacientes con ascendencia del este asiático (p.ej. Chinos, Japoneses, Taiwaneses, Coreanos o Tailandeses) Revolade debe iniciarse a una dosis reducida de 25 mg una vez al día.

Vigilancia y ajuste de las dosis

Después de iniciar el tratamiento Revolade, ajuste la dosis para alcanzar y mantener un recuento plaquetario $\geq 50,000/\mu\text{l}$, según sea necesario, para reducir el riesgo de hemorragia. No exceda una dosis de 75 mg al día.

Se deben vigilar con regularidad las pruebas de hematología clínica y función hepática a lo largo de la terapia con Revolade, modificando la dosis de Revolade con base en los recuentos plaquetarios, tal como se describe en la Tabla 1. Durante la terapia con Revolade, se deben evaluar semanalmente los recuentos de sangre completa (CBCs, por sus siglas en inglés), incluyendo recuento plaquetario y análisis de sangre periférica, hasta que se haya alcanzado un recuento plaquetario estable ($\geq 50,000/\mu\text{l}$ durante cuando menos 4 semanas). Posteriormente, se deberán obtener mensualmente CBCs que incluyan recuentos plaquetarios y análisis de sangre periférica.

De acuerdo a lo que se indique clínicamente, se debe utilizar el menor régimen posológico efectivo para mantener los recuentos plaquetarios.

Tabla 1 Ajustes posológicos de Revolade

Recuento plaquetario	Ajuste posológico o respuesta
$< 50,000/\mu\text{l}$ después de cuando menos 2 semanas	Incrementa la dosis diaria en 25 mg a un máximo de 75 mg/día.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

de terapia	
$\geq 200,000/\mu\text{l}$ a $\leq 400,000/\mu\text{l}$	Disminuya la dosis diaria en 25 mg. Espere 2 semanas para evaluar los efectos de éste y cualquier ajuste posológico subsiguiente.
$> 400,000/\mu\text{l}$	Suspenda la administración de Revolade; incremente la frecuencia de la vigilancia plaquetaria a dos veces por semana. Una vez que el recuento plaquetario sea $< 150,000/\mu\text{l}$, reinicie la terapia a una dosis diaria más baja

Después de cualquier ajuste posológico en Revolade, se deben vigilar los recuentos plaquetarios cuando menos semanalmente durante 2 ó 3 semanas. Espere cuando menos 2 semanas para ver el efecto de cualquier ajuste posológico en la respuesta plaquetaria del paciente antes de considerar otro ajuste posológico. En pacientes con cualquier tipo de cirrosis hepática (es decir, insuficiencia hepática), espere tres semanas antes de aumentar la dosis.

El ajuste posológico estándar, ya sea decremento o incremento, sería de 25 mg una vez al día. Sin embargo, en pocos pacientes se podría requerir la combinación de distintas potencias de tabletas administradas en días diferentes.

Discontinuación

Se deberá suspender el tratamiento con Revolade si el recuento plaquetario no aumenta a un nivel suficiente para evitar una hemorragia clínicamente importante después de cuatro semanas de tratamiento con Revolade a una dosis de 75 mg una vez al día.

Trombocitopenia asociada a Hepatitis C Crónica (HCV)

Cuando se administre Revolade en combinación con terapia antiviral deberá tener en cuenta la información para prescribir completa de los respectivos productos medicinales co-administrados para una mejor comprensión de los detalles de la administración.

Use la dosis más baja de Revolade para lograr y mantener el recuento plaquetario requerida para iniciar y optimizar el tratamiento antiviral. Los ajustes

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



de dosis se basan en la respuesta del recuento plaquetario. No use Revolade para normalizar el recuento plaquetario. En los estudios clínicos, el recuento plaquetario generalmente aumentó dentro de 1 semana de iniciar Revolade.

Régimen de Dosificación Inicial

Inicie Revolade a dosis de 25 mg una vez al día. No es necesario un ajuste de dosis en pacientes con HCV con ascendencia del este asiático (p.ej. Chinos, Japoneses, Taiwaneses, Coreanos o Tailandeses), o pacientes con insuficiencia hepática leve.

Vigilancia y ajuste de las dosis

Ajuste la dosis de Revolade en aumentos de 25 mg cada 2 semanas según sea necesario para alcanzar el recuento plaquetario requerido para iniciar el tratamiento antiviral (véase Tabla 2). Monitoree el recuento plaquetario cada semana antes de iniciar el tratamiento antiviral.

Durante el tratamiento antiviral ajuste la dosis de Revolade según sea necesario para evitar la reducción de la dosis de Peg-interferón. Monitoree el recuento plaquetario cada semana durante el tratamiento antiviral hasta alcanzar un recuento plaquetario estable. De ahí en adelante mensualmente debe obtenerse CBC, incluyendo recuento plaquetario y frotis de sangre periférica.

No exceda la dosis de 100 mg de Revolade una vez al día.

Para instrucciones de dosificación específicas de Peg-interferón alfa o ribavirina, refiérase a la respectiva información para prescripción.

Tabla 2 Ajustes de dosis Revolade en pacientes con HCV durante tratamiento antiviral

Recuento plaquetario	Ajuste de dosis o respuesta
< 50,000/ μ l después de un mínimo de 2 semanas de tratamiento	Aumente la dosis diaria 25 mg hasta un máximo de 100 mg/día.
$\geq$ 200,000/ μ l a $\leq$ 400,000/ μ l	Disminuya la dosis 25 mg. Espere 2 semanas para evaluar los efectos de este y cualquier otro ajuste de dosis subsecuente.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

> 400,000/ μ l	Suspenda Revolade; aumente la frecuencia del monitoreo plaquetario a dos veces a la semana. Una vez que el recuento plaquetario sea < 150,000/ μ l, reinicie el tratamiento a la dosis diaria más baja*.
--------------------	--

* Para pacientes recibiendo 25 mg de Revolade una vez al día, debe considerarse para reiniciar la dosis de 12.5 mg una vez al día o alternativamente a la dosis de 25 mg cada tercer día.

Descontinuación

En pacientes con HCV genotipo 1/4/6 en pacientes que no hayan logrado respuesta virológica a la semana 12, independientemente de la decisión de continuar el tratamiento con interferón, debe considerarse la descontinuación de Revolade. Si el HCV-ARN permanece detectable después de 24 semanas de tratamiento, debe descontinuarse el tratamiento con Revolade.

Debe terminarse el tratamiento con Revolade cuando se descontinúe la terapia antiviral. En caso de respuesta excesiva de el recuento plaquetario, tal y como se señala en la Tabla 2, o anomalías importantes en las pruebas de funcionamiento hepático puede requerirse descontinuación de Revolade.

Grupo Etario:

Poblaciones

Personas de edad avanzada

Existen datos limitados sobre el uso de Revolade en pacientes de 65 años de edad y mayores. En los estudios clínicos de Revolade, en general no se observaron diferencias clínicamente significativas en el perfil de seguridad de Revolade entre sujetos de cuando menos 65 años de edad y sujetos más jóvenes. En otras experiencias clínicas reportadas, no se han identificado diferencias en las respuestas entre los pacientes de edad avanzada y los más jóvenes, pero no es posible descartar que se produzca mayor sensibilidad en algunos individuos de mayor edad.

Insuficiencia hepática

Debe tenerse precaución cuando se administre Revolade a pacientes con ITP con insuficiencia hepática (puntuación ≥ 5 de la escala Child-Pugh).

Si se considera necesario el uso de Revolade para pacientes con ITP con insuficiencia hepática la dosis inicial debe ser 25 mg una vez al día.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Después del inicio de Revolade en pacientes con insuficiencia hepática espere 3 semanas antes de aumentar la dosis.

Los pacientes trombocitopénicos con insuficiencia hepática por HCV crónica deben iniciar Revolade a dosis de 25 mg una vez al día.

Niños

No se han establecido los perfiles de seguridad y eficacia de Revolade en niños.

Pacientes de Asia Oriental

En pacientes con ITP de ascendencia asiática oriental (como chinos, japoneses, taiwaneses, o coreanos, o Tailandeses), se podría contemplar el inicio de una terapia con Revolade a una dosis reducida de 25 mg administrados una vez al día.

Inicie Revolade a la dosis de 25 mg una vez en pacientes trombocitopénicos con ascendencia del este asiático con HCV crónica.

Se debe seguir vigilando el recuento plaquetario de los pacientes y seguir los criterios estándar para una modificación adicional de la dosis.

Para pacientes con ascendencia del este asiático con ITP o HCV con insuficiencia hepática inicie Revolade a la dosis de 25 mg una vez al día.

Nuevas Precauciones y Advertencias:

No se han establecido los perfiles de eficacia y seguridad de Revolade para su uso en el tratamiento de otros padecimientos trombocitopénicos, incluyendo Trombocitopenia inducida por quimioterapia y síndromes mielodisplásicos (MDS).

Vigilancia hepática: La administración de Revolade puede ocasionar anormalidades hepatobiliares de laboratorio. En estudios clínicos en ITP crónica realizados con Revolade, se observaron incrementos en las concentraciones séricas de alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST) y bilirrubina indirecta (véase Reacciones Adversas).

En general, estos hallazgos fueron leves (de grado 1-2), reversibles y no estuvieron acompañados de síntomas clínicamente significativos que indicaran una función hepática deteriorada. En dos estudios en ITP crónica controlados con placebo, se reportaron eventos adversos de incrementos en las

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

concentraciones de ALT en 5.7 % y 4.0 % de los pacientes tratados con Revolade y placebo, respectivamente.

En 2 estudios clínicos controlados en pacientes trombocitopénicos con HCV, se reportaron valores de ALT o AST $> 3 \times \text{ULN}$ en 34 % y 38 % de los grupos con Revolade y placebo respectivamente. La administración de Revolade en combinación con terapia con Peg-interferon/ribavirina se asocia con hiperbilirrubinemia indirecta. En general, se reportó bilirrubina total $\geq 1.5 \times \text{ULN}$ en 76 % y 50 % en los grupos con Revolade y placebo respectivamente.

Cuantifique las concentraciones séricas de ALT, AST y bilirrubina antes de iniciar el tratamiento con Revolade, cada 2 semanas durante la fase de ajuste posológico, y de manera mensual después de establecer una dosis estable. Si la bilirrubina está elevada, lleve a cabo el fraccionamiento. Evalúe los resultados anormales de las pruebas hepáticas séricas con pruebas repetidas dentro de 3 a 5 días. Si se confirma la presencia de anomalías, vigile las pruebas hepáticas séricas hasta que la(s) anomalía(s) se resuelva(n), estabilice(n) o regrese(n) a sus niveles basales. Suspenda la administración de Revolade si se producen incrementos en las concentraciones de ALT ($\geq 3 \times$ el límite superior del valor normal [ULN]) en pacientes con funcionamiento hepático normal o en pacientes con elevaciones de transaminasas $\geq 3 \times$ la basal antes del tratamiento y: sean progresivos, o sean persistentes durante ≥ 4 semanas, o, estén acompañados por un incremento en las concentraciones de bilirrubina directa, o estén acompañados por síntomas clínicos de lesión en el hígado o indicios de descompensación hepática.

Tenga precaución al administrar Revolade a pacientes con enfermedades hepáticas. En ITP crónica utilice una dosis inicial más baja de Revolade cuando lo administre Revolade a pacientes con cirrosis hepática (insuficiencia hepática).

Descompensación hepática (Uso con Interferón): Los pacientes HCV crónicos con cirrosis pueden estar en riesgo de descompensación hepática, algunos con desenlace fatal, cuando reciben tratamiento con Interferón alfa. En 2 estudios clínicos controlados en pacientes trombocitopénicos con HCV donde Revolade fue usado como necesario para lograr el recuento plaquetario requerida para recibir tratamiento antiviral, se reportaron hallazgos sugestivos de descompensación hepática más frecuentemente en el brazo con Revolade (13 %) que en el brazo placebo (7 %). Pacientes con niveles bajos de albumina ($< 3.5 \text{ g/dL}$) o valor basal ≥ 10 del Modelo para Enfermedad Hepática en

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



Estadio Final (End-Stage Liver Disease - MELD por sus siglas en Inglés) tuvieron un mayor riesgo de descompensación hepática. Pacientes con estas características deben ser monitoreados estrechamente para signos y síntomas de descompensación hepática. Refiérase a la respectiva información para la prescripción de interferón para ver los criterios de discontinuación. Revolade debe suspenderse si el tratamiento antiviral es discontinuado por descompensación hepática.

Complicaciones trombóticas/tromboembólicas: Los recuentos plaquetarios superiores al intervalo normal representan un riesgo teórico de complicaciones trombóticas/tromboembólicas. En estudios clínicos en ITP realizados con Revolade, se observaron eventos tromboembólicos en pacientes con recuentos plaquetarios bajos y normales.

Debe tenerse precaución cuando se administre Revolade a pacientes con factores de riesgo de tromboembolismo conocidos (p.ej., Factor V de Leiden, deficiencia de ATIII, síndrome antifosfolípido). La cuenta de plaquetas debe monitorearse estrechamente y tomar en consideración el reducir la dosis o la discontinuación de Revolade si excede los niveles objetivo.

En estudios de ITP, se observaron 21 eventos tromboembólicos/trombóticos el 17 de 446 sujetos (3.8 %). Los eventos tromboembólicos (TEE por sus siglas en inglés) incluyeron: embolia que incluyó embolia pulmonar, trombosis venosa profunda, ataque isquémico transitorio, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular isquémico y sospecha de PRIND (prolongada deficiencia neurológica isquémica reversible).

No debe usarse Revolade en pacientes con insuficiencia hepática (puntuación ≥ 5 de la escala Child-Pugh) a menos que los beneficios esperados superen a los riesgos identificados de trombosis venosa portal. Cuando el tratamiento se considere adecuado, se debe tener precaución cuando se administre Revolade a pacientes con insuficiencia hepática.

En 2 estudios controlados en pacientes trombocitopénicos con HCV recibiendo tratamiento a base de interferón, 31 de 955 sujetos (3 %) tratados con Revolade experimentaron TEE (3 %) y 5 de 484 sujetos (1 %) en el grupo placebo experimentaron TEEs. La trombosis venosa portal fue el TEE más común en ambos grupos de tratamiento (1 % de pacientes tratados con Revolade versus < 1 % con placebo). No se observó relación temporal

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

específica entre el inicio del tratamiento y el evento de TEE. La mayoría de los TEEs se resolvieron y no llevaron a la discontinuación del tratamiento antiviral.

En un estudio controlado, realizado en pacientes trombocitopénicos con hepatopatía crónica (n = 288, población de seguridad) que fueron sometidos a procedimientos invasivos programados, hubo un mayor riesgo de desarrollar trombosis de vena portal en pacientes tratados con 75 mg de Revolade una vez al día durante 14 días. Seis de 143 (4%) pacientes adultos con enfermedad hepática crónica que recibieron Revolade Eltrombopag experimentaron eventos tromboembólicos (todos del sistema venoso portal), y dos de 145 (1%) sujetos del grupo placebo experimentaron eventos tromboembólicos (uno del sistema venoso portal y un infarto al miocardio). Cinco sujetos tratados con Revolade Eltrombopag con un TEE experimentaron el evento en el lapso de 14 días después de completar la dosificación de Revolade Eltrombopag, y con un conteo plaquetario superior a 200,000 μ l.

Revolade no está indicado para el tratamiento de Trombocitopenia en pacientes con enfermedad hepática crónica en preparación para procedimientos invasivos.

Hemorragia después de suspender la administración de Revolade: Después de suspender el tratamiento con Revolade, en la mayoría de los pacientes los recuentos plaquetarios regresan a los niveles basales en un lapso de 2 semanas, lo cual incrementa el riesgo de hemorragias y, en algunos casos, podría ocasionar hemorragias. Se deben vigilar los recuentos plaquetarios de manera semanal durante las 4 semanas posteriores a la suspensión del tratamiento con Revolade.

Formación de reticulina en la médula ósea y riesgo de desarrollar fibrosis medular: Los agonistas de los receptores de trombopoyetina (TPO), incluyendo Revolade, son capaces de incrementar el riesgo de desarrollo o progresión de fibras de reticulina dentro de la médula ósea.

Antes de iniciar el tratamiento con Revolade, examine estrechamente el estudio citológico de sangre periférica para establecer un nivel basal de anormalidades en la morfología celular. Una vez que se identifique una dosis estable de Revolade, realice un hemograma completo (CBC) con fórmula leucocítica (WBC) de manera mensual. Si se observan células inmaduras o displásicas, examine los estudios citológicos de sangre periférica en cuanto a nuevas anormalidades morfológicas o agravamiento de las ya existentes (p.ej.,

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

eritrocitos deformes en forma de gota (teardrop) y nucleados, leucocitos inmaduros) o citopenia(s). Si el paciente desarrolla nuevas anomalías morfológicas, un agravamiento de las ya existentes o citopenia(s), suspenda el tratamiento con Revolade y contemple una biopsia de médula ósea, incluyendo tinción para detectar fibrosis.

Malignidades y progresión de las malignidades: Existe una preocupación teórica que consiste en que los antagonistas del TPO-R son capaces de estimular la progresión de las malignidades hematológicas existentes, como los MDS. A lo largo de los estudios clínicos realizados en ITP ($n = 493$), no se demostró diferencia alguna en la incidencia de las malignidades o malignidades hematológicas entre los pacientes tratados con placebo y Revolade. Esto es consistente con la información derivada de investigación no clínica, donde no se ha demostrado proliferación celular maligna tras la co-incubación de Revolade con líneas celulares de MDS, líneas celulares de leucemia múltiple y líneas celulares de tumores sólidos (colon, próstata, ovario y pulmones).

Cataratas: Se observaron cataratas en estudios toxicológicos de Revolade realizados en roedores. Se desconoce la pertinencia clínica de este hallazgo. Se recomienda una vigilancia periódica de los pacientes para descartar la formación de cataratas.

En estudios controlados en pacientes trombocitopénicos con HCV recibiendo tratamiento basado en interferón ($n = 1439$), se reportó progresión de catarata (s) preexistente (s) o casos nuevos de cataratas en 8 % en el grupo de Revolade y 5 % del grupo placebo.

Nuevas Interacciones

Rosuvastatina: En estudios in vitro se demostró que el Eltrombopag no es un sustrato del polipéptido transportador de aniones orgánicos, OATP1B1, sino un inhibidor de este transportador. En estudios in vitro también se demostró que el Eltrombopag es un sustrato y un inhibidor de la proteína resistente a cáncer de mama (BCRP). Cuando se administró Revolade y rosuvastatina de manera concomitante en un estudio clínico de interacciones medicamentosas, hubo un incremento en el nivel de exposición plasmática a la rosuvastatina. Cuando se administre Revolade de manera concomitante, se debe contemplar una reducción en la dosis de rosuvastatina y emprender una vigilancia cuidadosa. En estudios clínicos realizados con Revolade, se recomendó una reducción de 50% en la dosis de rosuvastatina para la administración concomitante de

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

rosuvastatina y Revolade. La administración concomitante de Revolade y otros sustratos del OATP1B1 y la BCRP debe emprenderse con precaución.

Cationes polivalentes (quelación): El Eltrombopag experimenta una quelación con cationes polivalentes como el aluminio, el calcio, el hierro, el magnesio, el selenio y el zinc. Los antiácidos, los productos lácteos y otros productos que contienen cationes polivalentes, como complementos minerales, deben ser administrados con una diferencia de cuando menos cuatro horas de la dosificación con Revolade, a fin de evitar una reducción significativa en el nivel de absorción de Eltrombopag.

Interacción con alimentos: La administración de una dosis única de 50 mg de Revolade con un desayuno estándar, alto en contenido de calorías y grasas que incluyó productos lácteos, redujo el $AUC_{0-\infty}$ plasmática de Eltrombopag en 59 % (IC del 90 %: 54 %, 64 %) y la C_{max} en 65 % (IC del 90 %: 59 %, 70 %). Los alimentos con bajo contenido de calcio [<50 mg de calcio], incluyendo fruta, jamón de carne magra, carne de res, jugo de frutas no fortificado (sin adición de calcio, magnesio, hierro), leche de soya no fortificada y cereales no fortificados, no afectaron significativamente el nivel de exposición plasmática al Eltrombopag, independientemente de su contenido de calorías y grasas.

Lopinavir/ritonavir: La co-administración de Revolade con lopinavir/ritonavir (LPV/RTV) puede causar una disminución en la concentración de Eltrombopag. Un estudio en 40 voluntarios sanos demostró que la co-administración de una dosis única de Revolade 100 mg con dosis repetidas de LPV/RTV 400 /100 mg dos veces al día resultó en una reducción en el $AUC_{(0-\infty)}$ plasmática de Eltrombopag del 17 % (90 % CI: 6.6 %, 26.6 %). Por lo tanto, se debe tener mucha precaución cuando se co-administre Revolade con LPV/RTV. Debe monitorearse estrechamente el recuento plaquetario para asegurar un manejo médico adecuado de la dosis de Revolade cuando el tratamiento con lopinavir/ritonavir se inicie o se descontinúe.

Reacciones Adversas

En los estudios de ITP los perfiles de seguridad y eficacia de Revolade han sido demostrados en dos estudios aleatorizados, doble ciegos y controlados con placebo (TRA102537 RAISE y TRA100773B)), realizados en adultos con ITP crónica tratada previamente. En el estudio RAISE, 197 sujetos fueron distribuidos aleatoriamente en un esquema 2:1, Revolade (n=135) a placebo (n=62). Los sujetos recibieron el medicamento del estudio durante un periodo

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

de hasta 6 meses. En el estudio TRA100773B, 114 pacientes fueron distribuidos aleatoriamente y tratados durante un periodo de hasta 42 días con placebo (n=38) o bien, con Revolade (n=76).

ENABLE 1 (TPL103922 N=716) y ENABLE 2 (TPL108390 N=805) fueron estudios randomizados, doble ciego, controlados con placebo, multicéntricos que evaluaron la eficacia y seguridad de Revolade en sujetos trombocitopénicos con infección HCV quienes, por otro lado, se consideraron elegibles para iniciar el tratamiento antiviral (véase Estudios Clínicos)

En los estudios de HCV se evaluó la seguridad en todos los sujetos randomizados quienes participaron en doble ciego en la Parte 2 del ENABLE 1 (Revolade tratamiento N=449, placebo N=232) y ENABLE 2 (Revolade tratamiento N=506, placebo N=252). Los sujetos fueron analizados de acuerdo al tratamiento recibido (población total evaluada en doble ciego para seguridad, Revolade N=955 y placebo N=484).

La mayoría de las reacciones adversas asociadas con Revolade fueron de grado leve a moderado, de aparición temprana y rara vez limitantes del tratamiento.

A continuación se enlistan las reacciones adversas por clases de sistemas de órganos según el MedDRA y por frecuencia de incidencia. Las categorías de frecuencia utilizadas son:

Muy común	≥ 1 en 10
Común	≥ 1 en 100 y < 1 en 10
No común	≥ 1 en 1,000 y < 1 en 100
Rara	≥ 1 en 10,000 y < 1 en 1,000

A continuación se presentan las reacciones adversas identificadas en sujetos tratados con Revolade

Infecciones e infestaciones

Comunes	Faringitis Infección urinaria
---------	----------------------------------

En la población de los estudios de ITP
Trastornos gastrointestinales

Muy comunes Náuseas

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Diarrea

Comunes Boca seca
Vómito

Trastornos hepatobiliares

Comunes Incremento en las concentraciones de aspartato
aminotransferasa

Incremento en las concentraciones de alanina
aminotransferasa

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Comunes Alopecia
Exantema

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Comunes Dolor de espalda
Dolor torácico musculoesquelético
Dolor musculoesquelético
Mialgia

Población del estudio HCV (Revolade en combinación con tratamiento anti-viral
con interferón)

Trastornos en sangre y sistema linfático

Muy común Anemia

Trastornos del metabolismo y nutrición

Muy común Disminución del apetito

Trastornos Psiquiátricos

Muy común Insomnio

Trastornos del sistema nervioso

Muy común Cefalea

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales

Muy común Tos

Trastornos Gastrointestinales

Muy común Náusea
Diarrea

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Trastornos Hepatobiliares

Común Hiperbilirrubinemia

Trastornos de piel y tejido subcutáneo

Muy común Prurito
 Alopecia

Trastornos musculoesquelético y del tejido conectivo

Muy común Mialgia

Trastornos generales y condiciones administrativas

Muy común Fatiga
 Pirexia
 Calambres
 Astenia
 Edema periférico
 Sintomatología similar a la influenza

Datos Postmercadeo

Actualmente no hay datos postmercadeo relevantes.

Propiedades Farmacológicas

...

Farmacocinética

...

Los datos concentración-tiempo de Eltrombopag plasmático colectado en 590 sujetos con HCV enrolados en estudios Fase III TPL103922/ENABLE 1 y TPL108390/ENABLE 2 se combinaron con datos de sujetos con HCV enrolados en el estudio Fase II TPL102357 y una población de pacientes adultos sanos para un análisis PK. Se presentan C_{max} y $AUC_{(0-t)}$ de Eltrombopag plasmático estimados para pacientes con HCV enrolados en los estudios Fase III para cada dosis estudiada en la Tabla 4. Se observó una exposición mayor al Eltrombopag se observó en pacientes con HCV a una dosis dada de Revolade.

Tabla 4 Medias Geométricas de los Parámetros Farmacocinéticos de Eltrombopag Plasmático en Estado Estacionario (IC del 95 %) en Pacientes con HCV Crónica

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Revolade Dosis (una vez al día)	N	C _{max} (µg/ml)	AUC _(0-τ) (µg.h/ml)
25 mg	330	6.40 (5.97, 6.86)	118 (109, 128)
50 mg	119	9.08 (7.96, 10.35)	166 (143, 192)
75 mg	45	16.71 (14.26, 19.58)	301 (250, 363)
100 mg	96	19.19 (16.81, 21.91)	354 (304, 411)

Datos presentados como medias geométricas (IC del 95%). AUC (0-τ) y C_{max} basados en población post-hoc PK estimados a la dosis más alta en los datos de cada sujeto.

...

Poblaciones de Pacientes Especiales

....

Insuficiencia hepática

El perfil farmacocinético del Eltrombopag ha sido estudiado después de la administración de Revolade a sujetos adultos con cirrosis hepática (insuficiencia hepática.) Después de la administración de una dosis única de 50 mg, el AUC_{0-∞} de Eltrombopag experimentó una reducción de 41 % (IC del 90 %: reducción de 13 %, incremento de 128 %) en sujetos con insuficiencia hepática leve, de 93 % (IC del 90 %: 19 %, 213 %) en sujetos con insuficiencia hepática moderada, y de 80 % (IC del 90 %: 11 %, 192 %) en sujetos con insuficiencia hepática severa, en comparación con voluntarios sanos. Hubo una variabilidad sustancial y un traslapamiento significativo en los niveles de exposición entre sujetos con insuficiencia hepática y voluntarios sanos.

Se evaluó la influencia de la insuficiencia hepática en la farmacocinética de Eltrombopag después de la administración repetida, utilizando un análisis farmacocinético poblacional en 28 adultos sanos y 79 pacientes con enfermedad hepática crónica. Con base en las estimaciones del análisis farmacocinético poblacional, los pacientes con cirrosis hepática (insuficiencia hepática) tuvieron valores plasmáticos más altos de AUC_(0-∞) de Eltrombopag, en comparación con los voluntarios sanos, y el AUC_(0-∞) aumentó con una

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

mayor puntuación de Child-Pugh. En comparación con los voluntarios sanos, los pacientes con insuficiencia hepática leve tuvieron valores plasmáticos de $AUC_{(0-\infty)}$ de Eltrombopag aproximadamente 87% a 110% más altos, y los pacientes con insuficiencia hepática moderada tuvieron valores plasmáticos de $AUC_{(0-\infty)}$ de Eltrombopag aproximadamente 141% a 240% más altos.

Debe usarse Revolade con precaución y monitoreo estrecho a los pacientes con ITP con cirrosis hepática (insuficiencia hepática). Para pacientes con ITP crónica y con insuficiencia hepática leve, moderada y severa, inicie Revolade a una dosis reducida de 25 mg una vez al día.

Se condujo un análisis similar en 28 adultos sanos y 635 pacientes con HCV. Una mayoría de pacientes tuvieron puntuación Child Pugh de 5-6. Basados en análisis farmacocinéticos poblacionales estimados, los pacientes con HCV tuvieron valores plasmáticos $AUC_{(0-\infty)}$ más altos de Eltrombopag comparados con sujetos sanos, y una $AUC_{(0-\infty)}$ aumentados con puntuaciones más altas Child Pugh, los pacientes con HCV e insuficiencia hepática leve tuvieron aproximadamente 100-144 % niveles plasmáticos $AUC_{(0-\infty)}$ más altos de Eltrombopag comparados con sujetos sanos. Para pacientes con HCV inicie Revolade a dosis de 25 mg una vez al día (véase Dosis y Administración).

Raza

La influencia de la etnicidad asiática oriental en el perfil farmacocinético del Eltrombopag fue evaluada utilizando un análisis farmacocinético poblacional en 111 adultos sanos (31 asiáticos orientales) y 88 pacientes con ITP (18 asiáticos orientales). De acuerdo a los estimadores del análisis farmacocinético poblacional, los pacientes con ITP de origen asiático oriental (es decir, japoneses, chinos, taiwaneses y coreanos) tuvieron valores de $AUC_{0-\tau}$ plasmática de Eltrombopag aproximadamente 87 % mayores que los observados en pacientes no asiáticos orientales, los cuales fueron predominantemente caucásicos, sin ajustes por diferencias en los pesos corporales.

La influencia de la etnicidad asiática oriental en el perfil farmacocinético del Eltrombopag fue evaluada utilizando un análisis farmacocinético poblacional en 635 pacientes con HCV (145 asiáticos orientales y 69 del sureste asiático). Basados en análisis farmacocinéticos poblacionales estimados, pacientes asiáticos orientales del sureste asiático tuvieron farmacocinética similar de Eltrombopag. En promedio, pacientes asiáticos orientales y del sureste asiático tuvieron niveles plasmáticos aproximadamente 55 % más altos de Eltrombopag

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

$AUC_{(0-\tau)}$ comparados con pacientes de otras razas quienes fueron predominantemente caucásicos.

Género

La influencia del género en el perfil farmacocinético del Eltrombopag fue evaluada utilizando un análisis farmacocinético poblacional en 111 adultos sanos (14 mujeres) y 88 pacientes con ITP (57 mujeres). De acuerdo a los estimadores del análisis farmacocinético poblacional, los pacientes femeninos con ITP tuvieron valores de $AUC_{0-\tau}$ plasmática de Eltrombopag aproximadamente 50 % mayores que los observados en pacientes varones, sin ajustes por diferencias en los pesos corporales.

Se evaluó la influencia del género en la farmacocinética de Eltrombopag mediante el análisis de 635 pacientes con HCV (260 mujeres). Basados en modelos estimados, las pacientes con HCV del sexo femenino tuvieron niveles plasmáticos de Eltrombopag $AUC_{(0-\tau)}$ aproximadamente 41 % comparado con pacientes del sexo masculino.

Población de edad avanzada

Se evaluó la diferente farmacocinética de Eltrombopag por la edad usando análisis farmacocinéticos poblacionales en 28 sujetos sanos y 635 pacientes con HCV de 19 a 74 años de edad. Basados en modelos estimados, los pacientes de edad avanzada (> 60 años) tuvieron niveles plasmáticos de Eltrombopag $AUC_{(0-\tau)}$ aproximadamente 36 % más altos comparados con pacientes más jóvenes.

Estudios Clínicos

Estudios en Trombocitopenia crónica inmune (idiopática) (ITP)

...

Estudios en hepatitis crónica C asociada a Trombocitopenia

Se evaluó la eficacia y seguridad de Revolade en el tratamiento de la Trombocitopenia en sujetos con infección HCV en dos estudios randomizados, doble ciego, controlados con placebo. En el ENABLE 1 se utilizó Peg-interferon alfa-2a mas ribavirina para el tratamiento antiviral y en el ENABLE 2 se utilizó Peg-interferon alfa-2b mas ribavirina. En los dos estudios, los sujetos con una cuenta plaquetaria de < 75,000/ μ l fueron enrolados y estratificados de acuerdo a su cuenta plaquetaria (< 50,000/ μ l y $\geq$ 50,000/ μ l a < 75,000/ μ l), presencia de

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

HCV ARN ($< 800,000$ IU/ml y $\geq 800,000$ IU/ml), y genotipo HCV (genotipo 2/3, y genotipo 1/4/6).

Los estudios consistieron en dos fases – una fase de pre-tratamiento antiviral y una fase de tratamiento antiviral. En la fase de pre-tratamiento antiviral, los sujetos recibieron Revolade en forma abierta para aumentar el recuento plaquetario a $\geq 90,000/\mu\text{l}$ en ENABLE 1 y $\geq 100,000/\mu\text{l}$ para ENABLE 2. Revolade se administró a una dosis inicial de 25 mg una vez al día durante 2 semanas y aumentaron en incrementos de 25 mg durante periodos de 2 a 3 semanas hasta alcanzar el recuento plaquetario requerida para la fase 2 del estudio. El tiempo máximo en el que los sujetos pudieron recibir Revolade en forma abierta fue de 9 semanas. Si se lograba el recuento plaquetario suficiente, los sujetos se randomizaron (2:1) a la misma dosis de Revolade al final de la fase pre-tratamiento o a placebo. Revolade se administró en combinación con el tratamiento antiviral de acuerdo a su respectiva información de prescripción hasta por 48 semanas.

El objetivo primario de eficacia para los dos estudios fue la respuesta virológica sostenida (RVS), definida como el porcentaje de sujetos sin HCV-ARN detectable a las 24 semanas después de haber completado periodo de tratamiento planeado. Aproximadamente el 70 % de los sujetos fueron genotipo 1/4/6 y 30 % fueron genotipo 2/3. Aproximadamente 30 % de los sujetos había recibido previamente tratamiento para HCV, interferón pegylado mas ribavirina primordialmente. El recuento plaquetario mediana basal (aproximadamente $60,000/\mu\text{l}$) fue similar entre todos los grupos de tratamiento. El tiempo mediano para lograr el recuento plaquetario objetivo $\geq 90,000/\mu\text{l}$ (ENABLE 1) o $\geq 100,000/\mu\text{l}$ (ENABLE 2) fue de 2 semanas.

En los dos estudios HCV, una proporción significativamente mayor de sujetos tratados con REVOLADE lograron RVS comparados con aquellos tratados con placebo (véase Tabla 5). Significativamente menos sujetos tratados con REVOLADE tuvieron reducción de dosis comparados con placebo. La proporción de sujetos sin reducción de dosis antiviral fue 45 % para Revolade comparado con 27 % para placebo. Significativamente menos sujetos tratados con Revolade descontinuaron el tratamiento antiviral prematuramente comparado con placebo (45 % vs. 60 %, $p = < 0.0001$). La mayoría de los sujetos tratados con Revolade (76 %) tuvieron cuentas plaquetarias mínimas $\geq 50,000/\mu\text{l}$ comparados con 19 % con placebo. Una mayor proporción de sujetos en el grupo placebo (20 %) tuvieron caídas del recuento plaquetario mínimo por debajo de $25,000/\mu\text{l}$ durante el tratamiento comparado con el grupo

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

con Revolade (3 %). En el grupo Revolade, los índices RVS en sujetos con alta carga viral (> 800,000) fueron 18 % comparado con 8 % en el grupo placebo. Cuando fueron tratados con Revolade, significativamente mas sujetos alcanzaron posteriormente los objetivos antivirales de respuesta virológica temprana (RVT), respuesta virológica temprana completa (RVTc), respuesta de fin de tratamiento (RFT) y respuesta virológica sostenida al seguimiento en la semana 12 (RVS12) .

Tabla 5: Respuesta Virológica en ENABLE 1 y ENABLE 2

	ENABLE 1 ^a		b	
Fase de pre tratamiento antiviral	N = 715		N = 805	
% lograron el recuento plaquetario objetivo e iniciaron la terapia antiviral e	95 %		94 %	
	REVOLADE	Placebo	REVOLADE	Placebo
	n = 450	n = 232	n = 506	n = 253
Fase Tratamiento Antiviral	%	%	%	%
RVS general ^d	23	14	19	13
HCV Genotipo 2,3	35	24	34	25
HCV Genotipo 1,4,6	18	10	13	7
RVT general ^d	66	50	62	41
HCV Genotipo 2,3	84	67	83	56
HCV Genotipo 1,4,6	58	41	53	34

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la modificación de indicaciones, dosificación y grupo etario, contraindicaciones, precauciones y advertencias, e indicaciones para los productos de la referencia quedando así:

Nuevas Indicaciones: Revolade® está indicado en el tratamiento de pacientes con púrpura trombocitopénica idiopática crónica (ITP, por sus siglas en inglés) a fin de incrementar el recuento plaquetario y reducir o prevenir hemorragias en pacientes que han tenido una respuesta

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

insuficiente al tratamiento con corticoides o inmunoglobulinas o que han presentado eventos adversos serios con estos.

Revolade está indicado en pacientes con hepatitis crónica por infección viral C (HCV, por sus siglas en inglés) que cursen con Trombocitopenia para:

- Permitir el inicio de la terapia basada en Interferón
- Optimizar la terapia basada en Interferón.

Nueva dosificación y Grupo etario:

Dosificación: Los regímenes posológicos con Revolade deben ser individualizados con base en el recuento plaquetario del paciente.

En la mayoría de los pacientes, los incrementos mensurables en el recuento plaquetario toman 1-2 semanas.

Revolade debe tomarse cuando menos cuatro horas antes de cualquier producto como antiácidos, productos lácteos o complementos minerales que contengan cationes polivalentes (p.ej., aluminio, calcio, hierro, magnesio, selenio y zinc).

Revolade puede tomarse con alimentos que contengan poco (< 50 mg) o, preferiblemente, nada de calcio.

Adultos

Trombocitopenia Inmunitaria Crónica (idiopática)

Use la dosis más baja de Revolade para lograr y mantener un recuento plaquetario $\geq 50,000/\mu\text{l}$.

Los ajustes de dosis se basan en la respuesta del recuento plaquetario. No use Revolade para normalizar el recuento plaquetario.

En estudios clínicos, el recuento plaquetario generalmente aumentó dentro de 1 a 2 semanas después de iniciar Revolade, y disminuyó dentro de 1 a 2 semanas después de la discontinuación.

Régimen de Dosificación Inicial

La dosis inicial recomendada de Revolade consiste en 50 mg administrados una vez al día. Para pacientes con ascendencia del este asiático (p.ej. Chinos, Japoneses, Taiwaneses, Coreanos o Tailandeses) Revolade debe iniciarse a una dosis reducida de 25 mg una vez al día.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Vigilancia y ajuste de las dosis

Después de iniciar el tratamiento Revolade, ajuste la dosis para alcanzar y mantener un recuento plaquetario $\geq 50,000/\mu\text{l}$, según sea necesario, para reducir el riesgo de hemorragia. No exceda una dosis de 75 mg al día.

Se deben vigilar con regularidad las pruebas de hematología clínica y función hepática a lo largo de la terapia con Revolade, modificando la dosis de Revolade con base en los recuentos plaquetarios, tal como se describe en la Tabla 1. Durante la terapia con Revolade, se deben evaluar semanalmente los recuentos de sangre completa (CBCs, por sus siglas en inglés), incluyendo recuento plaquetario y análisis de sangre periférica, hasta que se haya alcanzado un recuento plaquetario estable ($\geq 50,000/\mu\text{l}$ durante cuando menos 4 semanas). Posteriormente, se deberán obtener mensualmente CBCs que incluyan recuentos plaquetarios y análisis de sangre periférica.

De acuerdo a lo que se indique clínicamente, se debe utilizar el menor régimen posológico efectivo para mantener los recuentos plaquetarios.

Tabla 1 Ajustes posológicos de Revolade

Recuento plaquetario	Ajuste posológico o respuesta
$< 50,000/\mu\text{l}$ después de cuando menos 2 semanas de terapia	Incremente la dosis diaria en 25 mg a un máximo de 75 mg/día.
$\geq 200,000/\mu\text{l}$ a $\leq 400,000/\mu\text{l}$	Disminuya la dosis diaria en 25 mg. Espere 2 semanas para evaluar los efectos de éste y cualquier ajuste posológico subsiguiente.
$> 400,000/\mu\text{l}$	Suspenda la administración de Revolade; incremente la frecuencia de la vigilancia plaquetaria a dos veces por semana. Una vez que el recuento plaquetario sea $< 150,000/\mu\text{l}$, reinicie la terapia a una dosis diaria más baja

Después de cualquier ajuste posológico en Revolade, se deben vigilar los recuentos plaquetarios cuando menos semanalmente durante 2 ó 3 semanas. Espere cuando menos 2 semanas para ver el efecto de cualquier ajuste posológico en la respuesta plaquetaria del paciente antes

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

de considerar otro ajuste posológico. En pacientes con cualquier tipo de cirrosis hepática (es decir, insuficiencia hepática), espere tres semanas antes de aumentar la dosis.

El ajuste posológico estándar, ya sea decremento o incremento, sería de 25 mg una vez al día. Sin embargo, en pocos pacientes se podría requerir la combinación de distintas potencias de tabletas administradas en días diferentes.

Discontinuación

Se deberá suspender el tratamiento con Revolade si el recuento plaquetario no aumenta a un nivel suficiente para evitar una hemorragia clínicamente importante después de cuatro semanas de tratamiento con Revolade a una dosis de 75 mg una vez al día.

Trombocitopenia asociada a Hepatitis C Crónica (HCV)

Cuando se administre Revolade en combinación con terapia antiviral deberá tener en cuenta la información para prescribir completa de los respectivos productos medicinales co-administrados para una mejor comprensión de los detalles de la administración.

Use la dosis más baja de Revolade para lograr y mantener el recuento plaquetario requerida para iniciar y optimizar el tratamiento antiviral. Los ajustes de dosis se basan en la respuesta del recuento plaquetario. No use Revolade para normalizar el recuento plaquetario. En los estudios clínicos, el recuento plaquetario generalmente aumentó dentro de 1 semana de iniciar Revolade.

Régimen de Dosificación Inicial

Inicie Revolade a dosis de 25 mg una vez al día. No es necesario un ajuste de dosis en pacientes con HCV con ascendencia del este asiático (p.ej. Chinos, Japoneses, Taiwaneses, Coreanos o Tailandeses), o pacientes con insuficiencia hepática leve.

Vigilancia y ajuste de las dosis

Ajuste la dosis de Revolade en aumentos de 25 mg cada 2 semanas según sea necesario para alcanzar el recuento plaquetario requerido para iniciar el tratamiento antiviral (véase Tabla 2). Monitoree el recuento plaquetario cada semana antes de iniciar el tratamiento antiviral.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Durante el tratamiento antiviral ajuste la dosis de Revolade según sea necesario para evitar la reducción de la dosis de Peg-interferón. Monitoree el recuento plaquetario cada semana durante el tratamiento antiviral hasta alcanzar un recuento plaquetario estable. De ahí en adelante mensualmente debe obtenerse CBC, incluyendo recuento plaquetario y frotis de sangre periférica.

No exceda la dosis de 100 mg de Revolade una vez al día.
Para instrucciones de dosificación específicas de Peg-interferón alfa o ribavirina, refiérase a la respectiva información para prescripción.

Tabla 2 Ajustes de dosis Revolade en pacientes con HCV durante tratamiento antiviral

Recuento plaquetario	Ajuste de dosis o respuesta
< 50,000/ μ l después de un mínimo de 2 semanas de tratamiento	Aumente la dosis diaria 25 mg hasta un máximo de 100 mg/día.
$\geq 200,000/\mu$ l a $\leq 400,000/\mu$ l	Disminuya la dosis 25 mg. Espere 2 semanas para evaluar los efectos de este y cualquier otro ajuste de dosis subsecuente.
> 400,000/ μ l	Suspenda Revolade; aumente la frecuencia del monitoreo plaquetario a dos veces a la semana. Una vez que el recuento plaquetario sea < 150,000/ μ l, reinicie el tratamiento a la dosis diaria más baja*.

* Para pacientes recibiendo 25 mg de Revolade una vez al día, debe considerarse para reiniciar la dosis de 12.5 mg una vez al día o alternativamente a la dosis de 25 mg cada tercer día.

Descontinuación

En pacientes con HCV genotipo 1/4/6 en pacientes que no hayan logrado respuesta virológica a la semana 12, independientemente de la decisión de continuar el tratamiento con interferón, debe considerarse la descontinuación de Revolade. Si el HCV-ARN permanece detectable después de 24 semanas de tratamiento, debe descontinuar el tratamiento con Revolade.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Debe terminarse el tratamiento con Revolade cuando se descontinúe la terapia antiviral. En caso de respuesta excesiva de el recuento plaquetario, tal y como se señala en la Tabla 2, o anomalías importantes en las pruebas de funcionamiento hepático puede requerirse discontinuación de Revolade.

Grupo Etario:

Poblaciones

Personas de edad avanzada

Existen datos limitados sobre el uso de Revolade en pacientes de 65 años de edad y mayores. En los estudios clínicos de Revolade, en general no se observaron diferencias clínicamente significativas en el perfil de seguridad de Revolade entre sujetos de cuando menos 65 años de edad y sujetos más jóvenes. En otras experiencias clínicas reportadas, no se han identificado diferencias en las respuestas entre los pacientes de edad avanzada y los más jóvenes, pero no es posible descartar que se produzca mayor sensibilidad en algunos individuos de mayor edad.

Insuficiencia hepática

Debe tenerse precaución cuando se administre Revolade a pacientes con ITP con insuficiencia hepática (puntuación ≥ 5 de la escala Child-Pugh).

Si se considera necesario el uso de Revolade para pacientes con ITP con insuficiencia hepática la dosis inicial debe ser 25 mg una vez al día.

Después del inicio de Revolade en pacientes con insuficiencia hepática espere 3 semanas antes de aumentar la dosis.

Los pacientes trombocitopénicos con insuficiencia hepática por HCV crónica deben iniciar Revolade a dosis de 25 mg una vez al día.

Niños

No se han establecido los perfiles de seguridad y eficacia de Revolade en niños.

Pacientes de Asia Oriental

En pacientes con ITP de ascendencia asiática oriental (como chinos, japoneses, taiwaneses, o coreanos, o Tailandeses), se podría contemplar el inicio de una terapia con Revolade a una dosis reducida de 25 mg administrados una vez al día.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Inicie Revolade a la dosis de 25 mg una vez en pacientes trombocitopénicos con ascendencia del este asiático con HCV crónica. Se debe seguir vigilando el recuento plaquetario de los pacientes y seguir los criterios estándar para una modificación adicional de la dosis. Para pacientes con ascendencia del este asiático con ITP o HCV con insuficiencia hepática inicie Revolade a la dosis de 25 mg una vez al día.

Nuevas Precauciones y Advertencias:

No se han establecido los perfiles de eficacia y seguridad de Revolade para su uso en el tratamiento de otros padecimientos trombocitopénicos, incluyendo Trombocitopenia inducida por quimioterapia y síndromes mielodisplásicos (MDS).

Vigilancia hepática: La administración de Revolade puede ocasionar anomalías hepatobiliares de laboratorio. En estudios clínicos en ITP crónica realizados con Revolade, se observaron incrementos en las concentraciones séricas de alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST) y bilirrubina indirecta (véase Reacciones Adversas).

En general, estos hallazgos fueron leves (de grado 1-2), reversibles y no estuvieron acompañados de síntomas clínicamente significativos que indicaran una función hepática deteriorada. En dos estudios en ITP crónica controlados con placebo, se reportaron eventos adversos de incrementos en las concentraciones de ALT en 5.7 % y 4.0 % de los pacientes tratados con Revolade y placebo, respectivamente.

En 2 estudios clínicos controlados en pacientes trombocitopénicos con HCV, se reportaron valores de ALT o AST $> 3 \times$ ULN en 34 % y 38 % de los grupos con Revolade y placebo respectivamente. La administración de Revolade en combinación con terapia con Peg-interferon/ribavirina se asocia con hiperbilirrubinemia indirecta. En general, se reportó bilirrubina total $\geq 1.5 \times$ ULN en 76 % y 50 % en los grupos con Revolade y placebo respectivamente.

Cuantifique las concentraciones séricas de ALT, AST y bilirrubina antes de iniciar el tratamiento con Revolade, cada 2 semanas durante la fase de ajuste posológico, y de manera mensual después de establecer una dosis

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

estable. Si la bilirrubina está elevada, lleve a cabo el fraccionamiento. Evalúe los resultados anormales de las pruebas hepáticas séricas con pruebas repetidas dentro de 3 a 5 días. Si se confirma la presencia de anomalías, vigile las pruebas hepáticas séricas hasta que la(s) anomalía(es) se resuelva(n), estabilice(n) o regrese(n) a sus niveles basales. Suspenda la administración de Revolade si se producen incrementos en las concentraciones de ALT ($\geq 3X$ el límite superior del valor normal [ULN]) en pacientes con funcionamiento hepático normal o en pacientes con elevaciones de transaminasas $\geq 3 X$ la basal antes del tratamiento y: sean progresivos, o sean persistentes durante ≥ 4 semanas, o, estén acompañados por un incremento en las concentraciones de bilirrubina directa, o estén acompañados por síntomas clínicos de lesión en el hígado o indicios de descompensación hepática.

Tenga precaución al administrar Revolade a pacientes con enfermedades hepáticas. En ITP crónica utilice una dosis inicial más baja de Revolade cuando lo administre Revolade a pacientes con cirrosis hepática (insuficiencia hepática).

Descompensación hepática (Uso con Interferón): Los pacientes HCV crónicos con cirrosis pueden estar en riesgo de descompensación hepática, algunos con desenlace fatal, cuando reciben tratamiento con Interferón alfa. En 2 estudios clínicos controlados en pacientes trombocitopénicos con HCV donde Revolade fue usado como necesario para lograr el recuento plaquetario requerida para recibir tratamiento antiviral, se reportaron hallazgos sugestivos de descompensación hepática más frecuentemente en el brazo con Revolade (13 %) que en el brazo placebo (7 %). Pacientes con niveles bajos de albumina (< 3.5 g/dL) o valor basal ≥ 10 del Modelo para Enfermedad Hepática en Estadio Final (End-Stage Liver Disease - MELD por sus siglas en Inglés) tuvieron un mayor riesgo de descompensación hepática. Pacientes con estas características deben ser monitoreados estrechamente para signos y síntomas de descompensación hepática. Refiérase a la respectiva información para la prescripción de interferón para ver los criterios de discontinuación. Revolade debe suspenderse si el tratamiento antiviral es discontinuado por descompensación hepática.

Complicaciones tromboticas/tromboembólicas: Los recuentos plaquetarios superiores al intervalo normal representan un riesgo teórico

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

de complicaciones trombóticas/tromboembólicas. En estudios clínicos en ITP realizados con Revolade, se observaron eventos tromboembólicos en pacientes con recuentos plaquetarios bajos y normales.

Debe tenerse precaución cuando se administre Revolade a pacientes con factores de riesgo de tromboembolismo conocidos (p.ej., Factor V de Leiden, deficiencia de ATIII, síndrome antifosfolípido). La cuenta de plaquetas debe monitorearse estrechamente y tomar en consideración el reducir la dosis o la discontinuación de Revolade si excede los niveles objetivo.

En estudios de ITP, se observaron 21 eventos tromboembólicos/trombóticos el 17 de 446 sujetos (3.8 %). Los eventos tromboembólicos (TEE por sus siglas en ingles) incluyeron: embolia que incluyó embolia pulmonar, trombosis venosa profunda, ataque isquémico transitorio, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular isquémico y sospecha de PRIND (prolongada deficiencia neurológica isquémica reversible).

No debe usarse Revolade en pacientes con insuficiencia hepática (puntuación ≥ 5 de la escala Child-Pugh) a menos que los beneficios esperados superen a los riesgos identificados de trombosis venosa portal. Cuando el tratamiento se considere adecuado, se debe tener precaución cuando se administre Revolade a pacientes con insuficiencia hepática.

En 2 estudios controlados en pacientes trombocitopénicos con HCV recibiendo tratamiento a base de interferón, 31 de 955 sujetos (3 %) tratados con Revolade experimentaron TEE (3 %) y 5 de 484 sujetos (1 %) en el grupo placebo experimentaron TEEs. La trombosis venosa portal fue el TEE más común en ambos grupos de tratamiento (1 % de pacientes tratados con Revolade versus < 1 % con placebo). No se observó relación temporal específica entre el inicio del tratamiento y el evento de TEE. La mayoría de los TEEs se resolvieron y no llevaron a la discontinuación del tratamiento antiviral.

En un estudio controlado, realizado en pacientes trombocitopénicos con hepatopatía crónica (n = 288, población de seguridad) que fueron sometidos a procedimientos invasivos programados, hubo un mayor riesgo de desarrollar trombosis de vena portal en pacientes tratados con

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

75 mg de Revolade una vez al día durante 14 días. Seis de 143 (4%) pacientes adultos con enfermedad hepática crónica que recibieron Revolade Eltrombopag experimentaron eventos tromboembólicos (todos del sistema venoso portal), y dos de 145 (1%) sujetos del grupo placebo experimentaron eventos tromboembólicos (uno del sistema venoso portal y un infarto al miocardio). Cinco sujetos tratados con Revolade Eltrombopag con un TEE experimentaron el evento en el lapso de 14 días después de completar la dosificación de Revolade Eltrombopag, y con un conteo plaquetario superior a 200,000 μ l.

Revolade no está indicado para el tratamiento de Trombocitopenia en pacientes con enfermedad hepática crónica en preparación para procedimientos invasivos.

Hemorragia después de suspender la administración de Revolade: Después de suspender el tratamiento con Revolade, en la mayoría de los pacientes los recuentos plaquetarios regresan a los niveles basales en un lapso de 2 semanas, lo cual incrementa el riesgo de hemorragias y, en algunos casos, podría ocasionar hemorragias. Se deben vigilar los recuentos plaquetarios de manera semanal durante las 4 semanas posteriores a la suspensión del tratamiento con Revolade.

Formación de reticulina en la médula ósea y riesgo de desarrollar fibrosis medular: Los agonistas de los receptores de trombopoyetina (TPO), incluyendo Revolade, son capaces de incrementar el riesgo de desarrollo o progresión de fibras de reticulina dentro de la médula ósea.

Antes de iniciar el tratamiento con Revolade, examine estrechamente el estudio citológico de sangre periférica para establecer un nivel basal de anomalías en la morfología celular. Una vez que se identifique una dosis estable de Revolade, realice un hemograma completo (CBC) con fórmula leucocítica (WBC) de manera mensual. Si se observan células inmaduras o displásicas, examine los estudios citológicos de sangre periférica en cuanto a nuevas anomalías morfológicas o agravamiento de las ya existentes (p.ej., eritrocitos deformes en forma de gota (teardrop) y nucleados, leucocitos inmaduros) o citopenia(s). Si el paciente desarrolla nuevas anomalías morfológicas, un agravamiento de las ya existentes o citopenia(s), suspenda el tratamiento con Revolade y contemple una biopsia de médula ósea, incluyendo tinción para detectar fibrosis.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Malignidades y progresión de las malignidades: Existe una preocupación teórica que consiste en que los antagonistas del TPO-R son capaces de estimular la progresión de las malignidades hematológicas existentes, como los MDS. A lo largo de los estudios clínicos realizados en ITP (n = 493), no se demostró diferencia alguna en la incidencia de las malignidades o malignidades hematológicas entre los pacientes tratados con placebo y Revolade. Esto es consistente con la información derivada de investigación no clínica, donde no se ha demostrado proliferación celular maligna tras la co-incubación de Revolade con líneas celulares de MDS, líneas celulares de leucemia múltiple y líneas celulares de tumores sólidos (colon, próstata, ovario y pulmones).

Cataratas: Se observaron cataratas en estudios toxicológicos de Revolade realizados en roedores. Se desconoce la pertinencia clínica de este hallazgo. Se recomienda una vigilancia periódica de los pacientes para descartar la formación de cataratas.

En estudios controlados en pacientes trombocitopénicos con HCV recibiendo tratamiento basado en interferón (n = 1439), se reportó progresión de catarata (s) preexistente (s) o casos nuevos de cataratas en 8 % en el grupo de Revolade y 5 % del grupo placebo.

Nuevas Interacciones

Rosuvastatina: En estudios in vitro se demostró que el Eltrombopag no es un sustrato del polipéptido transportador de aniones orgánicos, OATP1B1, sino un inhibidor de este transportador. En estudios in vitro también se demostró que el Eltrombopag es un sustrato y un inhibidor de la proteína resistente a cáncer de mama (BCRP). Cuando se administró Revolade y rosuvastatina de manera concomitante en un estudio clínico de interacciones medicamentosas, hubo un incremento en el nivel de exposición plasmática a la rosuvastatina. Cuando se administre Revolade de manera concomitante, se debe contemplar una reducción en la dosis de rosuvastatina y emprender una vigilancia cuidadosa. En estudios clínicos realizados con Revolade, se recomendó una reducción de 50% en la dosis de rosuvastatina para la administración concomitante de rosuvastatina y Revolade. La administración concomitante de Revolade y otros sustratos del OATP1B1 y la BCRP debe emprenderse con precaución.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Cationes polivalentes (quelación): El Eltrombopag experimenta una quelación con cationes polivalentes como el aluminio, el calcio, el hierro, el magnesio, el selenio y el zinc. Los antiácidos, los productos lácteos y otros productos que contienen cationes polivalentes, como complementos minerales, deben ser administrados con una diferencia de cuando menos cuatro horas de la dosificación con Revolade, a fin de evitar una reducción significativa en el nivel de absorción de Eltrombopag.

Interacción con alimentos: La administración de una dosis única de 50 mg de Revolade con un desayuno estándar, alto en contenido de calorías y grasas que incluyó productos lácteos, redujo el $AUC_{0-\infty}$ plasmática de Eltrombopag en 59 % (IC del 90 %: 54 %, 64 %) y la C_{max} en 65 % (IC del 90 %: 59 %, 70 %). Los alimentos con bajo contenido de calcio [<50 mg de calcio], incluyendo fruta, jamón de carne magra, carne de res, jugo de frutas no fortificado (sin adición de calcio, magnesio, hierro), leche de soya no fortificada y cereales no fortificados, no afectaron significativamente el nivel de exposición plasmática al Eltrombopag, independientemente de su contenido de calorías y grasas.

Lopinavir/ritonavir: La co-administración de Revolade con lopinavir/ritonavir (LPV/RTV) puede causar una disminución en la concentración de Eltrombopag. Un estudio en 40 voluntarios sanos demostró que la co-administración de una dosis única de Revolade 100 mg con dosis repetidas de LPV/RTV 400 /100 mg dos veces al día resultó en una reducción en el $AUC_{(0-\infty)}$ plasmática de Eltrombopag del 17 % (90 % CI: 6.6 %, 26.6 %). Por lo tanto, se debe tener mucha precaución cuando se co-administre Revolade con LPV/RTV. Debe monitorearse estrechamente el recuento plaquetario para asegurar un manejo médico adecuado de la dosis de Revolade cuando el tratamiento con lopinavir/ritonavir se inicie o se descontinúe.

Reacciones Adversas

En los estudios de ITP los perfiles de seguridad y eficacia de Revolade han sido demostrados en dos estudios aleatorizados, doble ciegos y controlados con placebo (TRA102537 RAISE y TRA100773B)), realizados en adultos con ITP crónica tratada previamente. En el estudio RAISE, 197 sujetos fueron distribuidos aleatoriamente en un esquema 2:1, Revolade

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

(n=135) a placebo (n=62). Los sujetos recibieron el medicamento del estudio durante un periodo de hasta 6 meses. En el estudio TRA100773B, 114 pacientes fueron distribuidos aleatoriamente y tratados durante un periodo de hasta 42 días con placebo (n=38) o bien, con Revolade (n=76).

ENABLE 1 (TPL103922 N=716) y ENABLE 2 (TPL108390 N=805) fueron estudios randomizados, doble ciego, controlados con placebo, multicéntricos que evaluaron la eficacia y seguridad de Revolade en sujetos trombocitopénicos con infección HCV quienes, por otro lado, se consideraron elegibles para iniciar el tratamiento antiviral (véase Estudios Clínicos)

En los estudios de HCV se evaluó la seguridad en todos los sujetos randomizados quienes participaron en doble ciego en la Parte 2 del ENABLE 1 (Revolade tratamiento N=449, placebo N=232) y ENABLE 2 (Revolade tratamiento N=506, placebo N=252). Los sujetos fueron analizados de acuerdo al tratamiento recibido (población total evaluada en doble ciego para seguridad, Revolade N=955 y placebo N=484).

La mayoría de las reacciones adversas asociadas con Revolade fueron de grado leve a moderado, de aparición temprana y rara vez limitantes del tratamiento.

A continuación se enlistan las reacciones adversas por clases de sistemas de órganos según el MedDRA y por frecuencia de incidencia. Las categorías de frecuencia utilizadas son:

Muy común	≥ 1 en 10
Común	≥ 1 en 100 y < 1 en 10
No común	≥ 1 en 1,000 y < 1 en 100
Rara	≥ 1 en 10,000 y < 1 en 1,000

A continuación se presentan las reacciones adversas identificadas en sujetos tratados con Revolade

Infecciones e infestaciones

Comunes	Faringitis
	Infección urinaria

En la población de los estudios de ITP Trastornos gastrointestinales

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Muy comunes Náuseas
Diarrea

Comunes Boca seca
Vómito

Trastornos hepatobiliares

Comunes Incremento en las concentraciones de aspartato
aminotransferasa
Incremento en las concentraciones de alanina
aminotransferasa

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Comunes Alopecia
Exantema

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Comunes Dolor de espalda
Dolor torácico musculoesquelético
Dolor musculoesquelético
Mialgia

**Población del estudio HCV (Revolade en combinación con tratamiento
anti-viral con interferón)**

Trastornos en sangre y sistema linfático

Muy común Anemia

Trastornos del metabolismo y nutrición

Muy común Disminución del apetito

Trastornos Psiquiátricos

Muy común Insomnio

Trastornos del sistema nervioso

Muy común Cefalea

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales

Muy común Tos

Trastornos Gastrointestinales

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Muy común Náusea
Diarrea

Trastornos Hepatobiliares
Común Hiperbilirrubinemia

Trastornos de piel y tejido subcutáneo
Muy común Prurito
Alopecia

Trastornos musculoesquelético y del tejido conectivo
Muy común Mialgia

Trastornos generales y condiciones administrativas
Muy común Fatiga
Pirexia
Calambres
Astenia
Edema periférico
Síntomatología similar a la influenza

Datos Postmercadeo
Actualmente no hay datos postmercadeo relevantes.

Propiedades Farmacológicas

...

Farmacocinética

...

Los datos concentración-tiempo de Eltrombopag plasmático colectado en 590 sujetos con HCV enrolados en estudios Fase III TPL103922/ENABLE 1 y TPL108390/ENABLE 2 se combinaron con datos de sujetos con HCV enrolados en el estudio Fase II TPL102357 y una población de pacientes adultos sanos para un análisis PK. Se presentan C_{max} y $AUC_{(0-\tau)}$ de Eltrombopag plasmático estimados para pacientes con HCV enrolados en los estudios Fase III para cada dosis estudiada en la Tabla 4. Se observó una exposición mayor al Eltrombopag se observó en pacientes con HCV a una dosis dada de Revolade.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Tabla 4 Medias Geométricas de los Parámetros Farmacocinéticos de Eltrombopag Plasmático en Estado Estacionario (IC del 95 %) en Pacientes con HCV Crónica

Revolade Dosis (una vez al día)	N	C _{max} (µg/ml)	AUC _(0-τ) (µg.h/ml)
25 mg	330	6.40 (5.97, 6.86)	118 (109, 128)
50 mg	119	9.08 (7.96, 10.35)	166 (143, 192)
75 mg	45	16.71 (14.26, 19.58)	301 (250, 363)
100 mg	96	19.19 (16.81, 21.91)	354 (304, 411)

Datos presentados como medias geométricas (IC del 95%). AUC (0-τ) y C_{max} basados en población post-hoc PK estimados a la dosis más alta en los datos de cada sujeto.

...

Poblaciones de Pacientes Especiales

....

Insuficiencia hepática

El perfil farmacocinético del Eltrombopag ha sido estudiado después de la administración de Revolade a sujetos adultos con cirrosis hepática (insuficiencia hepática.) Después de la administración de una dosis única de 50 mg, el AUC_{0-∞} de Eltrombopag experimentó una reducción de 41 % (IC del 90 %: reducción de 13 %, incremento de 128 %) en sujetos con insuficiencia hepática leve, de 93 % (IC del 90 %: 19 %, 213 %) en sujetos con insuficiencia hepática moderada, y de 80 % (IC del 90 %: 11 %, 192 %) en sujetos con insuficiencia hepática severa, en comparación con voluntarios sanos. Hubo una variabilidad sustancial y un traslapamiento significativo en los niveles de exposición entre sujetos con insuficiencia hepática y voluntarios sanos.

Se evaluó la influencia de la insuficiencia hepática en la farmacocinética de Eltrombopag después de la administración repetida, utilizando un análisis farmacocinético poblacional en 28 adultos sanos y 79 pacientes

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

con enfermedad hepática crónica. Con base en las estimaciones del análisis farmacocinético poblacional, los pacientes con cirrosis hepática (insuficiencia hepática) tuvieron valores plasmáticos más altos de $AUC_{(0-\infty)}$ de Eltrombopag, en comparación con los voluntarios sanos, y el $AUC_{(0-\infty)}$ aumentó con una mayor puntuación de Child-Pugh. En comparación con los voluntarios sanos, los pacientes con insuficiencia hepática leve tuvieron valores plasmáticos de $AUC_{(0-\infty)}$ de Eltrombopag aproximadamente 87% a 110% más altos, y los pacientes con insuficiencia hepática moderada tuvieron valores plasmáticos de $AUC_{(0-\infty)}$ de Eltrombopag aproximadamente 141% a 240% más altos.

Debe usarse Revolade con precaución y monitoreo estrecho a los pacientes con ITP con cirrosis hepática (insuficiencia hepática). Para pacientes con ITP crónica y con insuficiencia hepática leve, moderada y severa, inicie Revolade a una dosis reducida de 25 mg una vez al día.

Se condujo un análisis similar en 28 adultos sanos y 635 pacientes con HCV. Una mayoría de pacientes tuvieron puntuación Child Pugh de 5-6. Basados en análisis farmacocinéticos poblacionales estimados, los pacientes con HCV tuvieron valores plasmáticos $AUC_{(0-\infty)}$ más altos de Eltrombopag comparados con sujetos sanos, y una $AUC_{(0-\infty)}$ aumentados con puntuaciones más altas Child Pugh, los pacientes con HCV e insuficiencia hepática leve tuvieron aproximadamente 100-144 % niveles plasmáticos $AUC_{(0-\infty)}$ más altos de Eltrombopag comparados con sujetos sanos. Para pacientes con HCV inicie Revolade a dosis de 25 mg una vez al día.

Raza

La influencia de la etnicidad asiática oriental en el perfil farmacocinético del Eltrombopag fue evaluada utilizando un análisis farmacocinético poblacional en 111 adultos sanos (31 asiáticos orientales) y 88 pacientes con ITP (18 asiáticos orientales). De acuerdo a los estimadores del análisis farmacocinético poblacional, los pacientes con ITP de origen asiático oriental (es decir, japoneses, chinos, taiwaneses y coreanos) tuvieron valores de $AUC_{0-\tau}$ plasmática de Eltrombopag aproximadamente 87 % mayores que los observados en pacientes no asiáticos orientales, los cuales fueron predominantemente caucásicos, sin ajustes por diferencias en los pesos corporales.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

La influencia de la etnicidad asiática oriental en el perfil farmacocinético del Eltrombopag fue evaluada utilizando un análisis farmacocinético poblacional en 635 pacientes con HCV (145 asiáticos orientales y 69 del sureste asiático). Basados en análisis farmacocinéticos poblacionales estimados, pacientes asiáticos orientales del sureste asiático tuvieron farmacocinética similar de Eltrombopag. En promedio, pacientes asiáticos orientales y del sureste asiático tuvieron niveles plasmáticos aproximadamente 55 % más altos de Eltrombopag $AUC_{(0-\tau)}$ comparados con pacientes de otras razas quienes fueron predominantemente caucásicos.

Género

La influencia del género en el perfil farmacocinético del Eltrombopag fue evaluada utilizando un análisis farmacocinético poblacional en 111 adultos sanos (14 mujeres) y 88 pacientes con ITP (57 mujeres). De acuerdo a los estimadores del análisis farmacocinético poblacional, los pacientes femeninos con ITP tuvieron valores de $AUC_{0-\tau}$ plasmática de Eltrombopag aproximadamente 50 % mayores que los observados en pacientes varones, sin ajustes por diferencias en los pesos corporales.

Se evaluó la influencia del género en la farmacocinética de Eltrombopag mediante el análisis de 635 pacientes con HCV (260 mujeres). Basados en modelos estimados, las pacientes con HCV del sexo femenino tuvieron niveles plasmáticos de Eltrombopag $AUC_{(0-\tau)}$ aproximadamente 41 % comparado con pacientes del sexo masculino.

Población de edad avanzada

Se evaluó la diferente farmacocinética de Eltrombopag por la edad usando análisis farmacocinéticos poblacionales en 28 sujetos sanos y 635 pacientes con HCV de 19 a 74 años de edad. Basados en modelos estimados, los pacientes de edad avanzada (> 60 años) tuvieron niveles plasmáticos de Eltrombopag $AUC_{(0-\tau)}$ aproximadamente 36 % más altos comparados con pacientes más jóvenes.

Estudios Clínicos

Estudios en Trombocitopenia crónica inmune (idiopática) (ITP)

...

Estudios en hepatitis crónica C asociada a Trombocitopenia

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Se evaluó la eficacia y seguridad de Revolade en el tratamiento de la Trombocitopenia en sujetos con infección HCV en dos estudios randomizados, doble ciego, controlados con placebo. En el ENABLE 1 se utilizó Peg-interferon alfa-2a mas ribavirina para el tratamiento antiviral y en el ENABLE 2 se utilizó Peg-interferon alfa-2b mas ribavirina. En los dos estudios, los sujetos con una cuenta plaquetaria de $< 75,000/\mu\text{l}$ fueron enrolados y estratificados de acuerdo a su cuenta plaquetaria ($< 50,000/\mu\text{l}$ y $\geq 50,000/\mu\text{l}$ a $< 75,000/\mu\text{l}$), presencia de HCV ARN ($< 800,000$ IU/ml y $\geq 800,000$ IU/ml), y genotipo HCV (genotipo 2/3, y genotipo 1/4/6).

Los estudios consistieron en dos fases – una fase de pre-tratamiento antiviral y una fase de tratamiento antiviral. En la fase de pre-tratamiento antiviral, los sujetos recibieron Revolade en forma abierta para aumentar el recuento plaquetario a $\geq 90,000/\mu\text{l}$ en ENABLE 1 y $\geq 100,000/\mu\text{l}$ para ENABLE 2. Revolade se administró a una dosis inicial de 25 mg una vez al día durante 2 semanas y aumentaron en incrementos de 25 mg durante periodos de 2 a 3 semanas hasta alcanzar el recuento plaquetario requerida para la fase 2 del estudio. El tiempo máximo en el que los sujetos pudieron recibir Revolade en forma abierta fue de 9 semanas. Si se lograba el recuento plaquetario suficiente, los sujetos se randomizaron (2:1) a la misma dosis de Revolade al final de la fase pre-tratamiento o a placebo. Revolade se administró en combinación con el tratamiento antiviral de acuerdo a su respectiva información de prescripción hasta por 48 semanas.

El objetivo primario de eficacia para los dos estudios fue la respuesta virológica sostenida (RVS), definida como el porcentaje de sujetos sin HCV-ARN detectable a las 24 semanas después de haber completado periodo de tratamiento planeado. Aproximadamente el 70 % de los sujetos fueron genotipo 1/4/6 y 30 % fueron genotipo 2/3. Aproximadamente 30 % de los sujetos había recibido previamente tratamiento para HCV, interferón pegylado mas ribavirina primordialmente. El recuento plaquetario mediana basal (aproximadamente $60,000/\mu\text{l}$) fue similar entre todos los grupos de tratamiento. El tiempo mediano para lograr el recuento plaquetario objetivo $\geq 90,000/\mu\text{l}$ (ENABLE 1) o $\geq 100,000/\mu\text{l}$ (ENABLE 2) fue de 2 semanas.

En los dos estudios HCV, una proporción significativamente mayor de sujetos tratados con REVOLADE lograron RVS comparados con aquellos tratados con placebo (véase Tabla 5). Significativamente menos sujetos

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



tratados con REVOLADE tuvieron reducción de dosis comparados con placebo. La proporción de sujetos sin reducción de dosis antiviral fue 45 % para Revolade comparado con 27 % para placebo. Significativamente menos sujetos tratados con Revolade descontinuaron el tratamiento antiviral prematuramente comparado con placebo (45 % vs. 60 %, $p = < 0.0001$). La mayoría de los sujetos tratados con Revolade (76 %) tuvieron cuentas plaquetarias mínimas $\geq 50,000/\mu\text{l}$ comparados con 19 % con placebo. Una mayor proporción de sujetos en el grupo placebo (20 %) tuvieron caídas del recuento plaquetario mínimo por debajo de $25,000/\mu\text{l}$ durante el tratamiento comparado con el grupo con Revolade (3 %). En el grupo Revolade, los índices RVS en sujetos con alta carga viral ($> 800,000$) fueron 18 % comparado con 8 % en el grupo placebo. Cuando fueron tratados con Revolade, significativamente más sujetos alcanzaron posteriormente los objetivos antivirales de respuesta virológica temprana (RVT), respuesta virológica temprana completa (RVTc), respuesta de fin de tratamiento (RFT) y respuesta virológica sostenida al seguimiento en la semana 12 (RVS12) .

Tabla 5: Respuesta Virológica en ENABLE 1 y ENABLE 2

	ENABLE 1 ^a		^b	
Fase de pre tratamiento antiviral	N = 715		N = 805	
% lograron el recuento plaquetario objetivo e iniciaron la terapia antiviral ^c	95 %		94 %	
	REVOLADE	Placebo	REVOLADE	Placebo
	n = 450	n = 232	n = 506	n = 253
Fase Tratamiento Antiviral	%	%	%	%
RVS general ^d	23	14	19	13
HCV Genotipo 2,3	35	24	34	25
HCV Genotipo 1,4,6	18	10	13	7
RVT general ^d	66	50	62	41
HCV Genotipo 2,3	84	67	83	56
HCV Genotipo 1,4,6	58	41	53	34

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Asimismo, el interesado debe ajustar la información para prescribir a la indicación conceptuada y reenviar el documento para su revisión.

**3.3.15. RITALINA® LA 20 mg CÁPSULAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA
RITALINA® LA CÁPSULAS DE LIBERACIÓN MODIFICADA 40 mg
RITALINA® LA CÁPSULAS DE LIBERACIÓN MODIFICADA 30 mg**

Expediente : 19930175/19930177/19930176
Radicado : 13050163 / 2013015985 / 2013017211
Fecha : 2013/06/21 y 2013/09/09
Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición:

Cada cápsula de liberación prolongada contiene 20 mg de clorhidrato de metilfenidato.

Cada cápsula de liberación prolongada contiene 40 mg de clorhidrato de metilfenidato.

Cada cápsula de liberación prolongada contiene 30 mg de clorhidrato de metilfenidato.

Forma farmacéutica: Cápsula de liberación prolongada

Indicaciones: Trastorno por déficit de atención con hiperactividad (ADHD, DSM-IV [69].

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al metilfenidato o cualquiera de los excipientes, ansiedad y tensión, agitación e hipertiroidismo. Enfermedades cardiovasculares preexistentes, como hipertensión arterial grave, angina de pecho, arteriopatía oclusiva, insuficiencia cardíaca, cardiopatías congénitas hemodinámicamente significativas, miocardiopatías, infarto de miocardio, arritmias potencialmente mortales y canalopatías (trastornos causados por disfunción de los canales iónicos). Durante el tratamiento con inhibidores no selectivos e irreversibles de la monoaminoxidasa (MAO) o en un plazo de un

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

mínimo de 2 semanas después de suspender la administración de dichos fármacos debido al riesgo de crisis hipertensiva. Glaucoma, feocromocitoma; diagnóstico o antecedentes familiares de síndrome de Gilles de la Tourette.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Acta No. 25 de 2013 numerales 3.3.1, 3.3.2 y 3.3.3, con el fin de continuar la aprobación de los siguientes puntos para los productos de la referencia.

- Modificación de Indicaciones.
- Inserto versión 2012-PSB/GLC-0585-s de 29 de noviembre de 2012.
- Declaración Sucinta versión 2012-PSB/GLC-0585-s de 29 de noviembre de 2012.

Nuevas Indicaciones Ritalina® LA 20 mg: Ritalina LA está indicada para el tratamiento del TDAH en niños de 6 años o más y en adultos.

Nuevas Indicaciones Ritalina® LA cápsulas de liberación modificada 40 mg: Ritalina LA está indicada para el tratamiento del TDAH en niños de 6 años o más y en adultos.

Narcolepsia con síntomas de somnolencia diurna, episodios inapropiados de sueño y pérdida súbita del tono de los músculos voluntarios.

Nuevas Indicaciones Ritalina ® LA cápsulas de liberación modificada 30 mg: Ritalina LA está indicada para el tratamiento del TDAH en niños de 6 años o más y en adultos.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presentó respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 25 de 2013, numerales 3.3.1., 3.3.2. y 3.3.3, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la modificación de indicaciones para los productos de la referencia, así:

Nuevas Indicaciones Ritalina® LA 20 mg: Ritalina LA está indicada para el tratamiento del TDAH en niños de 6 años o más y en adultos.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Nuevas Indicaciones Ritalina® LA cápsulas de liberación modificada 40 mg: Ritalina LA está indicada para el tratamiento del TDAH en niños de 6 años o más y en adultos.

Narcolepsia con síntomas de somnolencia diurna, episodios inapropiados de sueño y pérdida súbita del tono de los músculos voluntarios.

Nuevas Indicaciones Ritalina® LA cápsulas de liberación modificada 30 mg: Ritalina LA está indicada para el tratamiento del TDAH en niños de 6 años o más y en adultos.

Asimismo, la Sala recomienda aprobar el Inserto versión 2012-PSB/GLC-0585-s de 29 de noviembre de 2012 y la Declaración Sucinta versión 2012-PSB/GLC-0585-s de 29 de noviembre de 2012, para los productos de la referencia.

3.3.16. CALADRYL CLEAR LOTION.

Expediente : 215148
Radicado : 2013076650
Fecha : 2013/07/12
Interesado : Mcneil LA LLC

Composición: Cada 100 mL contienen Clorhidrato de Pramoxina 1000 mg + Acetato de Zinc Dihidrato equivalente a Acetato de Zinc Anhidro 100mg.

Forma farmacéutica: loción

Indicaciones: Antipruriginoso y analgésico externo

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al producto o a cualquiera de los componentes. No debe aplicarse en o cerca de los ojos o de la nariz. No debe aplicarse en áreas extensas de la piel. Si la irritación no desaparece o empeora al cabo de 7 días, o si desaparece y reaparece a los pocos días, suspender el producto.

Reacciones adversas: La pramoxina puede producir dermatitis alérgica (ardor o picazón)

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

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 la modificación a la dosificación, indicación, contraindicación, interacciones, sobredosis e información en el Rotulado frontal.

Dosificación propuesta: Adultos y niños mayores de 2 años, 3 a 4 veces al día, máximo 7 días.

Indicaciones propuestas: Antipruriginoso. Alivia la picazón asociada a brotes e irritaciones, picaduras de insectos, quemaduras de sol.

Contraindicaciones propuestas: No ingerir. Si los síntomas persisten al cabo de 7 días u observa irritación, resequedad de piel o alergia, suspenda su uso y consulte al médico. En embarazo, lactancia y niños menores de 2 años: si los síntomas persisten consulte a su médico.

Interacciones: No reportadas.

Sobredosis: En caso de sobredosis suspender su uso y buscar atención médica de inmediato

Rotulado frontal: Loción transparente Tópico dermatológico. Para el alivio de Brotes e irritaciones menores Picaduras de insectos Quemaduras de sol, solicitadas 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 recomienda aprobar la siguiente información para el producto de la referencia:

Indicaciones: Antipruriginoso. Alivia la picazón asociada a brotes e irritaciones, picaduras de insectos, quemaduras de sol.

Contraindicaciones: No ingerir. Si los síntomas persisten al cabo de 7 días u observa irritación, resequedad de piel o alergia, suspenda su uso y consulte al médico. En embarazo, lactancia y niños menores de 2 años: si los síntomas persisten consulte a su médico.

Interacciones: No reportadas.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Sobredosis: En caso de sobredosis suspender su uso y buscar atención médica de inmediato

Dosificación: Adultos y niños mayores de 2 años, 3 a 4 veces al día, máximo 7 días.

Rotulado frontal: Loción transparente. Tópico dermatológico. Para el alivio de Brotes e irritaciones menores: Picaduras de insectos, quemaduras de sol.

**3.3.17. KOGENATE ® FS FACTOR ANTIHEMOFILICO
RECOMBINANTE 250 UI. FORMULADO CON SUCROSA
KOGENATE ® FS FACTOR ANTIHEMOFILICO
RECOMBINANTE 500 UI .FORMULADO CON SUCROSA.
KOGENATE ® FS FACTOR ANTIHEMOFILICO
RECOMBINANTE 1000 UI
KOGENATE ® FS FACTOR ANTIHEMOFILICO
RECOMBINANTE 1000 UI**

Expediente : 19947691 / 19947689 / 19947690 / 20021928

Radicado : 2013068929

Fecha : 25/06/2013

Interesado : Bayer Healthcare A.G.

Composición:

- Cada frasco vial contiene 250 UI de factor anti hemofílico recombinado.
- Cada frasco vial contiene 500 UI de factor anti hemofílico recombinado.
- Cada frasco vial contiene 1000 UI de factor anti hemofílico recombinado.
- Cada frasco vial contiene 2000 UI de factor anti hemofílico recombinado.

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable.

Indicaciones: Tratamiento de la hemofilia clásica (hemofilia A) en la cual haya una deficiencia comprobada de actividad del factor de coagulación VIII del plasma. En profilaxis de niños con hemofilia A severa

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto y específicamente a las proteínas de ratón o hámster. Úsese bajo estricta vigilancia 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.

- Ampliación de indicaciones.
- Inserto de 07 de junio de 2013 versión CCDS 7 del 07/03/2013.
- Información para prescribir de 07 de junio de 2013 versión CCDS 7 del 07/03/2013.

Nuevas Indicaciones:

- Tratamiento de la hemofilia A y profilaxis del sangrado.
- Tratamiento profiláctico de rutina para prevenir o reducir la frecuencia de episodios de sangrado en adultos con hemofilia A.
- Tratamiento profiláctico de pacientes pediátricos para reducir la frecuencia de episodios de sangrado espontáneos en la hemofilia A y disminuir considerablemente el riesgo de daño articular en comparación con el tratamiento episódico.
- Kogenate® no contiene factor de von Willebrand y no está indicado para tratar la enfermedad de von Willebrand.

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 quedando así:

Nuevas Indicaciones:

- **Tratamiento de la hemofilia A y profilaxis del sangrado.**
- **Tratamiento profiláctico de rutina para prevenir o reducir la frecuencia de episodios de sangrado en adultos con hemofilia A severa.**
- **Tratamiento profiláctico de pacientes pediátricos para reducir la frecuencia de episodios de sangrado espontáneos en la**

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

hemofilia A y disminuir considerablemente el riesgo de daño articular en comparación con el tratamiento episódico.

- Kogenate® no contiene factor de von Willebrand y no está indicado para tratar la enfermedad de von Willebrand.

Asimismo, el interesado debe ajustar el inserto y la información para prescribir a las indicaciones conceptuadas.

**3.3.18. MICARDIS® PLUS 80 mg / 25 mg
MICARDIS® PLUS 80 mg / 12, 5 mg**

Expediente : 19976402 / 19929606
Radicado : 2013079835
Fecha : 2013/07/19
Interesado : Boehringer Ingelheim International GMBH.

Composición:

Cada tableta contiene Telmisartán 80 mg / hidroclorotiazida 25 mg.

Cada tableta contiene Telmisartán 80 mg / hidroclorotiazida 12,5 mg

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Antihipertensor.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a sus componentes o a las sulfonamidas, colestasis y obstrucción biliar, lesión hepática o renal severas, hipercalcemia, hipocalcemia, segundo y tercer trimestre del embarazo, lactancia y menores de 18 años. El medicamento contiene sorbitol por lo que no es adecuado con pacientes con intolerancia a la fructuosa.

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 de Indicaciones
- Modificación de Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones.
- Inserto versión 0252-10 del 07/06/2013.
- Información para prescribir versión 0252-10 del 07/06/2013.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Nuevas Indicaciones: Tratamiento de la hipertensión esencial. Como tratamiento combinado a dosis fija, Micardis Plus está indicado en pacientes cuya presión arterial no está suficientemente controlada con monoterapia de telmisartán o hidroclorotiazida.

Nuevas Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo, a cualquiera de los componentes del producto, o a cualquier derivado de sulfonamidas, como hidroclorotiazida.

- Segundo y tercer trimestres del embarazo.
- Lactancia.
- Colestasis y trastornos obstructivos biliares.
- Insuficiencia hepática severa.
- Insuficiencia renal severa (depuración de creatinina < 30 ml/min).
- Hipokalemia refractaria, hipercalcemia.
- El uso concomitante de Micardis® Plus con aliskiren está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (tasa de filtración glomerular < 60 ml/min/1.73 m²).
- El uso del producto está contraindicado en caso de condiciones hereditarias raras que pueden ser incompatibles con excipientes del producto.

Nuevas Advertencias y Precauciones Especiales:

Embarazo: Los antagonistas del receptor de angiotensina II no se deben iniciar durante el embarazo, a menos que continuar con la terapia se considere como esencial, pacientes planeando quedar embarazadas deben cambiar a tratamientos antihipertensivos, que posean un establecido perfil de seguridad en embarazo.

Cuando se diagnostica embarazo, el tratamiento con antagonistas del receptor de angiotensina II debe suspenderse de inmediato, y de ser apropiado, deberá ser iniciada una terapia alternativa.

Insuficiencia hepática: No debe administrarse a pacientes con colestasis, trastornos biliares obstructivos o insuficiencia hepática severa, dado que telmisartán se elimina mayoritariamente por bilis. Estos pacientes podrían tener una reducción de la depuración hepática de telmisartán.

Debe emplearse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática o enfermedad hepática progresiva, ya que pequeñas alteraciones del equilibrio

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

de líquidos y electrolitos pueden precipitar un coma hepático. No se dispone de experiencia clínica con Micardis* Plus en pacientes con insuficiencia hepática.

Hipertensión renovascular: Existe riesgo aumentado de hipotensión severa e insuficiencia renal en pacientes con estenosis bilateral de la arteria renal o estenosis de arteria de riñón único funcional cuando son tratados con drogas que afectan el sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Insuficiencia renal y trasplante de riñón: Micardis* Plus no debe ser empleado en pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina < 30 ml/min). No existe experiencia con Micardis* Plus en pacientes con insuficiencia renal severa o recientemente trasplantados de riñón. Existe una limitada experiencia con Micardis* Plus en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada, por lo que se recomienda monitoreo de los niveles séricos de potasio, creatinina y ácido úrico. En pacientes con alteración de la función renal, podría presentarse azoemia relacionada con el diurético tiazídico.

Depleción de volumen intravascular: En pacientes con disminución del volumen plasmático o de la concentración de sodio debido a tratamiento diurético intenso, dieta restrictiva en sal, diarrea o vómitos, puede presentarse hipotensión sintomática, especialmente luego de la primera dosis. Estas situaciones deben ser corregidas antes de la administración de Micardis* Plus.

Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona: Como consecuencia de la inhibición del sistema renina - angiotensina -aldosterona se han descrito cambios en la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) en individuos susceptibles, especialmente si se combinan productos medicinales que afectan este sistema. El bloqueo dual del sistema renina - angiotensina -aldosterona (por ejemplo al añadir un Inhibidor de la Enzima Convertidora de Angiotensina II (IECA) o el inhibidor directo de renina aliskiren a un antagonista del receptor de angiotensina II) deberá ser entonces limitado a casos individualmente definidos, con un monitoreo estrecho de la función renal.

Otras patologías que cursan con estimulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona: En pacientes cuyo tono vascular y función renal depende predominantemente del sistema renina-angiotensina-aldosterona (por ej.: pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva severa o enfermedad renal subyacente incluyendo estenosis de la arteria renal), el tratamiento con otras drogas que afecten el sistema se ha asociado a hipotensión aguda, hiperazoemia, oliguria, y raramente, insuficiencia renal aguda.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Aldosteronismo primario: Los pacientes con aldosteronismo primario no responden, generalmente, a los tratamientos que actúan por inhibición del sistema renina-angiotensina. En consecuencia no se recomienda el uso de Micardis* Plus.

Estenosis valvular aórtica y mitral, cardiomiopatía hipertrófica obstructiva: Como sucede con otros vasodilatadores, se recomienda especial cuidado en pacientes con estenosis aórtica o mitral, o cardiomiopatía hipertrófica obstructiva.

Efectos metabólicos y endócrinos: El tratamiento con tiazidas puede alterar la tolerancia a la glucosa. Los pacientes diabéticos podrían requerir ajuste de dosis de insulina o hipoglucemiantes orales. Durante el tratamiento con tiazidas puede ponerse de manifiesto una diabetes mellitus latente. Un aumento de los niveles de colesterol y triglicéridos se ha asociado con el tratamiento diurético con tiazidas; sin embargo, con la dosis de 12,5 mg contenida en Micardis* Plus no se han descrito efectos o éstos han sido mínimos. En algunos pacientes tratados con tiazidas puede aparecer hiperuricemia o desencadenarse una gota manifiesta.

Desequilibrio electrolítico: Los diuréticos tiazídicos pueden ser causa de desbalance de líquidos o electrolitos (hipokalemia, hiponatremia, alcalosis hipoclorémica). Debe procederse a la determinación periódica de los electrolitos en suero a intervalos adecuados.

Son signos de indicio de desbalance de líquidos o de electrolitos, la sequedad de boca, sed, astenia, letargia, somnolencia, inquietud, dolor muscular o calambres, fatiga muscular, hipotensión, oliguria, taquicardia y trastornos gastrointestinales como náuseas y vómitos.

No obstante, el tratamiento conjunto con telmisartan podría reducir el riesgo de hipokalemia inducida por diuréticos. El riesgo de hipokalemia es máximo en pacientes con cirrosis hepática, en pacientes con diuresis manifiesta, en pacientes que reciben una ingesta oral inadecuada de electrolitos y en pacientes tratados simultáneamente con corticoesteroides o corticotropina (ACTH). En contraste, debido al efecto antagonista sobre los receptores de la angiotensina II (AT₁), podría ocurrir hiperkalemia. Sin bien no se ha documentado una hiperkalemia clínicamente significativa con Micardis* Plus, los factores de riesgo para el desarrollo de hiperkalemia incluyen insuficiencia renal y/o cardíaca y diabetes mellitus. Con Micardis* Plus deben administrarse

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

conjuntamente con precaución, diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio o sustitutos de la sal conteniendo potasio.

No existe evidencia de que Micardis* Plus reduzca o prevenga la hiponatremia inducida por diuréticos. Por lo general el déficit de cloruro es leve y no suele requerir tratamiento.

Las tiazidas pueden disminuir la excreción urinaria de calcio, y causar elevaciones leves e intermitentes del calcio sérico en ausencia de un desorden conocido del metabolismo de calcio. Una marcada hipercalcemia puede evidenciar un hiperparatiroidismo encubierto. La administración de tiazidas debe interrumpirse antes de realizar las pruebas de la función paratiroidea. Las tiazidas también podrían provocar hipomagnesemia por aumento de su excreción urinaria.

Sorbitol: La dosis máxima diaria recomendada de Micardis* Plus contiene 169 mg de sorbitol en la concentración de dosis 40/12,5 mg y 338 mg de sorbitol en la concentración de dosis 80/12,5 mg y 80/25 mg. Pacientes con condición hereditaria rara de intolerancia a la fructosa no deberían tomar este medicamento.

Diabetes mellitus: En pacientes diabéticos con un riesgo cardiovascular adicional, por ejemplo pacientes con diabetes mellitus y enfermedad coronaria coexistente, el riesgo de infarto de miocardio fatal y de muerte súbita cardiovascular puede incrementarse con el uso de agentes para disminuir la presión arterial como bloqueadores de los receptores de angiotensina o los inhibidores de la ECA. En los pacientes con diabetes mellitus, la enfermedad coronaria puede ser asintomática y por lo tanto no estar diagnosticada. Los pacientes con diabetes mellitus deben ser sometidos a una evaluación diagnóstica apropiada, por ej. Prueba de esfuerzo, para detectar y tratar la enfermedad coronaria adecuadamente antes de iniciar el tratamiento con Micardis* Plus.

Lactosa: La dosis máxima diaria recomendada de Micardis* Plus contiene 112 mg de lactosa en la concentración de 80/12.5 mg y 99 mg de lactosa en la concentración 80/25 mg. Pacientes con condición hereditaria rara de intolerancia a la galactosa por ej. Galactosemia no deberían tomar este medicamento.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Otras: Como sucede con cualquier tratamiento antihipertensivo, una reducción excesiva de la tensión arterial en pacientes con cardiopatía isquémica podría resultar en infarto de miocardio o accidente vascular.

General: Pueden producirse reacciones de hipersensibilidad a hidroclorotiazida en pacientes con o sin historia de hipersensibilidad o asma bronquial. Se ha reportado exacerbación o activación de lupus eritematoso sistémico con el uso de tiazidas.

Miopía aguda y glaucoma secundario de ángulo estrecho: La hidroclorotiazida, una sulfonamida, puede causar una reacción idiosincrática, dando lugar a miopía aguda transitoria y glaucoma agudo de ángulo estrecho. Los síntomas incluyen la aparición aguda de dolor ocular y disminución de la agudeza visual que por lo general ocurren en un plazo de horas a una semana de la iniciación del medicamento. Si no se trata el glaucoma agudo de ángulo estrecho puede llevar a la pérdida permanente de la visión. El tratamiento primario consiste en la suspensión inmediata de la hidroclorotiazida. Puede ser necesario considerar tratamientos médicos o quirúrgicos si la presión intraocular se mantiene descontrolada. Los factores de riesgo para el desarrollo agudo de un glaucoma de ángulo estrecho pueden incluir una historia de alergia a las sulfonamidas o a la penicilina.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la modificación de indicaciones, contraindicaciones, precauciones y advertencias para los productos de la referencia, quedando así:

Nuevas Indicaciones: Tratamiento de la hipertensión esencial. Como tratamiento combinado a dosis fija, Micardis Plus está indicado en pacientes cuya presión arterial está suficientemente controlada con el uso de telmisartán e hidroclorotiazida de manera independiente.

Nuevas Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo, a cualquiera de los componentes del producto, o a cualquier derivado de sulfonamidas, como hidroclorotiazida.

- Segundo y tercer trimestres del embarazo.
- Lactancia.
- Colestasis y trastornos obstructivos biliares.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

- Insuficiencia hepática severa.
- Insuficiencia renal severa (depuración de creatinina < 30 ml/min).
- Hipokalemia refractaria, hipercalcemia.
- El uso concomitante de Micardis® Plus con aliskiren está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (tasa de filtración glomerular < 60 ml/min/1.73 m²).
- El uso del producto está contraindicado en caso de condiciones hereditarias raras que pueden ser incompatibles con excipientes del producto.

Sin embargo, el interesado debe incluir en las contraindicaciones:
Embarazo y estenosis bilateral de la arteria renal

Nuevas Advertencias y Precauciones Especiales:

Embarazo: Los antagonistas del receptor de angiotensina II no se deben iniciar durante el embarazo, a menos que continuar con la terapia se considere como esencial, pacientes planeando quedar embarazadas deben cambiar a tratamientos antihipertensivos, que posean un establecido perfil de seguridad en embarazo.

Cuando se diagnostica embarazo, el tratamiento con antagonistas del receptor de angiotensina II debe suspenderse de inmediato, y de ser apropiado, deberá ser iniciada una terapia alternativa.

Insuficiencia hepática: No debe administrarse a pacientes con colestasis, trastornos biliares obstructivos o insuficiencia hepática severa, dado que telmisartan se elimina mayoritariamente por bilis. Estos pacientes podrían tener una reducción de la depuración hepática de telmisartan.

Debe emplearse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática o enfermedad hepática progresiva, ya que pequeñas alteraciones del equilibrio de líquidos y electrolitos pueden precipitar un coma hepático. No se dispone de experiencia clínica con Micardis* Plus en pacientes con insuficiencia hepática.

Hipertensión renovascular: Existe riesgo aumentado de hipotensión severa e insuficiencia renal en pacientes con estenosis bilateral de la arteria renal o estenosis de arteria de riñón único funcional cuando son tratados con drogas que afectan el sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Insuficiencia renal y trasplante de riñón: Micardis* Plus no debe ser empleado en pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina < 30 ml/min). No existe experiencia con Micardis* Plus en pacientes con insuficiencia renal severa o recientemente trasplantados de riñón. Existe una limitada experiencia con Micardis* Plus en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada, por lo que se recomienda monitoreo de los niveles séricos de potasio, creatinina y ácido úrico. En pacientes con alteración de la función renal, podría presentarse azoemia relacionada con el diurético tiazídico.

Depleción de volumen intravascular: En pacientes con disminución del volumen plasmático o de la concentración de sodio debido a tratamiento diurético intenso, dieta restrictiva en sal, diarrea o vómitos, puede presentarse hipotensión sintomática, especialmente luego de la primera dosis. Estas situaciones deben ser corregidas antes de la administración de Micardis* Plus.

Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona: Como consecuencia de la inhibición del sistema renina - angiotensina - aldosterona se han descrito cambios en la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) en individuos susceptibles, especialmente si se combinan productos medicinales que afectan este sistema. El bloqueo dual del sistema renina - angiotensina - aldosterona (por ejemplo al añadir un Inhibidor de la Enzima Convertidora de Angiotensina II (IECA) o el inhibidor directo de renina aliskiren a un antagonista del receptor de angiotensina II) deberá ser entonces limitado a casos individualmente definidos, con un monitoreo estrecho de la función renal.

Otras patologías que cursan con estimulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona: En pacientes cuyo tono vascular y función renal depende predominantemente del sistema renina-angiotensina-aldosterona (por ej.: pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva severa o enfermedad renal subyacente incluyendo estenosis de la arteria renal), el tratamiento con otras drogas que afecten el sistema se ha asociado a hipotensión aguda, hiperazoemia, oliguria, y raramente, insuficiencia renal aguda.

Aldosteronismo primario: Los pacientes con aldosteronismo primario no responden, generalmente, a los tratamientos que actúan por inhibición

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

del sistema renina-angiotensina. En consecuencia no se recomienda el uso de Micardis* Plus.

Estenosis valvular aórtica y mitral, cardiomiopatía hipertrófica obstructiva: Como sucede con otros vasodilatadores, se recomienda especial cuidado en pacientes con estenosis aórtica o mitral, o cardiomiopatía hipertrófica obstructiva.

Efectos metabólicos y endócrinos: El tratamiento con tiazidas puede alterar la tolerancia a la glucosa. Los pacientes diabéticos podrían requerir ajuste de dosis de insulina o hipoglucemiantes orales. Durante el tratamiento con tiazidas puede ponerse de manifiesto una diabetes mellitus latente. Un aumento de los niveles de colesterol y triglicéridos se ha asociado con el tratamiento diurético con tiazidas; sin embargo, con la dosis de 12,5 mg contenida en Micardis* Plus no se han descrito efectos o éstos han sido mínimos. En algunos pacientes tratados con tiazidas puede aparecer hiperuricemia o desencadenarse una gota manifiesta.

Desequilibrio electrolítico: Los diuréticos tiazídicos pueden ser causa de desbalance de líquidos o electrolitos (hipokalemia, hiponatremia, alcalosis hipoclorémica). Debe procederse a la determinación periódica de los electrolitos en suero a intervalos adecuados.

Son signos de indicio de desbalance de líquidos o de electrolitos, la sequedad de boca, sed, astenia, letargia, somnolencia, inquietud, dolor muscular o calambres, fatiga muscular, hipotensión, oliguria, taquicardia y trastornos gastrointestinales como náuseas y vómitos.

No obstante, el tratamiento conjunto con telmisartan podría reducir el riesgo de hipokalemia inducida por diuréticos. El riesgo de hipokalemia es máximo en pacientes con cirrosis hepática, en pacientes con diuresis manifiesta, en pacientes que reciben una ingesta oral inadecuada de electrolitos y en pacientes tratados simultáneamente con corticoesteroides o corticotropina (ACTH). En contraste, debido al efecto antagonista sobre los receptores de la angiotensina II (AT₁), podría ocurrir hiperkalemia. Sin bien no se ha documentado una hiperkalemia clínicamente significativa con Micardis* Plus, los factores de riesgo para el desarrollo de hiperkalemia incluyen insuficiencia renal y/o cardíaca y diabetes mellitus. Con Micardis* Plus deben administrarse conjuntamente

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

con precaución, diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio o sustitutos de la sal conteniendo potasio.

No existe evidencia de que Micardis* Plus reduzca o prevenga la hiponatremia inducida por diuréticos. Por lo general el déficit de cloruro es leve y no suele requerir tratamiento.

Las tiazidas pueden disminuir la excreción urinaria de calcio, y causar elevaciones leves e intermitentes del calcio sérico en ausencia de un desorden conocido del metabolismo de calcio. Una marcada hipercalcemia puede evidenciar un hiperparatiroidismo encubierto. La administración de tiazidas debe interrumpirse antes de realizar las pruebas de la función paratiroidea. Las tiazidas también podrían provocar hipomagnesemia por aumento de su excreción urinaria.

Sorbitol: La dosis máxima diaria recomendada de Micardis* Plus contiene 169 mg de sorbitol en la concentración de dosis 40/12,5 mg y 338 mg de sorbitol en la concentración de dosis 80/12,5 mg y 80/25 mg. Pacientes con condición hereditaria rara de intolerancia a la fructosa no deberían tomar este medicamento.

Diabetes mellitus: En pacientes diabéticos con un riesgo cardiovascular adicional, por ejemplo pacientes con diabetes mellitus y enfermedad coronaria coexistente, el riesgo de infarto de miocardio fatal y de muerte súbita cardiovascular puede incrementarse con el uso de agentes para disminuir la presión arterial como bloqueadores de los receptores de angiotensina o los inhibidores de la ECA. En los pacientes con diabetes mellitus, la enfermedad coronaria puede ser asintomática y por lo tanto no estar diagnosticada. Los pacientes con diabetes mellitus deben ser sometidos a una evaluación diagnóstica apropiada, por ej. Prueba de esfuerzo, para detectar y tratar la enfermedad coronaria adecuadamente antes de iniciar el tratamiento con Micardis* Plus.

Lactosa: La dosis máxima diaria recomendada de Micardis* Plus contiene 112 mg de lactosa en la concentración de 80/12.5 mg y 99 mg de lactosa en la concentración 80/25 mg. Pacientes con condición hereditaria rara de intolerancia a la galactosa por ej. Galactosemia no deberían tomar este medicamento.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Otras: Como sucede con cualquier tratamiento antihipertensivo, una reducción excesiva de la tensión arterial en pacientes con cardiopatía isquémica podría resultar en infarto de miocardio o accidente vascular.

General: Pueden producirse reacciones de hipersensibilidad a hidroclorotiazida en pacientes con o sin historia de hipersensibilidad o asma bronquial. Se ha reportado exacerbación o activación de lupus eritematoso sistémico con el uso de tiazidas.

Miopía aguda y glaucoma secundario de ángulo estrecho: La hidroclorotiazida, una sulfonamida, puede causar una reacción idiosincrática, dando lugar a miopía aguda transitoria y glaucoma agudo de ángulo estrecho. Los síntomas incluyen la aparición aguda de dolor ocular y disminución de la agudeza visual que por lo general ocurren en un plazo de horas a una semana de la iniciación del medicamento. Si no se trata el glaucoma agudo de ángulo estrecho puede llevar a la pérdida permanente de la visión. El tratamiento primario consiste en la suspensión inmediata de la hidroclorotiazida. Puede ser necesario considerar tratamientos médicos o quirúrgicos si la presión intraocular se mantiene descontrolada. Los factores de riesgo para el desarrollo agudo de un glaucoma de ángulo estrecho pueden incluir una historia de alergia a las sulfonamidas o a la penicilina

Asimismo, la Sala considera que el interesado debe ajustar el inserto y la información para prescribir a las indicaciones y contraindicaciones conceptuadas.

**3.3.19. TROBALT 50 mg TABLETAS
TROBALT 100 mg TABLETAS
TROBALT 200 mg TABLETAS
TROBALT 300 mg TABLETAS
TROBALT 400 mg TABLETAS**

Expediente : 20045070 / 20056978 / 20056983 / 20056975 / 20056986
Radicado : 2013070997
Fecha : 2013/06/28
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.

Composición:
Cada tableta recubierta contiene 50 mg de Retigabina.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Cada tableta recubierta contiene 100 mg de Retigabina.
Cada tableta recubierta contiene 200 mg de Retigabina.
Cada tableta recubierta contiene 300 mg de Retigabina.
Cada tableta recubierta contiene 400 mg de Retigabina.

Forma farmacéutica: tableta cubierta con película

Indicaciones: Tratamiento complementario de crisis parciales con o sin generalización secundaria en pacientes con epilepsia.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento, embarazo y lactancia

Precauciones y Advertencias: Retención urinaria: Trobalt debe ser usado con precaución en pacientes con riesgo de retención urinaria, y se recomienda que se aconseje a los pacientes sobre el riesgo de estos posibles efectos.

Intervalo QT: Se recomienda precaución cuando Trobalt se prescribe con productos medicinales conocidos por aumentar el intervalo QT y en pacientes con síndrome QT largo congénito, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertrofia ventricular, hipocalcemia o hipomagnesemia.

Desórdenes psiquiátricos: Se recomienda que los pacientes sean aconsejados sobre el riesgo de estos posibles efectos.

Riesgo de suicidios: Síntomas de depresión y/o desorden bipolar pueden ocurrir en pacientes con epilepsia, y hay evidencia que estos pacientes tienen un elevado riesgo de suicidio.

Convulsiones por suspensión se recomienda que la dosis de trobalt sea reducida durante un periodo de al menos 3 semanas, a menos que por temas de seguridad se requiera un retiro abrupto.

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 de Indicaciones.
- Modificación de Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones.
- Modificación de Posología y Grupo Etario.
- Interacciones.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

- Inserto e información para prescribir versión GDS08/IPI08 de fecha 23 de Mayo de 2013.

Nuevas Indicaciones: Tratamiento complementario de crisis parciales, resistentes al tratamiento con fármacos, con o sin generalización secundaria en pacientes con epilepsia donde otras combinaciones de medicamentos apropiados han demostrado ser inadecuadas o no han sido bien toleradas.

Nuevas Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento.

Nuevas Advertencias y Precauciones:

Trastornos oculares: En estudios clínicos a largo plazo con retigabina se han reportado cambios pigmentarios (decoloración) de tejidos oculares incluyendo la retina, y algunas veces pero no siempre conjuntamente con cambios pigmentarios de la piel, labios o uñas. Debe llevarse a cabo un completo examen oftalmológico (incluyendo agudeza visual, examen con lámpara de hendidura, y examen de fondo de ojo con dilatación de pupila) en todos los pacientes al inicio (basal) y al menos cada dentro de los primeros seis meses de tratamiento con retigabina y al menos anualmente mientras se esté bajo tratamiento. Si se detectan pigmentación retiniana o cambios en la visión cualquier anomalía, la retigabina debe discontinuarse a menos que no haya disponibles otras opciones de tratamiento. Si se continúa, se debe monitorear más estrechamente al paciente, y el prescriptor y el paciente deben evaluar los riesgos potenciales contra los beneficios del mantenimiento del tratamiento con retigabina.

Retención Urinaria: Retención urinaria, disuria y dificultad para iniciar la micción se reportaron en estudios controlados con retigabina, generalmente dentro de las primeras 8 semanas de tratamiento. TROBALT debe ser usado con precaución en pacientes con riesgo de retención urinaria, y se recomienda que se aconseje a los pacientes sobre el riesgo de estos posibles efectos.

Intervalo QT: Un estudio de conducción cardiaca demostró que retigabina producía un ligero y transitorio efecto de prolongación QT en voluntarios sanos titulados a 1200 mg/día. El efecto de la prolongación QT ocurrió dentro de las 3 horas de la dosis de 1200 mg/día. Se recomienda precaución cuando TROBALT se prescribe con productos medicinales conocidos por aumentar el intervalo QT y en pacientes con síndrome QT largo congénito, insuficiencia cardiaca congestiva, hipertrofia ventricular, hipocalcemia o hipomagnesemia.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Desórdenes psiquiátricos: Se reportaron en estudios clínicos con retigabina estado confusional, desórdenes psicóticos y alucinaciones. Estos efectos generalmente ocurrieron dentro de las primeras 8 semanas de tratamiento, y con frecuencia condujo a la interrupción del tratamiento en los pacientes afectados. Se recomienda que los pacientes sean aconsejados sobre el riesgo de estos posibles efectos.

Riesgo de Suicidios: Síntomas de depresión y/o desorden bipolar pueden ocurrir en pacientes con epilepsia, y hay evidencia que estos pacientes tienen un elevado riesgo de suicidio.

La ideación y comportamiento suicidas han sido reportados en pacientes tratados con drogas antiepilépticas (DAEs) en varias indicaciones. Un meta-análisis de estudios randomizados controlado con placebo de DAE también han mostrado un pequeño aumento de riesgo de ideación y comportamiento suicidas. El mecanismo de este riesgo no se conoce y los datos disponibles no excluyen la posibilidad de un riesgo mayor debido a Trobalt.

Por tanto los pacientes deberían ser monitoreados por signos de ideación y conductas suicidas. Los pacientes (y cuidadores de pacientes) deben ser aconsejados a buscar ayuda médica en caso de que se presenten signos de ideación o comportamiento suicidas surgir.

Convulsiones por suspensión: Como con otros DAEs, Trobalt debe ser retirado gradualmente para minimizar potenciales convulsiones por rebote. Se recomienda que la dosis de Trobalt sea reducida durante un periodo de al menos 3 semanas, a menos que por temas de seguridad se requiera un retiro abrupto.

Nueva Posología y Grupo Etario:

- **Ancianos (65 años de edad y mayores):**
Hay datos limitados sobre la seguridad y eficacia de retigabina en pacientes de 65 años de edad y mayores. Se recomienda una reducción en las dosis iniciales y máxima de mantenimiento de retigabina en pacientes ancianos. No se recomiendan dosis mayores a 900 mg/día.
- **Insuficiencia renal:**
Retigabina y sus metabolitos son eliminados principalmente por excreción renal.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

No se requiere dosis de ajuste en pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina 50 a 80 mL/min).

Se recomienda en pacientes con insuficiencia renal moderada a severa una reducción de 50% en la dosis inicial y de mantenimiento de Trobalt (aclaramiento de creatinina <50 mL/min. La dosis total diaria de inicio es de 150 mg, y se recomienda que durante el periodo de titulación, la dosis total diaria se aumente 50 mg por semana, hasta una dosis total máxima de 600 mg/día.

Nuevas Interacciones: Interacción con digoxina

Datos de un estudio in vitro demostraron que el metabolito N-acetil de retigabina (NAMR por sus siglas en Inglés) inhibió el transporte de digoxina mediado por la P-glicoproteína de manera dependiente de la concentración.

Basado en un estudio conducido en voluntarios sanos, no se requiere ajuste de la dosis.

Anticonceptivos orales

A dosis de retigabina de hasta 750 mg/día, no hay efecto clínicamente significativo de la retigabina en la farmacocinética de los estrógenos (etinil estradiol) o progestagenos (norgestrel, noretindrona) componentes de los anticonceptivos orales. Además, dada la falta de actividad in-vitro de retigabina sobre la citocromo humana P450s, no se anticipan interacciones a dosis de retigabina mayores a 750 mg/día. Por otro lado, no hubo efecto clínicamente significativo de la combinación de dosis bajas de anticonceptivos orales sobre la farmacocinética de retigabina.

- Reacciones adversas

Datos de estudios clínicos

Desórdenes visuales

Común: Cambios pigmentarios (decoloración) de tejidos oculares incluyendo la retina (particularmente después del uso prolongado).

Común: Diplopía, visión borrosa.

Desórdenes de piel y tejido subcutáneo

Poco común: Hiperhidrosis.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Común: Se ha observado coloración azul-gris de las uñas, labios y/o piel, generalmente a dosis más altas y después de varios años de tratamiento.

- Sobredosis:

...

Tratamiento

En el evento de sobredosis, se recomienda que al paciente se le entregue apoyo terapéutico apropiado según criterio clínico, incluyendo monitoreo de ECG. Manejo adicional debe ser recomendado por el centro nacional toxicológico en donde haya disponible.

Se ha demostrado que la hemodiálisis reduce aproximadamente 50% las concentraciones plasmáticas de retigabina y NAMR.

...

- Propiedades Farmacológicas

...

Metabolismo

Retigabina se metaboliza ampliamente en humanos. Una fracción substancial de la dosis de retigabina se convierte a N-glucoronidos inactivos. Retigabina también se metaboliza a un metabolito N-acetil que también es posteriormente glucoronizado. El metabolito N acetil de retigabina (NAMR) tiene actividad antiepiléptica, pero es menos potente que retigabina en modelos de convulsiones animales.

No hay evidencia de metabolismo oxidativo hepático de retigabina o NAMR por enzimas de citocromo P450. Por tanto la co-administración con inhibidores o inductores de enzimas de citocromo P450 es improbable que afecten a la farmacocinética de retigabina o NAMR.

Dosis repetidas de retigabina (600 mg a 1200 mg) administrados a voluntarios sanos resultaron en un pequeño aumento de la exposición sistémica a la digoxina (rango de 8 a 18% AUC) y no pareció estar relacionado con la dosis. Estudios In vitro usando microsomas de hígado humano mostraron escaso o ningún potencial de retigabina para inhibir los isoenzimas principales del citocromo P450 (incluyendo CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 y CYP3A4/5). Además, retigabina y NAMR no indujeron CYP1A2 o CYP3A4/5 en hepatocitos primarios humanos. Por tanto retigabina es improbable que afecte la farmacocinética de los principales sustratos de las isoenzimas del citocromo P450 a través de mecanismos de inhibición o inducción.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

...

Poblaciones especiales de pacientes

...

- **Insuficiencia renal**

En un estudio de dosis única de retigabina el AUC aumentó en aproximadamente 30% en voluntarios con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina 50 a 80 mL/min) y en aproximadamente 100% en voluntarios con insuficiencia renal leve a severa (aclaramiento de creatinina <50 mL/min), en comparación con voluntarios sanos. El efecto de la insuficiencia renal moderada en el AUC de retigabina no es considerado clínicamente significativo, por tanto no se recomienda ajuste de la dosis de Trobalt. Sin embargo, se recomienda el ajuste de la dosis de Trobalt en pacientes con insuficiencia renal moderada a severa.

En un estudio de dosis única en voluntarios sanos y sujetos con enfermedad renal estadio terminal, el AUC de retigabina se aumentó en aproximadamente 100% en los sujetos con enfermedad renal estadio terminal, en comparación con voluntarios sanos.

En un segundo estudio de dosis única en sujetos con enfermedad renal estadio terminal se sometieron a hemodiálisis crónica (n= 8), iniciando la diálisis aproximadamente 4 horas después de dosis única de retigabina (100 mg), resultó en una reducción mediana de 52% a partir del inicio y hasta el final de la diálisis. El porcentaje de disminución de la concentración en plasma durante la diálisis varió de 34% a 60% excepto en un sujeto quien tuvo una reducción de 17%.

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:

- **Modificación de Indicaciones.**
- **Modificación de Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones.**
- **Modificación de Posología y Grupo Etario.**
- **Interacciones.**
- **Inserto e información para prescribir versión GDS08/IP108 de fecha 23 de Mayo de 2013.**

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Nuevas Indicaciones: Tratamiento complementario de crisis parciales, resistentes al tratamiento con fármacos, con o sin generalización secundaria en pacientes con epilepsia donde otras combinaciones de medicamentos apropiados han demostrado ser inadecuadas o no han sido bien toleradas.

Nuevas Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento.

Nuevas Advertencias y Precauciones:

Trastornos oculares: En estudios clínicos a largo plazo con retigabina se han reportado cambios pigmentarios (decoloración) de tejidos oculares incluyendo la retina, y algunas veces pero no siempre conjuntamente con cambios pigmentarios de la piel, labios o uñas. Debe llevarse a cabo un completo examen oftalmológico (incluyendo agudeza visual, examen con lámpara de hendidura, y examen de fondo de ojo con dilatación de pupila) en todos los pacientes al inicio (basal) y al menos cada dentro de los primeros seis meses de tratamiento con retigabina y al menos anualmente mientras se esté bajo tratamiento. Si se detectan pigmentación retiniana o cambios en la visión cualquier anomalía, la retigabina debe discontinuarse a menos que no haya disponibles otras opciones de tratamiento. Si se continúa, se debe monitorear más estrechamente al paciente, y el prescriptor y el paciente deben evaluar los riesgos potenciales contra los beneficios del mantenimiento del tratamiento con retigabina.

Retención Urinaria: Retención urinaria, disuria y dificultad para iniciar la micción se reportaron en estudios controlados con retigabina, generalmente dentro de las primeras 8 semanas de tratamiento. TROBALT debe ser usado con precaución en pacientes con riesgo de retención urinaria, y se recomienda que se aconseje a los pacientes sobre el riesgo de estos posibles efectos.

Intervalo QT: Un estudio de conducción cardíaca demostró que retigabina producía un ligero y transitorio efecto de prolongación QT en voluntarios sanos titulados a 1200 mg/día. El efecto de la prolongación QT ocurrió dentro de las 3 horas de la dosis de 1200 mg/día. Se recomienda precaución cuando TROBALT se prescribe con productos medicinales conocidos por aumentar el intervalo QT y en pacientes con síndrome QT largo congénito, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertrofia ventricular, hipocalcemia o hipomagnesemia.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Desórdenes psiquiátricos: Se reportaron en estudios clínicos con retigabina estado confusional, desórdenes psicóticos y alucinaciones. Estos efectos generalmente ocurrieron dentro de las primeras 8 semanas de tratamiento, y con frecuencia condujo a la interrupción del tratamiento en los pacientes afectados. Se recomienda que los pacientes sean aconsejados sobre el riesgo de estos posibles efectos.

Riesgo de Suicidios: Síntomas de depresión y/o desorden bipolar pueden ocurrir en pacientes con epilepsia, y hay evidencia que estos pacientes tienen un elevado riesgo de suicidio.

La ideación y comportamiento suicidas han sido reportados en pacientes tratados con drogas antiepilépticas (DAEs) en varias indicaciones. Un meta-análisis de estudios randomizados controlado con placebo de DAE también han mostrado un pequeño aumento de riesgo de ideación y comportamiento suicidas. El mecanismo de este riesgo no se conoce y los datos disponibles no excluyen la posibilidad de un riesgo mayor debido a Trobalt.

Por tanto los pacientes deberían ser monitoreados por signos de ideación y conductas suicidas. Los pacientes (y cuidadores de pacientes) deben ser aconsejados a buscar ayuda médica en caso de que se presenten signos de ideación o comportamiento suicidas surgir.

Convulsiones por suspensión: Como con otros DAEs, Trobalt debe ser retirado gradualmente para minimizar potenciales convulsiones por rebote. Se recomienda que la dosis de Trobalt sea reducida durante un periodo de al menos 3 semanas, a menos que por temas de seguridad se requiera un retiro abrupto.

Nueva Posología y Grupo Etario:

- **Ancianos (65 años de edad y mayores):**
Hay datos limitados sobre la seguridad y eficacia de retigabina en pacientes de 65 años de edad y mayores. Se recomienda una reducción en las dosis iniciales y máxima de mantenimiento de retigabina en pacientes ancianos. No se recomiendan dosis mayores a 900 mg/día.
- **Insuficiencia renal:**

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Retigabina y sus metabolitos son eliminados principalmente por excreción renal.

No se requiere dosis de ajuste en pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina 50 a 80 mL/min.

Se recomienda en pacientes con insuficiencia renal moderada a severa una reducción de 50% en la dosis inicial y de mantenimiento de Trobalt (aclaramiento de creatinina <50 mL/min. La dosis total diaria de inicio es de 150 mg, y se recomienda que durante el periodo de titulación, la dosis total diaria se aumente 50 mg por semana, hasta una dosis total máxima de 600 mg/día.

Nuevas Interacciones: Interacción con digoxina

Datos de un estudio in vitro demostraron que el metabolito N-acetil de retigabina (NAMR por sus siglas en Inglés) inhibió el transporte de digoxina mediado por la P-glicoproteína de manera dependiente de la concentración.

Basado en un estudio conducido en voluntarios sanos, no se requiere ajuste de la dosis.

Anticonceptivos orales

A dosis de retigabina de hasta 750 mg/día, no hay efecto clínicamente significativo de la retigabina en la farmacocinética de los estrógenos (etinil estradiol) o progestagenos (norgestrel, noretindrona) componentes de los anticonceptivos orales. Además, dada la falta de actividad in-vitro de retigabina sobre la citocromo humana P450s, no se anticipan interacciones a dosis de retigabina mayores a 750 mg/día. Por otro lado, no hubo efecto clínicamente significativo de la combinación de dosis bajas de anticonceptivos orales sobre la farmacocinética de retigabina.

- **Reacciones adversas**

Datos de estudios clínicos

Desórdenes visuales

Común: Cambios pigmentarios (decoloración) de tejidos oculares incluyendo la retina (particularmente después del uso prolongado).

Común: Diplopía, visión borrosa.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Desórdenes de piel y tejido subcutáneo

Poco común: Hiperhidrosis.

Común: Se ha observado coloración azul-gris de las uñas, labios y/o piel, generalmente a dosis más altas y después de varios años de tratamiento.

- **Sobredosis:**

...

Tratamiento

En el evento de sobredosis, se recomienda que al paciente se le entregue apoyo terapéutico apropiado según criterio clínico, incluyendo monitoreo de ECG. Manejo adicional debe ser recomendado por el centro nacional toxicológico en donde haya disponible.

Se ha demostrado que la hemodiálisis reduce aproximadamente 50% las concentraciones plasmáticas de retigabina y NAMR.

...

- **Propiedades Farmacológicas**

...

Metabolismo

Retigabina se metaboliza ampliamente en humanos. Una fracción substancial de la dosis de retigabina se convierte a N-glucoronidos inactivos. Retigabina también se metaboliza a un metabolito N-acetil que también es posteriormente glucoronizado. El metabolito N acetil de retigabina (NAMR) tiene actividad antiepiléptica, pero es menos potente que retigabina en modelos de convulsiones animales.

No hay evidencia de metabolismo oxidativo hepático de retigabina o NAMR por enzimas de citocromo P450. Por tanto la co-administración con inhibidores o inductores de enzimas de citocromo P450 es improbable que afecten a la farmacocinética de retigabina o NAMR.

Dosis repetidas de retigabina (600 mg a 1200 mg) administrados a voluntarios sanos resultaron en un pequeño aumento de la exposición sistémica a la digoxina (rango de 8 a 18% AUC) y no pareció estar relacionado con la dosis.

Estudios In vitro usando microsomas de hígado humano mostraron escaso o ningún potencial de retigabina para inhibir los isoenzimas principales del citocromo P450 (incluyendo CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8,

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 y CYP3A4/5). Además, retigabina y NAMR no indujeron CYP1A2 o CYP3A4/5 en hepatocitos primarios humanos. Por tanto retigabina es improbable que afecte la farmacocinética de los principales sustratos de las isoenzimas del citocromo P450 a través de mecanismos de inhibición o inducción.

...

Poblaciones especiales de pacientes

...

- **Insuficiencia renal**

En un estudio de dosis única de retigabina el AUC aumentó en aproximadamente 30% en voluntarios con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina 50 a 80 mL/min) y en aproximadamente 100% en voluntarios con insuficiencia renal leve a severa (aclaramiento de creatinina <50 mL/min), en comparación con voluntarios sanos. El efecto de la insuficiencia renal moderada en el AUC de retigabina no es considerado clínicamente significativo, por tanto no se recomienda ajuste de la dosis de Trobalt. Sin embargo, se recomienda el ajuste de la dosis de Trobalt en pacientes con insuficiencia renal moderada a severa.

En un estudio de dosis única en voluntarios sanos y sujetos con enfermedad renal estadio terminal, el AUC de retigabina se aumentó en aproximadamente 100% en los sujetos con enfermedad renal estadio terminal, en comparación con voluntarios sanos.

En un segundo estudio de dosis única en sujetos con enfermedad renal estadio terminal se sometieron a hemodiálisis crónica (n= 8), iniciando la diálisis aproximadamente 4 horas después de dosis única de retigabina (100 mg), resultó en una reducción mediana de 52% a partir del inicio y hasta el final de la diálisis. El porcentaje de disminución de la concentración en plasma durante la diálisis varió de 34% a 60% excepto en un sujeto quien tuvo una reducción de 17%.

3.3.20. PRADAXA® 150 mg

Expediente : 20015718
Radicado : 2013067423
Fecha : 2013/06/21
Interesado : Boehringer Ingelheim International GMBH

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Composición: Cada cápsula contiene dabigatran etexilato mesilato 172,95 mg equivalente a dabigatran etexilato 150 mg.

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Indicaciones: Prevención del accidente cerebrovascular y del embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad conocida al dabigatran o etexilato de dabigatran o a cualquiera de los excipientes del producto. Insuficiencia renal severa (creatinina < 30 ml/min). Manifestaciones hemorrágicas, pacientes con diátesis hemorrágicas o pacientes con alteraciones espontáneas o farmacológicas de la hemostasia. Lesiones en órganos con riesgo de sangrado clínicamente significativo, incluyendo accidente cerebro-vascular hemorrágico, dentro de los últimos 6 meses. Inserción de catéter espinal o epidural y durante la primera hora de su remoción. Tratamiento sistémico concomitante con ketoconazol.

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 para Pradaxa 150 mg.
- Inserto Versión No. 20130508, para el producto de la referencia en las concentraciones de 75 mg (exp. 19993896), 110 mg (exp. 19993897) y 150 mg (exp. 20015718).
- Información Para Prescribir Versión No. 0266-11 de mayo 8 de 2013, para el producto de la referencia en las concentraciones de 75 mg (exp. 19993896), 110 mg (exp. 19993897) y 150 mg (exp. 20015718).

Nuevas Indicaciones: Prevención del accidente cerebro vascular y del embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular. Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) aguda y prevención de la muerte relacionada. Prevención de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) recurrente y la muerte relacionada.

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

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

recomienda aprobar la modificación de indicaciones para el producto de la referencia, quedando así:

Nuevas Indicaciones: Prevención del accidente cerebro vascular y del embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular. Alternativo a la warfarina en el tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) aguda. Alternativo a la warfarina en la prevención de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) recurrente.

Asimismo, el interesado debe ajustar el inserto y la información para prescribir a la indicación conceptuada y reenviar el documento para su evaluación.

3.3.21. TIMOPTOL®

Expediente : 36724
Radicado : 2012134638 / 2013069934
Fecha : 26/06/2013
Interesado : Frosst Laboratories Inc

Composición: Cada mL contiene timolol maleato equivalente a timolol 5 mg.

Forma farmacéutica: Solución Oftálmica.

Indicaciones: Timoptol está indicado para la reducción de la presión intraocular elevada. En pruebas clínicas se ha visto que reduce la presión intraocular en Pacientes con hipertensión ocular.

Pacientes con glaucoma crónico de ángulo abierto.

Pacientes con afaquia y glaucoma.

Algunos pacientes con glaucoma secundario.

Pacientes con ángulos estrechos y una historia de cierre de ángulo estrecho inducido en forma espontánea o iatrogénicamente en el ojo opuesto en el que es necesaria la reducción de la presión intraocular.

Timoptol también es indicado como terapia concomitante en pacientes con glaucoma pediátrico, quienes están siendo controlados de manera inadecuada con otras terapias antiglaucoma.

Contraindicaciones: Timoptol está contraindicado en pacientes con:

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Asma bronquial o con historia de asma bronquial o enfermedad pulmonar obstructiva crónica severa.

Bradicardia sinusal; bloqueo atrioventricular en segundo y tercer nivel; falla cardíaca manifiesta; shock cardiogénico.

Hipersensibilidad a cualquier componente de este producto

Embarazo y lactancia

No se recomienda el uso de timoptol en infantes prematuros o neonatos.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al auto No. 2013004173, en el sentido de allegar el inserto corregido con la información correspondiente al envase y la temperatura de almacenamiento, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Modificación de Contraindicaciones.
- Inserto versión 092012 de septiembre de 2012.
- Información para prescribir versión 092012 de septiembre de 2012.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora ratifica el concepto emitido en el Acta No. 10 de 2013, numeral 3.4.2., en el sentido de recomendar aprobar el Inserto versión 092012 de septiembre de 2012 y la Información para prescribir versión 092012 de septiembre de 2012 y da curso al Grupo de Registro Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora para lo de su competencia.

3.4. MODIFICACIÓN DE CONTRAINDICACIONES

3.4.1. ROBITUSSIN® HONEY COUGH SYRUP

Expediente : 19903074
Radicado : 2013056888
Fecha : 2013/05/27
Interesado : Pfizer S.A.S.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Composición: Cada 5 mL de jarabe contienen 10 mg de bromhidrato de dextrometorfano.

Forma farmacéutica: Jarabe

Indicaciones: Antitusivo. Alivio temporal de la tos seca (no productiva) y de las irritaciones menores de la garganta ocasionadas por frío como puede ocurrir con un resfriado.

Contraindicaciones: No administrar a niños menores de 12 años. Precaución por interacción con medicamentos: no administre este producto si está tomando un inhibidor de la monoamino oxidasa (IMAO) o después de dos semanas de suspender la medicina IMAO. Si está seguro de que la medicina que está tomando contiene una IMAO, consulte a su médico antes de tomar este producto. Adminístrese con precaución en pacientes asmáticos y con insuficiencia hepática. No administrar este producto para tos persistente o crónica como la que ocurre al fumar, o por una enfermedad pulmonar crónica tal como el asma o el enfisema o si la tos está acompañada de excesiva flema, a menos que sea formulado por un médico. La tos persistente puede ser signo de una condición seria. Si la tos persiste por más de una semana o está acompañada de fiebre, urticaria o dolor de cabeza persistente, consulte a un médico. Si usted está en embarazo o lactando busque la ayuda de un profesional de la salud antes de usar este producto. Manténgase fuera del alcance de los niños. No exceda la dosis recomendada.

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

- Ampliación de Contraindicaciones.
- Modificación de Precauciones y Advertencias.
- Resumen de las características del producto - SPC. Versión 1.0 Robitussin® Honey Cough. (IPP Versión 1.0 del 16 de Mayo de 2013).

Nuevas Contraindicaciones: No administrar a niños menores de 12 años. No administre este producto si está tomando un inhibidor de la monoamino oxidasa (IMAO), un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS), otros medicamentos para la depresión, desórdenes psiquiátricos ó emocionales, ó enfermedad de Parkinson, o después de dos semanas de suspender el

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

medicamento. Si no está seguro de que su prescripción contiene uno de estos medicamentos, consulte a su médico antes de tomar este producto.

Nuevas Precauciones y advertencias: Consulte a su médico antes de usar este producto si usted tiene tos persistente ó crónica como la que ocurre al fumar ó por una enfermedad pulmonar crónica tal como el asma o el enfisema. Suspenda su uso y consulte a su médico si la tos persiste por más de una semana o está acompañada de fiebre, urticaria ó dolor de cabeza persistente. Estos síntomas pueden ser signos de una condición seria. Manténgase fuera del alcance de los niños. No exceda la dosis recomendada.

Embarazo y lactancia: Si está embarazada ó lactando consulte a su médico antes de usar este producto.

Sobredosis: En caso de sobredosis accidental, descontinúe el uso y busque asistencia médica de forma inmediata.

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:

- **Ampliación de Contraindicaciones.**
- **Modificación de Precauciones y Advertencias.**
- **Resumen de las características del producto - SPC. Versión 1.0 Robitussin® Honey Cough. (IPP Versión 1.0 del 16 de Mayo de 2013).**

Nuevas Contraindicaciones: No administrar a niños menores de 12 años. No administre este producto si está tomando un inhibidor de la monoamino oxidasa (IMAO), un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS), otros medicamentos para la depresión, desórdenes psiquiátricos ó emocionales, ó enfermedad de Parkinson, o después de dos semanas de suspender el medicamento. Si no está seguro de que su prescripción contiene uno de estos medicamentos, consulte a su médico antes de tomar este producto.

Nuevas Precauciones y advertencias: Consulte a su médico antes de usar este producto si usted tiene tos persistente ó crónica como la que ocurre al fumar ó por una enfermedad pulmonar crónica tal como el asma o el

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

enfisema. Suspenda su uso y consulte a su médico si la tos persiste por más de una semana o está acompañada de fiebre, urticaria ó dolor de cabeza persistente. Estos síntomas pueden ser signos de una condición seria. Manténgase fuera del alcance de los niños. No exceda la dosis recomendada.

Embarazo y lactancia: Si está embarazada ó lactando consulte a su médico antes de usar este producto.

Sobredosis: En caso de sobredosis accidental, descontinúe el uso y busque asistencia médica de forma inmediata.

3.4.2. CALCIO 600 mg, VITAMINA D3 400 UI, MAGNESIO 50 mg, ZINC 7,5 mg, MANGANESO 1,8 mg, COBRE 0,5 mg

Expediente : 20055024
Radicado : 2013056886
Fecha : 2013/05/27
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición: Cada tableta recubierta contiene calcio 600 mg, vitamina D3 400 UI, magnesio 50 mg, zinc 7,5 mg, manganeso 1,8 mg, cobre 0,5 mg.

Forma farmacéutica: Tableta recubierta.

Indicaciones: Coadyuvante en el manejo preventivo de deficiencias orgánicas de calcio, vitamina D y minerales, prevención y tratamiento de la osteoporosis.

Contraindicaciones: Insuficiencia renal. Hipercalcemia, hipercalciuria. Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto.

Precauciones y advertencias: Adminístrese con precaución en pacientes con litiasis o insuficiencia renal y en pacientes con diabetes o alteraciones del metabolismo hidrocarbonado. Evítese la administración concomitante con digitálicos. Manténgase fuera del alcance de los niños. No exceda la dosis recomendada.

Dosificación y grupo etario: Una o dos tabletas diarias con comida o según indicación médica.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Vía de administración: Oral.

Interacciones: Se debe consultar al médico antes de consumir este producto si se está consumiendo o recientemente se ha consumido medicamentos tales como fluoroquinolonas, tetraciclina o levotiroxina.

Efectos adversos:

Gastrointestinal: Distensión abdominal, Dolor abdominal, constipación, diarrea, eructos, flatulencia, náusea, vómito.

Metabolismo y trastornos nutricionales: Hipercalcemia Renal y trastornos urinarios: Hipercalciuria, nefrolitiasis.

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.

- Modificación de Precauciones y Advertencias.
- Modificación de Dosificación y Grupo Etario.
- Información para Prescribir versión 2.0 del 15 de mayo 2012.

Nuevas Precauciones y Advertencias: Manténgase fuera del alcance de los niños.

No exceda la dosis recomendada.

Adminístrese con precaución en pacientes con litiasis renal, evítese la administración concomitante con digitálicos.

Interacciones: Se debe consultar al médico antes de consumir este producto si se está consumiendo o recientemente se ha consumido medicamentos tales como fluoroquinolonas, tetraciclina o levotiroxina.

Embarazo y lactancia: Como con cualquier medicamento, se recomienda consultar al médico antes de usar si está embarazada o lactando

Sobredosis: En caso de sobredosis accidental, discontinuar el uso y consultar para asistencia médica inmediata.

Nueva Dosificación y Grupo Etario: Adultos y niños mayores de 12 años: Una tableta dos veces al día con las comidas ó según indicación médica.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

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:

- **Modificación de Precauciones y Advertencias.**
- **Modificación de Dosificación y Grupo Etario.**
- **Información para Prescribir versión 2.0 del 15 de mayo 2012.**

Nuevas Precauciones y Advertencias: Manténgase fuera del alcance de los niños.

No exceda la dosis recomendada.

Adminístrese con precaución en pacientes con litiasis renal, evítese la administración concomitante con digitálicos.

Interacciones: Se debe consultar al médico antes de consumir este producto si se está consumiendo o recientemente se ha consumido medicamentos tales como fluoroquinolonas, tetraciclina o levotiroxina.

Embarazo y lactancia: Como con cualquier medicamento, se recomienda consultar al médico antes de usar si está embarazada o lactando

Sobredosis: En caso de sobredosis accidental, discontinuar el uso y consultar para asistencia médica inmediata.

Nueva Dosificación y Grupo Etario: Adultos y niños mayores de 12 años: Una tableta dos veces al día con las comidas ó según indicación médica.

3.4.3. GAS X FORTE

Expediente : 19933958
Radicado : 2013013496
Fecha : 2013/02/11
Interesado : Novartis de Colombia S.A

Composición: Cada tableta masticable contiene simeticona (contiene 1,66% de exceso) 125 mg.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Antiflatulento.

Contraindicaciones: No sobrepasar la ingesta de 480 mg de simeticona en un periodo de 24 horas.

El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos conceptuar acerca de la posología, contraindicaciones y advertencias para el principio activo Simeticona, dado que en Acta No. 5 de 2002, numeral 2.6.4, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos indicó expresamente que la dosis máxima en 24 horas es 480 mg. Sin embargo, según Micromedex® se indica una cantidad máxima de 500 mg al día, lo cual es expresado en las advertencias y contenido en la posología en los artes de material de empaque. Adicionalmente el interesado informa las siguientes contraindicaciones, “Hipersensibilidad a los componentes”, precauciones y advertencias: “No exceda 4 tabletas / comprimidos masticables en 24 horas, a menos que sea bajo la indicación y supervisión de un médico. No se recomienda el uso en niños menores de 12 años. Si está embarazada o en período de lactancia consulte a su médico antes de usar este producto. Si los síntomas persisten con el uso de este medicamento, suspéndase y consulte al médico. No exceda la dosis recomendada”

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar las contraindicaciones, precauciones y advertencias para el producto de la referencia:

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes, perforación o obstrucción intestinal.

Precauciones y Advertencias: No exceda 4 tabletas/comprimidos masticables en 24 horas, a menos que sea bajo la indicación y supervisión de un médico. No se recomienda el uso en niños menores de 12 años. Si está embarazada o en período de lactancia consulte a su médico antes de usar este producto. Si los síntomas persisten con el uso de este medicamento, suspéndase y consulte al médico. No exceda la dosis recomendada

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Asimismo, la Sala recomienda aprobar el esquema posológico para el producto de la referencia, como lo presenta el interesado.

**3.4.4. EPAMIN 100 mg CÁPSULAS
EPAMIN® SUSPENSIÓN
EPAMIN SUSPENSIÓN**

Expediente : 30051/20040082/26672
Radicado : 2013058102
Fecha : 2013/05/29
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición:

-Cada cápsula dura contiene 100 mg de fenitoína sódica.
-Cada 100 mL de suspensión contienen 2.5 g de fenitoína USP (no micronizada).

Forma farmacéutica: Cápsula dura, Suspensión oral

Indicaciones: Anticonvulsivante.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a las hidantoínas, embarazo, trastornos hepáticos y hematológicos.

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

- Modificación de Contraindicaciones.
- IPP basada en CDS versión 8.0 de febrero 27 de 2013.

Nuevas Contraindicaciones: La fenitoína está contraindicada en pacientes hipersensibles a la fenitoína, o a los ingredientes inactivos del producto, o a otras hidantoínas. No se debe administrar en mujeres en embarazo, en pacientes con trastornos hepáticos o hematológicos y falla renal.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

La administración concomitante de fenitoína está contraindicada con delavirdina debido a la potencialidad de pérdida de respuesta virológica y la posible resistencia a delavirdina o a la clase de inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa.

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

Nuevas Contraindicaciones: La fenitoína está contraindicada en pacientes hipersensibles a la fenitoína, o a los ingredientes inactivos del producto, o a otras hidantoínas. No se debe administrar en mujeres en embarazo, en pacientes con trastornos hepáticos o hematológicos y falla renal.

La administración concomitante de fenitoína está contraindicada con delavirdina debido a la potencialidad de pérdida de respuesta virológica y la posible resistencia a delavirdina o a la clase de inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar la Información para prescribir IPP basada en CDS versión 8.0 de febrero 27 de 2013.

3.4.5. CALTRATE® 600 + D.

Expediente : 20011348
Radicado : 2013058209
Fecha : 2013/05/30
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición: Cada tableta recubierta contiene: 1, 5 g de carbonato de calcio equivalente a calcio 600 mg, vitamina D3 seca tipo 100 CWS 4 mg (0,01 mg de colecalciferol) equivalente a vitamina D3 400 UI.

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Indicaciones: Coadyuvante en el manejo preventivo de deficiencias orgánicas de calcio y vitamina D, prevención y tratamiento de la osteoporosis.

Contraindicaciones: Insuficiencia renal. Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto. Advertencias y precauciones: manténgase fuera del alcance de los niños. No exceda las dosis recomendadas. Hipercalcemia, hipercalcemia, adminístrese con precaución en pacientes con litiasis o insuficiencia renal, evítese la administración concomitante con digitálicos.

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

- Modificación de Contraindicaciones.
- Modificación de Precauciones y advertencias.
- Modificación de Dosificación.
- Resumen de las características del producto – SPC – Caltrate® 600 + D (IPP Versión 1.0 del 15 de Mayo de 2013)

Nuevas Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto.

Insuficiencia renal, hipercalcemia e hipercalcemia.

Nuevas Precauciones y advertencias: Manténgase fuera del alcance de los niños.

No exceda la dosis recomendada.

Adminístrese con precaución en pacientes con litiasis renal. Evítese la administración concomitante con digitálicos.

Interacciones: Se debe consultar al médico antes de consumir este producto si se está consumiendo o recientemente se ha consumido medicamentos tales como fluoroquinolonas, tetraciclina o levotiroxina.

Embarazo y Lactancia: Como con cualquier medicamento, se recomienda consultar al médico antes de usar si está embarazada o lactando

Sobredosis: En caso de sobredosis accidental, discontinuar el uso y consultar para asistencia médica inmediata.

Nueva Dosificación:

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Adultos y niños mayores de 12 años: Una tableta dos veces al día con las comidas ó según indicación médica.

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:

- **Modificación de Contraindicaciones.**
- **Modificación de Precauciones y advertencias.**
- **Modificación de Dosificación.**
- **Resumen de las características del producto – SPC – Caltrate ® 600 + D (IPP Versión 1.0 del 15 de Mayo de 2013)**

Nuevas Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto.

Insuficiencia renal, hipercalcemia e hipercalciuria.

Nuevas Precauciones y advertencias: Manténgase fuera del alcance de los niños.

No exceda la dosis recomendada.

Adminístrese con precaución en pacientes con litiasis renal. Evítese la administración concomitante con digitálicos.

Interacciones: Se debe consultar al médico antes de consumir esté producto si se está consumiendo o recientemente se ha consumido medicamentos tales como fluoroquinolonas, tetraciclina o levotiroxina.

Embarazo y Lactancia: Como con cualquier medicamento, se recomienda consultar al médico antes de usar si está embarazada o lactando

Sobredosis: En caso de sobredosis accidental, discontinuar el uso y consultar para asistencia médica inmediata.

Nueva Dosificación:

Adultos y niños mayores de 12 años: Una tableta dos veces al día con las comidas ó según indicación médica.

3.4.6. ZENHALE® SUSPENSIÓN PRESURIZADA PARA INHALACIÓN ORAL 100µg/5µg.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Expediente : 20025577
Radicado : 2013058667
Fecha : 2013/05/30
Interesado : Merck Sharp & Dohme Corp.

Composición: Furoato de mometasona anhidro (cada puf aporta 100 µg)
0,17390 % (w/w) + fumarato de formoterol dihidratado (cada puf aporta 5 µg)
0,00870 % (w/w)

Forma farmacéutica: Suspensión para inhalación

Indicaciones:

- Asma

Tratamiento de mantenimiento del asma y reducción de asma, y reducción de exacerbaciones de asma, en pacientes de 12 años de edad y mayores.

Puede ser utilizado para:

Pacientes que no tengan un control adecuado con corticosteroides inhalados u otros medicamentos controladores de uso ocasional como β2-agonistas inhalados de corta duración.

Pacientes en quienes la gravedad de la enfermedad claramente garantiza el inicio de tratamiento con dos terapias de mantenimiento.

Indicado también en pacientes que ya tienen un control adecuado con ambas terapias, corticosteroides inhalados y β2-agonistas de larga duración.

- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)

Tratamiento de mantenimiento a largo plazo, de la obstrucción del flujo del aire en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), incluyendo bronquitis crónica y/o enfisema.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a alguno de los componentes. El tratamiento primario de estados asmáticos o episodios agudos de asma requieren medidas intensivas.

No indicado para el alivio en pacientes con episodios de asma aguda o EPOC rápidamente deteriorantes o que comprometan potencialmente la vida. No indicado para el alivio rápido del broncoespasmo o episodios agudos de asma

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

o EPOC. No debe usarse en asociación con otros β 2 agonistas de larga acción.

Precauciones

Exacerbaciones: consultar al médico si los síntomas permanecen incontrolados o empeoran después de haber usado zenhale 100/5 o zenhale 200/5.

Candidiasis orofaríngea: enjuagar la boca después de la inhalación.

Inmunosupresión: usar con precaución en pacientes con algún tipo de inmunosupresión.

Pacientes transferidos de terapia corticosteroide sistémica: usar con precaución en pacientes transferidos de tratamientos activos con corticosteroides.

Efectos sistémicos de los corticosteroides: consultar al médico cuando zenhale 100/5 o zenhale 200/5 es prescrito a dosis altas por períodos prolongados de tiempo pues pueden ocurrir efectos sistémicos propios de los corticosteroides inhalados (supresión adrenal, retardo en el crecimiento en niños y adolescentes, disminución en la densidad ósea, cataratas y glaucoma).

Broncoespasmo inducido por inhalación: si se presenta broncoespasmo inducido por la inhalación de zenhale 100/5 o zenhale 200/5 suspender el tratamiento inmediatamente y sustituir por una terapia alternativa.

Condiciones concomitantes: usar con precaución en pacientes con enfermedad isquémica cardíaca, arritmias cardíacas, descompensación cardíaca sistémica, estenosis aórtica subvalvular idiopática, cardiomiopatía obstructiva hipertrófica, tirotoxicosis conocida o prolongación sospechosa del intervalo QT.

Hipocalcemia e hiperglicemia: se recomienda el monitoreo de los niveles de potasio sérico en pacientes con hipocalcemia y el monitoreo de la glucosa en sangre en pacientes con hiperglicemia.

Neumonía y otras infecciones respiratorias de las vías inferiores: en pacientes con EPOC han sido reportadas infecciones respiratorias de las vías inferiores incluyendo neumonía.

El grupo 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 conceptuar sobre la:

- Información para prescribir 022013 de febrero de 2013
- Precauciones Solicitadas: Exacerbaciones: Consultar al médico si los síntomas permanecen incontrolados o empeoran después de haber usado

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Zenhale 100/5 o Zenhale 200/5. Candidiasis orofaríngea: Enjuagar la boca después de la inhalación. Inmunosupresión: Usar con precaución en pacientes con algún tipo de inmunosupresión. Pacientes transferidos de terapia corticosteroide sistémica: Usar con precaución en pacientes transferidos de tratamientos activos con corticosteroides. Efectos sistémicos de los corticosteroides: Consultar al médico cuando Zenhale 100/5 o Zenhale 200/5 es prescrito a dosis altas por períodos prolongados de tiempo pues pueden ocurrir efectos sistémicos propios de los corticosteroides inhalados (supresión adrenal, retardo en el crecimiento en niños y adolescentes, disminución en la densidad ósea, cataratas y glaucoma). Broncoespasmo inducido por inhalación: Si se presenta broncoespasmo inducido por la inhalación de Zenhale 100/5 o Zenhale 200/5 suspender el tratamiento inmediatamente y sustituir por una terapia alternativa. Condiciones concomitantes: Usar con precaución en pacientes con cardiopatía isquémica, arritmias cardíacas (especialmente del tercer grado de bloqueo auriculoventricular), descompensación cardíaca grave, estenosis aórtica subvalvular idiopática, hipertensión grave, aneurisma, feocromocitoma, cardiomiopatía obstructiva hipertrófica, tirotoxicosis, conocimiento o sospecha de prolongación del intervalo QT Hipocalcemia e Hiperglicemia: Se recomienda el monitoreo de los niveles de potasio sérico en pacientes con hipocalcemia y el monitoreo de la glucosa en sangre en pacientes con hiperglicemia. Neumonía y otras infecciones respiratorias de las vías inferiores: En pacientes con EPOC han sido reportadas infecciones respiratorias de las vías inferiores incluyendo neumonía, allegados 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 recomienda aprobar las nuevas precauciones para el producto de la referencia, así:

Nuevas Precauciones:

Exacerbaciones: Consultar al médico si los síntomas permanecen incontrolados o empeoran después de haber usado Zenhale 100/5 o Zenhale 200/5. Candidiasis orofaríngea: Enjuagar la boca después de la inhalación.

Inmunosupresión: Usar con precaución en pacientes con algún tipo de inmunosupresión. Pacientes transferidos de terapia corticosteroide

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

sistémica: Usar con precaución en pacientes transferidos de tratamientos activos con corticosteroides. Efectos sistémicos de los corticosteroides: Consultar al médico cuando Zenhale 100/5 o Zenhale 200/5 es prescrito a dosis altas por períodos prolongados de tiempo pues pueden ocurrir efectos sistémicos propios de los corticosteroides inhalados (supresión adrenal, retardo en el crecimiento en niños y adolescentes, disminución en la densidad ósea, cataratas y glaucoma).

Broncoespasmo inducido por inhalación: Si se presenta broncoespasmo inducido por la inhalación de Zenhale 100/5 o Zenhale 200/5 suspender el tratamiento inmediatamente y sustituir por una terapia alternativa.

Condiciones concomitantes: Usar con precaución en pacientes con cardiopatía isquémica, arritmias cardíacas (especialmente del tercer grado de bloqueo auriculoventricular), descompensación cardíaca grave, estenosis aórtica subvalvular idiopática, hipertensión grave, aneurisma, feocromocitoma, cardiomiopatía obstructiva hipertrófica, tirotoxicosis, conocimiento o sospecha de prolongación del intervalo QT Hipocalcemia e Hiperglicemia: Se recomienda el monitoreo de los niveles de potasio sérico en pacientes con hipocalcemia y el monitoreo de la glucosa en sangre en pacientes con hiperglicemia.

Neumonía y otras infecciones respiratorias de las vías inferiores: En pacientes con EPOC han sido reportadas infecciones respiratorias de las vías inferiores incluyendo neumonía, allegados por el interesado mediante escrito radicado bajo el número de la referencia.

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar la Información para prescribir 022013 de febrero de 2013, para el producto de la referencia.

3.4.7. ZENHALE® SUSPENSIÓN PRESURIZADA PARA INHALACIÓN 200 µg/5 µg

Expediente : 20025580
Radicado : 2013058658
Fecha : 2013/05/30
Interesado : Merck Sharp & Dohme Corp.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Composición: Cada inhalación contiene furoato de mometasona anhidro (cada inhalación oral aporta 200 µg) 0.34770 %p/p, fumarato de formoterol dihidrato (cada inhalación oral aporta 5 µg) 0.00870 %p/p

Forma farmacéutica: Suspensión para inhalación

Indicaciones:

- Asma:

Tratamiento de mantenimiento del asma y reducción de asma, y reducción de exacerbaciones de asma, en pacientes de 12 años de edad y mayores.

Puede ser utilizado para:

Pacientes que no tengan un control adecuado con corticosteroides inhalados u otros medicamentos controladores de uso ocasional como β2-agonistas inhalados de corta duración.

Pacientes en quienes la gravedad de la enfermedad claramente garantiza el inicio de tratamiento con dos terapias de mantenimiento.

Indicado también en pacientes que ya tienen un control adecuado con ambas terapias, corticosteroides inhalados y β2-agonistas de larga duración.

- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC):

Tratamiento de mantenimiento a largo plazo, de la obstrucción del flujo del aire en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), incluyendo bronquitis crónica y/o enfisema.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a alguno de los componentes. El tratamiento primario de estados asmáticos o episodios agudos de asma requieren medidas intensivas.

No indicado para el alivio en pacientes con episodios de asma aguda o EPOC rápidamente deteriorantes o que comprometan potencialmente la vida. No indicado para el alivio rápido del broncoespasmo o episodios agudos de asma o EPOC. No debe usarse en asociación con otros β2 agonistas de larga acción.

Precauciones:

Exacerbaciones: consultar al médico si los síntomas permanecen incontrolados o empeoran después de haber usado zenhale 100/5 o zenhale 200/5.

Candidiasis orofaríngea: Enjuagar la boca después de la inhalación.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Inmunosupresión: Usar con precaución en pacientes con algún tipo de inmunosupresión.

Pacientes transferidos de terapia corticosteroide sistémica: usar con precaución en pacientes transferidos de tratamientos activos con corticosteroides.

Efectos sistémicos de los corticosteroides: consultar al médico cuando zenhale 100/5 o zenhale 200/5 es prescrito a dosis altas por períodos prolongados de tiempo pues pueden ocurrir efectos sistémicos propios de los corticosteroides inhalados (supresión adrenal, retardo en el crecimiento en niños y adolescentes, disminución en la densidad ósea, cataratas y glaucoma).

Broncoespasmo inducido por inhalación: si se presenta broncoespasmo inducido por la inhalación de zenhale 100/5 o zenhale 200/5 suspender el tratamiento inmediatamente y sustituir por una terapia alternativa.

Condiciones concomitantes: usar con precaución en pacientes con enfermedad isquémica cardíaca, arritmias cardíacas, descompensación cardíaca sistémica, estenosis aórtica subvalvular idiopática, cardiomiopatía obstructiva hipertrófica, tirototoxicosis conocida o prolongación sospechosa del intervalo QT.

Hipocalcemia e hiperglicemia: se recomienda el monitoreo de los niveles de potasio sérico en pacientes con hipocalcemia y el monitoreo de la glucosa en sangre en pacientes con hiperglicemia.

Neumonía y otras infecciones respiratorias de las vías inferiores: en pacientes con EPOC han sido reportadas infecciones respiratorias de las vías inferiores incluyendo neumonía.

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 la:

- Información par prescribir 022013 de febrero de 2013
- Precauciones (Solicitadas): Exacerbaciones: Consultar al médico si los síntomas permanecen incontrolados o empeoran después de haber usado Zenhale 100/5 o Zenhale 200/5. Candidiasis orofaríngea: Enjuagar la boca después de la inhalación. Inmunosupresión: Usar con precaución en pacientes con algún tipo de inmunosupresión. Pacientes transferidos de terapia corticosteroide sistémica: Usar con precaución en pacientes transferidos de tratamientos activos con corticosteroides. Efectos sistémicos de los corticosteroides: Consultar al médico cuando Zenhale 100/5 o

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Zenhale 200/5 es prescrito a dosis altas por períodos prolongados de tiempo pues pueden ocurrir efectos sistémicos propios de los corticosteroides inhalados (supresión adrenal, retardo en el crecimiento en niños y adolescentes, disminución en la densidad ósea, cataratas y glaucoma). Broncoespasmo inducido por inhalación: Si se presenta broncoespasmo inducido por la inhalación de Zenhale 100/5 o Zenhale 200/5 suspender el tratamiento inmediatamente y sustituir por una terapia alternativa. Condiciones concomitantes: Usar con precaución en pacientes con cardiopatía isquémica, arritmias cardíacas (especialmente del tercer grado de bloqueo auriculoventricular), descompensación cardíaca grave, estenosis aórtica subvalvular idiopática, hipertensión grave, aneurisma, feocromocitoma, cardiomiopatía obstructiva hipertrófica, tirotoxicosis, conocimiento o sospecha de prolongación del intervalo QT Hipocalcemia e Hiperglicemia: Se recomienda el monitoreo de los niveles de potasio sérico en pacientes con hipocalcemia y el monitoreo de la glucosa en sangre en pacientes con hiperglicemia. Neumonía y otras infecciones respiratorias de las vías inferiores: En pacientes con EPOC han sido reportadas infecciones respiratorias de las vías inferiores incluyendo neumonía, allegados 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 recomienda aprobar las nuevas precauciones para el producto de la referencia, así:

Nuevas Precauciones:

Exacerbaciones: Consultar al médico si los síntomas permanecen incontrolados o empeoran después de haber usado Zenhale 100/5 o Zenhale 200/5. **Candidiasis orofaríngea:** Enjuagar la boca después de la inhalación.

Inmunosupresión: Usar con precaución en pacientes con algún tipo de inmunosupresión. **Pacientes transferidos de terapia corticosteroide sistémica:** Usar con precaución en pacientes transferidos de tratamientos activos con corticosteroides. **Efectos sistémicos de los corticosteroides:** Consultar al médico cuando Zenhale 100/5 o Zenhale 200/5 es prescrito a dosis altas por períodos prolongados de tiempo pues pueden ocurrir efectos sistémicos propios de los corticosteroides inhalados (supresión

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

adrenal, retardo en el crecimiento en niños y adolescentes, disminución en la densidad ósea, cataratas y glaucoma).

Broncoespasmo inducido por inhalación: Si se presenta broncoespasmo inducido por la inhalación de Zenhale 100/5 o Zenhale 200/5 suspender el tratamiento inmediatamente y sustituir por una terapia alternativa.

Condiciones concomitantes: Usar con precaución en pacientes con cardiopatía isquémica, arritmias cardíacas (especialmente del tercer grado de bloqueo auriculoventricular), descompensación cardíaca grave, estenosis aórtica subvalvular idiopática, hipertensión grave, aneurisma, feocromocitoma, cardiomiopatía obstructiva hipertrófica, tirotoxicosis, conocimiento o sospecha de prolongación del intervalo QT Hipocalcemia e Hiperglicemia: Se recomienda el monitoreo de los niveles de potasio sérico en pacientes con hipocalcemia y el monitoreo de la glucosa en sangre en pacientes con hiperglicemia.

Neumonía y otras infecciones respiratorias de las vías inferiores: En pacientes con EPOC han sido reportadas infecciones respiratorias de las vías inferiores incluyendo neumonía, allegados por el interesado mediante escrito radicado bajo el número de la referencia.

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar la Información para prescribir 022013 de febrero de 2013, para el producto de la referencia.

3.4.8. EPAMIN PARENTERICO 50 mg / mL X 5 mL

Expediente : 24335
Radicado : 2013058106
Fecha : 2013/05/29
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición: Cada 5 mL de solución estéril contienen 250 mg de fenitoína sódica.

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Anticonvulsivante.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a las hidantoínas. Debido a su efecto en el automatismo ventricular, la fenitoína está contraindicada en la bradicardia sinusal, bloqueo sinusal-auricular, bloqueo a-v de segundo y tercer grado en pacientes con el síndrome Adams-Stokes. Embarazo, trastornos hepáticos y hematológicos.

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

- Modificación de Contraindicaciones.
- IPP basada en CDS versión 8.0 de 27 de febrero de 2013.

Nuevas Contraindicaciones: Hipersensibilidad a las hidantoínas. Debido a su efecto en el automatismo ventricular, la fenitoína está contraindicada en la bradicardia sinusal, bloqueo sinusal-auricular, bloqueo A-V de segundo y tercer grado en pacientes con el síndrome Adams-Stokes.

La administración concomitante de fenitoína está contraindicada con delavirdina debido a la potencialidad de pérdida de respuesta virológica y la posible resistencia a delavirdina o a la clase de inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe incluir en las Contraindicaciones: Embarazo. Asimismo, debe ajustar la información para prescribir a lo conceptuado y reenviar la documentación para su evaluación.

3.4.9. NORMOLIP NF® 135 mg CÁPSULA

Expediente : 20054838
Radicado : 2013063909
Fecha : 2013/06/13
Interesado : Laboratorios Synthesis S.A.S

Composición: Cada cápsula contiene fenofibrato de colina equivalente a ácido fenofibrico 135 mg.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Indicaciones: Hipertrigliceridemia: Como tratamiento adyuvante a la dieta para el tratamiento de la hipertrigliceridemia grave (> 500 mg/dl). Pacientes con niveles muy elevados de triglicéridos en suero $> 2,000$ mg/dl y que tienen un alto riesgo de desarrollar pancreatitis.

Hipercolesterolemia primaria o dislipidemia mixta: tratamiento adyuvante a la dieta para reducir niveles elevados de colesterol de baja densidad (LDL-C), colesterol total (C-total), triglicéridos (TG), y apolipoproteína b (apo b), y para aumentar los niveles de colesterol de alta densidad (HDL-C) en pacientes con hipercolesterolemia primaria o dislipidemia mixta.

Contraindicaciones:

Pacientes con:

- Insuficiencia renal grave, incluidos aquellos pacientes en diálisis.
- Enfermedad hepática activa, incluyendo los pacientes con cirrosis biliar primaria y anormalidades persistentes e inexplicables de la función hepática.
- Enfermedad preexistente de la vesícula.
- Hipersensibilidad al ácido fenofíbrico o su profármaco, el fenofibrato.
- Madres lactantes.

Precauciones y advertencias: 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.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

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 colestásica 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: 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 monitorear 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.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

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.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora modificación de Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias, para el producto de la referencia.

Nuevas Contraindicaciones:

- Insuficiencia renal grave, incluidos aquellos pacientes en diálisis.
- Enfermedad hepática activa, incluyendo los pacientes con cirrosis biliar primaria y anormalidades persistentes e inexplicables de la función hepática.
- Enfermedad preexistente de la vesícula.
- Hipersensibilidad al ácido fenofíbrico o su profármaco, el fenofibrato.
- Madres lactantes.

Precauciones y Advertencias:

Músculo esquelético: Se ha informado miopatía y rabdomiolisis. Los niveles de CPK serán evaluados en pacientes que informen dolor muscular inexplicable, sensibilidad o debilidad, especialmente si se acompañan de malestar o fiebre. Deberá interrumpirse la terapia. La probabilidad de miopatía, incluyendo rabdomiolisis, se incrementa la coadministración fibratos con estatinas y colchisinas.

Función hepática: Daño hepatocelular, hepatitis crónica activa y colestásica han sido asociadas al tratamiento con fenofibrato después de la exposición de varios años con aumentos en las trasaminasas séricas.

Creatinina sérica: Se ha informado elevaciones en la creatinina sérica, que tiende a volver a la normalidad una vez se interrumpa el tratamiento.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

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. Si se comprueba el ácido fenofíbrico debe interrumpirse.

Anticoagulantes cumarínicos: Se pueden potenciar los efectos anticoagulantes de estos agentes, resultando en una prolongación del INR. Se recomienda monitorar frecuente el INR y ajustar la dosis del anticoagulante.

Pancreatitis: Puede representar un fallo terapéutico en pacientes con hipertrigliceridemia grave, un efecto directo del fármaco, o un fenómeno secundario mediado por cálculos biliares y/o formación de sedimentos con obstrucción del conducto biliar común.

Reacciones de hipersensibilidad: Son muy raras y agudas. Las erupciones cutáneas graves tipo síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica requieren hospitalización y tratamiento con esteroides.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar las Nuevas Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias para el producto de la referencia:

Nuevas Contraindicaciones:

- **Insuficiencia renal grave, incluidos aquellos pacientes en diálisis.**
- **Enfermedad hepática activa, incluyendo los pacientes con cirrosis biliar primaria y anomalías persistentes e inexplicables de la función hepática.**
- **Enfermedad preexistente de la vesícula.**
- **Hipersensibilidad al ácido fenofíbrico o su profármaco, el fenofibrato.**
- **Madres lactantes.**

Nuevas Precauciones y Advertencias:

Músculo esquelético: Se ha informado miopatía y rhabdomiólisis. Los niveles de CPK serán evaluados en pacientes que informen dolor muscular inexplicable, sensibilidad o debilidad, especialmente si se acompañan de malestar o fiebre. Deberá interrumpirse la terapia. La

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

probabilidad de miopatía, incluyendo rabdomioliasis, se incrementa la coadministración fibratos con estatinas y colchisinas.

Función hepática: Daño hepatocelular, hepatitis crónica activa y colestásica han sido asociadas al tratamiento con fenofibrato después de la exposición de varios años con aumentos en las transaminasas séricas.

Creatinina sérica: Se ha informado elevaciones en la creatinina sérica, que tiende a volver a la normalidad una vez se interrumpa el tratamiento.

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. Si se comprueba el ácido fenofibrico debe interrumpirse.

Anticoagulantes cumarínicos: Se pueden potenciar los efectos anticoagulantes de estos agentes, resultando en una prolongación del INR. Se recomienda monitorar frecuente el INR y ajustar la dosis del anticoagulante.

Pancreatitis: Puede representar un fallo terapéutico en pacientes con hipertrigliceridemia grave, un efecto directo del fármaco, o un fenómeno secundario mediado por cálculos biliares y/o formación de sedimentos con obstrucción del conducto biliar común.

Reacciones de hipersensibilidad: Son muy raras y agudas. Las erupciones cutáneas graves tipo síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica requieren hospitalización y tratamiento con esteroides.

3.4.10. FLIXONASE ACUOSO NASAL

Expediente : 39718
Radicado : 2013064531
Fecha : 2013/06/14
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.

Composición: Cada 100 g contienen 0.050 g de propionato de fluticasona.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Forma farmacéutica: Suspensión para nebulización

Indicaciones: En la profilaxis y el tratamiento de la rinitis alérgica estacional, incluyendo rinitis polínica, y rinitis perenne. En aquellos pacientes con rinitis alérgica, la formulación flixonase nasal acuoso atomizador también se indica en el tratamiento de la presión y el dolor sinusal asociados.

Contraindicaciones: La formulación flixonase nasal acuoso atomizador se contraindica en aquellos pacientes con hipersensibilidad a cualquiera de sus ingredientes

Advertencias y Precauciones: infección local: las infecciones de las fosas nasales deben ser tratadas adecuadamente, mas no constituyen una contraindicación específica para el tratamiento con propionato de fluticasona intranasal. Se debe tener cuidado al suspender un tratamiento con esteroides sistémicos, para luego dar inicio a una terapia con propionato de fluticasona intranasal, particularmente si existe alguna razón para sospechar que la función suprarrenal de los pacientes se encuentra deteriorada. Se han reportado efectos sistémicos con los corticoesteroides nasales, particularmente con 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. Embarazo y lactancia.

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.

- Modificación de Contraindicaciones, Precauciones o Advertencias.
- Inserto versión GDS26/IPI06 de fecha 03 de Diciembre de 2012.
- Información para prescribir versión GDS26/IPI06 de fecha 03 de Diciembre de 2012,

Nuevas Contraindicaciones, Precauciones o Advertencias:

Se ha observado reducción en la velocidad del crecimiento en niños tratados con corticoesteroides intranasales. Por lo tanto, los niños deben mantenerse en la dosis más baja posible que logre un control adecuado de los síntomas.

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

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- **Modificación de Contraindicaciones, Precauciones o Advertencias.**
- **Inserto versión GDS26/IPI06 de fecha 03 de Diciembre de 2012.**
- **Información para prescribir versión GDS26/IPI06 de fecha 03 de Diciembre de 2012,**

Nuevas Contraindicaciones, Precauciones o Advertencias:

Se ha observado reducción en la velocidad del crecimiento en niños tratados con corticoesteroides intranasales. Por lo tanto, los niños deben mantenerse en la dosis más baja posible que logre un control adecuado de los síntomas.

3.4.11. FLIXONASE® GOTAS NASALES 400 µg

Expediente : 19927416
Radicado : 2013064527
Fecha : 2013/06/14
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.

Composición: Cada 0.4 mL contienen propionato de fluticasona 400 µg.

Forma farmacéutica: Suspensión nasal

Indicaciones: Tratamiento habitual de la poliposis nasal y los síntomas asociados a la obstrucción nasal.

Contraindicaciones: La formulación flixonase en gotas nasales se contraindica en aquellos pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a cualquiera de los ingredientes.

Precauciones y Advertencias:

Infección local: Las infecciones de las fosas nasales deben ser tratadas adecuadamente, mas no constituyen una contraindicación específica para el tratamiento con propionato de fluticasona intranasal.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Se debe tener cuidado al suspender un tratamiento con esteroides sistémicos, para luego dar inicio a una terapia con propionato de fluticasona intranasal, particularmente si existe alguna razón para sospechar que la función suprarrenal de los pacientes se encuentra deteriorada. Se han reportado efectos sistémicos con los corticoesteroides nasales, particularmente con 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.

Durante su uso posterior a la comercialización, han surgido comunicaciones de interacciones medicamentosas clínicamente significativas en pacientes que reciben tratamiento con propionato de fluticasona y ritonavir, las cuales dieron como resultado efectos corticoesteroides sistémicos, 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.

Existe la posibilidad de que no se alcance el beneficio completo de la formulación flixonase en gotas nasales sino hasta después de haber administrado el tratamiento durante varias semanas. En raras ocasiones, han surgido comunicaciones de glaucoma y aumentos en la presión intraocular después de administrar corticoesteroides intranasales.

Embarazo y lactancia al igual que con otros fármacos, antes de administrar propionato de fluticasona intranasal durante el embarazo o la lactancia, es necesario sopesar los beneficios contra los posibles riesgos asociados con el producto o con cualquier terapia alterna. No existen indicios adecuados sobre su uso seguro durante el embarazo humano. En estudios sobre reproducción realizados en animales, se observaron efectos adversos típicos de corticoesteroides potentes sólo a niveles elevados de exposición sistémica; la aplicación intranasal directa asegura una mínima exposición sistémica.

No se han realizado investigaciones sobre la excreción de propionato de fluticasona en la leche materna humana. Cuando se obtuvieron concentraciones plasmáticas cuantificables en ratas lactantes de laboratorio, después de practicar una administración subcutánea, hubo indicios de propionato de fluticasona en la leche materna. Sin embargo, es probable que

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

las concentraciones plasmáticas posteriores a la administración intranasal de propionato de fluticasona, a las dosis recomendadas, sean muy bajas.

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

- Modificación de Contraindicaciones Precauciones o Advertencias.
- Inserto versión GDS26/IPI05 de fecha 03 de Diciembre de 2012.
- Información para prescribir versión GDS26/IPI05 de fecha 03 de Diciembre de 2012.

Nuevas Contraindicaciones Precauciones o Advertencias:

Se ha observado reducción en la velocidad del crecimiento en niños tratados con corticoesteroides intranasales. Por lo tanto, los niños deben mantenerse en la dosis más baja posible que logre un control adecuado de los síntomas.

...

Justificación:

Adición de precaución sobre Reducción de velocidad de crecimiento en niños tratados con corticoesteroides nasales.

Nota: Las demás precauciones y advertencias permanecen inalteradas

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:

- **Modificación de Contraindicaciones Precauciones o Advertencias.**
- **Inserto versión GDS26/IPI05 de fecha 03 de Diciembre de 2012.**
- **Información para prescribir versión GDS26/IPI05 de fecha 03 de Diciembre de 2012.**

Nuevas Contraindicaciones Precauciones o Advertencias:

Se ha observado reducción en la velocidad del crecimiento en niños tratados con corticoesteroides intranasales. Por lo tanto, los niños deben mantenerse en la dosis más baja posible que logre un control adecuado de los síntomas.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

...

Justificación:

Adición de precaución sobre Reducción de velocidad de crecimiento en niños tratados con corticoesteroides nasales.

Las demás precauciones y advertencias no se modifican.

**3.4.12. SYNAGIS PALIVIZUMAB 50 mg
SYNAGIS PALIVIZUMAB 100 mg**

Expediente : 19909460/230435
Radicado : 2013065445
Fecha : 2013/06/18
Interesado : Abbvie S.A.S.

Composición:

Cada frasco vial contiene palivizumab 50 mg.
Cada frasco vial contiene palivizumab 100 mg.

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Prevención de las infecciones respiratorias bajas, serias provocada por el virus sincitial respiratorio en pacientes pediátricos con alto riesgo, como son los niños nacidos después de una gestación menor de 35 semanas, dentro de sus primeros 6 meses de vida; o los niños con displasia broncopulmonar dentro de sus primeros 24 meses de vida. Profilaxis del virus sincitial respiratorio en niños con enfermedad cardíaca congénita.

Contraindicaciones: El pavizumab no debe emplearse en niños con antecedentes de reacciones severas al palizumab o alguno de sus componentes, o a otros anticuerpos monoclonales humanos. Uso exclusivo de especialista.

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

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

- Modificación de Contraindicaciones.
- Modificación de Advertencias y Precauciones.

Nuevas Contraindicaciones: Synagis 50 mg y Synagis 100 mg:

Palivizumab está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a palivizumab o a cualquiera de sus excipientes. También está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a otros anticuerpos monoclonales humanizados.

Nuevas Advertencias y Precauciones: Se han reportado reacciones alérgicas incluyendo casos muy raros de anafilaxia y shock anafiláctico, luego de la administración de palivizumab. En algunos casos, muertes han sido reportados.

Los medicamentos para el tratamiento de reacciones de hipersensibilidad severa, incluyendo anafilaxia y shock anafiláctico deben estar disponibles para uso inmediato luego de la administración de palivizumab. Si ocurre una reacción de hipersensibilidad severa, debe discontinuarse la terapia con palivizumab. Al igual que con otros agentes administrados a esta población, si se producen reacciones de hipersensibilidad más leves, debe tenerse precaución al volver a administrar palivizumab.

Al igual que con cualquier inyección intramuscular, palivizumab debe administrarse con precaución a pacientes con trombocitopenia o cualquier trastorno de la coagulación.

El vial de un solo uso de palivizumab no contiene preservantes. Las inyecciones deben administrarse dentro de seis horas después de la reconstitución.

Una infección aguda o enfermedad febril moderada a severa puede justificar retardar el uso de palivizumab, a menos que, en opinión del médico, el retrasar la administración de palivizumab conlleve a un riesgo mayor. Una enfermedad febril leve, tal como una infección respiratoria superior leve, normalmente no es razón para aplazar la administración de palivizumab.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar las Nuevas Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias para el producto de la referencia:

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Nuevas Contraindicaciones: Synagis 50 mg y Synagis 100 mg:

Palivizumab está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a palivizumab o a cualquiera de sus excipientes. También está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a otros anticuerpos monoclonales humanizados.

Nuevas Advertencias y Precauciones: Se han reportado reacciones alérgicas incluyendo casos muy raros de anafilaxia y shock anafiláctico, luego de la administración de palivizumab. En algunos casos, muertes han sido reportados.

Los medicamentos para el tratamiento de reacciones de hipersensibilidad severa, incluyendo anafilaxia y shock anafiláctico deben estar disponibles para uso inmediato luego de la administración de palivizumab. Si ocurre una reacción de hipersensibilidad severa, debe discontinuarse la terapia con palivizumab. Al igual que con otros agentes administrados a esta población, si se producen reacciones de hipersensibilidad más leves, debe tenerse precaución al volver a administrar palivizumab.

Al igual que con cualquier inyección intramuscular, palivizumab debe administrarse con precaución a pacientes con trombocitopenia o cualquier trastorno de la coagulación.

El vial de un solo uso de palivizumab no contiene preservantes. Las inyecciones deben administrarse dentro de seis horas después de la reconstitución.

Una infección aguda o enfermedad febril moderada a severa puede justificar retardar el uso de palivizumab, a menos que, en opinión del médico, el retrasar la administración de palivizumab conlleve a un riesgo mayor. Una enfermedad febril leve, tal como una infección respiratoria superior leve, normalmente no es razón para aplazar la administración de palivizumab.

3.4.13. NORMOLIP NF 45 mg CÁPSULAS

Expediente : 20055962

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Radicado : 2013065870
Fecha : 2013/06/18
Interesado : Laboratorios Synthesis S.A.S

Composición: Cada cápsula dura contiene fenofibrato de colina, equivalente a ácido fenofibrato 45 mg.

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Indicaciones:

Hipertrigliceridemia: como tratamiento adyuvante a la dieta para el tratamiento de la hipertrigliceridemia grave (mayor o igual a 500 mg/dl). Pacientes con niveles muy elevados de triglicéridos en suero >2,000 mg/dl y que tienen un alto riesgo de desarrollar pancreatitis.

Hipercolesterolemia primaria o dislipidemia mixta: tratamiento adyuvante a la dieta para reducir niveles elevados de colesterol de baja densidad (LDL-C), colesterol total (C-total), triglicéridos (TG), y apolipoproteína B (APO B), y para aumentar los niveles de colesterol de alta densidad (HDL-C) en pacientes con hipercolesterolemia primaria o dislipidemia mixta.

Contraindicaciones:

Pacientes con: Insuficiencia renal grave, incluidos aquellos pacientes en diálisis. Enfermedad hepática activa, incluyendo los pacientes con cirrosis biliar primaria y anormalidades persistentes e inexplicables de la función hepática. Enfermedad preexistente de la vesícula. Hipersensibilidad al ácido fenofibrato o su profármaco, el fenofibrato. Madres lactantes.

Precauciones y Advertencias: 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

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

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 colestásica 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 coleditiasis. De ser así, se deben solicitar estudios de la vesícula biliar. Si se comprueba el ácido fenofíbrico debe interrumpirse.

Anticoagulantes cumarínicos: 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

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

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. **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. **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 éste 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. Normolip NF 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 135 mg una vez al día. **Hipercolesterolemia primaria o dislipidemia mixta:** la dosis es 135 mg/día.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Insuficiencia renal: 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.

Pacientes geriátricos: Debería ajustarse la dosis basados en la función renal.

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.

- Modificación de Contraindicaciones.
- Precauciones y advertencias.

Nuevas Contraindicaciones:

- Insuficiencia renal grave, incluidos aquellos pacientes en diálisis.
- Enfermedad hepática activa, incluyendo los pacientes con cirrosis biliar primaria y anormalidades persistentes e inexplicables de la función hepática.
- Enfermedad preexistente de la vesícula.
- Hipersensibilidad al ácido fenofíbrico o su profármaco, el fenofibrato.
- Madres lactantes.

Nuevas Precauciones y Advertencias:

Músculo esquelético: Se ha informado miopatía y rabdomiolisis. Los niveles de (CPK) serán evaluados en pacientes que informen dolor muscular inexplicable, sensibilidad o debilidad, especialmente si se acompañan por malestar o fiebre. Deberá interrumpir la terapia. La probabilidad de miopatía, incluyendo rabdomiolisis, se incrementa la coadministración fibratos con estatinas y colchisina.

Función hepática: Daño hepatocelular, hepatitis crónica activa y colestásica han sido asociadas al tratamiento con fenofibrato después de la exposición de varios años con aumentos de las transaminasas séricas. **Creatinina Sérica:** se ha informado elevaciones en la creatinina sérica, que tiende a la normalidad una vez se interrumpe el tratamiento.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Colelitiasis: Tanto el ácido fenofíbrico, como el fenofibrato, el clofibrato y el gemfibrozil, puede aumentar la excreción de colesterol en la bilis y producir coleditiasis. Si se comprueba el ácido fenofíbrico debe interrumpirse.

Anticoagulantes cumarínicos: Se pueden potenciar los efectos anticoagulantes de estos agentes, resultando en una prolongación del INR, se recomienda monitorar frecuente el INR y ajustar la dosis del anticoagulante.

Pancreatitis: Puede representar un fallo terapéutico en pacientes con hipertrigliceridemia grave, un efecto directo del fármaco, o un fenómeno secundario mediado por cálculos biliares y/o formación de sedimentos con obstrucción del conducto biliar común.

Reacciones de Hipersensibilidad: son muy raras y agudas. Las erupciones cutáneas graves tipo síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica requieren hospitalización y tratamiento con esteroides.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar las Nuevas Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias para el producto de la referencia:

Nuevas Contraindicaciones:

- **Insuficiencia renal grave, incluidos aquellos pacientes en diálisis.**
- **Enfermedad hepática activa, incluyendo los pacientes con cirrosis biliar primaria y anormalidades persistentes e inexplicables de la función hepática.**
- **Enfermedad preexistente de la vesícula.**
- **Hipersensibilidad al ácido fenofíbrico o su profármaco, el fenofibrato.**
- **Madres lactantes.**

Nuevas Precauciones y Advertencias:

Músculo esquelético: Se ha informado miopatía y rabdomiolisis. Los niveles de (CPK) serán evaluados en pacientes que informen dolor muscular inexplicable, sensibilidad o debilidad, especialmente si se acompañan por malestar o fiebre. Deberá interrumpir la terapia. La probabilidad de miopatía, incluyendo rabdomiolisis, se incrementa la coadministración fibratos con estatinas y colchisina.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Función hepática: Daño hepatocelular, hepatitis crónica activa y colestásica han sido asociadas al tratamiento con fenofibrato después de la exposición de varios años con aumentos de las trasaminasas séricas. **Creatinina Sérica:** se ha informado elevaciones en la creatinina sérica, que tiende a la normalidad una vez se interrumpe el tratamiento.

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. Si se comprueba el ácido fenofibrico debe interrumpirse.

Anticoagulantes cumarínicos: Se pueden potenciar los efectos anticoagulantes de estos agentes, resultando en una prolongación del INR, se recomienda monitorar frecuente el INR y ajustar la dosis del anticoagulante.

Pancreatitis: Puede representar un fallo terapéutico en pacientes con hipertrigliceridemia grave, un efecto directo del fármaco, o un fenómeno secundario mediado por cálculos biliares y/o formación de sedimentos con obstrucción del conducto biliar común.

Reacciones de Hipersensibilidad: son muy raras y agudas. Las erupciones cutáneas graves tipo síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica requieren hospitalización y tratamiento con esteroides.

**3.4.14. CERTICAN 0.1 mg TABLETAS DISPERSABLES
CERTICAN 0.25 mg TABLETAS DISPERSABLES
CERTICAN 0.25 mg TABLETAS
CERTICAN 0.5 mg TABLETAS
CERTICAN 0.75 mg TABLETAS
CERTICAN 1.0 mg TABLETAS**

Expediente : 19946768/19946769/19946774/19946772/19946766/19946771
Radicado : 2013067134
Fecha : 2013/06/20
Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Composición:

Cada tableta dispersable contiene 0.1 mg de everolimus BHT.
Cada tableta dispersable contiene 0.25 mg de everolimus BHT.
Cada tableta contiene 0.25 mg de everolimus BHT.
Cada tableta contiene 0.5 mg de everolimus BHT.
Cada tableta contiene 0.75 mg de everolimus BHT.
Cada tableta contiene 1.0 mg de everolimus.

Forma farmacéutica: Tabletas y Tabletas dispersables

Indicaciones:

Trasplante de riñón y corazón:

Certican está indicado para la profilaxis del rechazo de órganos en pacientes adultos con riesgo inmunitario leve a moderado que reciben un alotrasplante de riñón o de corazón. En el trasplante renal y cardiaco, certican debe utilizarse en asociación con la ciclosporina en microemulsión y con corticoesteroides.

Trasplante de hígado:

Certican está indicado para la profilaxis del rechazo de órgano en pacientes que reciben un trasplante de hígado. En el trasplante hepático, certican debe utilizarse en asociación con el tacrolímús y con corticoesteroides.

Contraindicaciones: En pacientes con hipersensibilidad conocida a everolimus, sirolimus. O a cualquiera de los excipientes. No ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática severa.

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:

- Modificación en Contraindicaciones, Precauciones o Advertencias.
- Reacciones Adversas.
- Declaración sucinta versión 2013-PSB/GLC-0610-s de 25 de marzo de 2013.
- Inserto Referencia 2013-PSB/GLC-0610-s de 25 de marzo de 2013.

Nuevas Contraindicaciones, Precauciones o Advertencias:

Se incluye en Tratamiento de la inmunodepresión:

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Existen escasos datos sobre el uso de Certican no asociado a un inhibidor de la calcineurina (ICN) (ciclosporina o tacrolímús). En los pacientes que habían suspendido la administración del ICN se observó un riesgo de rechazo agudo mayor que en los que no la habían suspendido.

Se incluye en Neumopatía intersticial y neumonitis no infecciosa:

En pacientes que recibían rapamicinas o derivados rapamicínicos, como Certican, se han descrito casos de neumopatía intersticial acompañada de inflamación intraparenquimatosa (neumonitis) o de fibrosis de origen no infeccioso, algunos mortales.

Nuevas Reacciones Adversas: Reacciones adversas comunicadas espontáneamente desde la comercialización del medicamento

Desde la comercialización del producto se han notificado las reacciones adversas que se indican a continuación (Tabla 2) a través de comunicaciones espontáneas de casos y de casos publicados en la literatura específica. Como dichas reacciones las comunica de forma voluntaria una población de tamaño incierto no siempre es posible estimar de forma fiable su frecuencia, de modo que ésta se considera desconocida. Las reacciones adversas se enumeran según la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA (versión 15.1) y, dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, se presentan por orden de gravedad decreciente.

Tabla 2 Reacciones adversas (de frecuencia desconocida) procedentes de comunicaciones espontáneas y de casos publicados

Trastornos vasculares

Vasculitis leucocitoclástica

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino

Proteinosis alveolar pulmonar

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Eritroderma

Actualización del ítem Interacciones

Ketoconazol (inhibidor del CYP3A4)

El tratamiento previo de sujetos sanos con dosis repetidas de ketoconazol, seguido de una dosis única de Certican, hizo que la $C_{máx}$ y el AUC de everolimus fueran unas 3,9 veces y unas 15,0 veces mayores, respectivamente.

Interacciones previstas por las que no se recomienda el uso simultáneo

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Interacciones observadas que se deben tomar en consideración

Interacciones con fármacos, alimentos o bebidas

Pomelo

El pomelo y el jugo de pomelo afectan la actividad del citocromo P450 y de la Pg y deben evitarse.

Fecundidad

Se han publicado casos de azoospermia y oligospermia de naturaleza reversible en pacientes tratados con inhibidores de la mTOR.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- **Modificación en Contraindicaciones, Precauciones o Advertencias.**
- **Reacciones Adversas.**
- **Declaración sucinta versión 2013-PSB/GLC-0610-s de 25 de marzo de 2013.**
- **Inserto Referencia 2013-PSB/GLC-0610-s de 25 de marzo de 2013.**

Nuevas Contraindicaciones, Precauciones o Advertencias:

Se incluye en Tratamiento de la inmunodepresión:

Existen escasos datos sobre el uso de Certican no asociado a un inhibidor de la calcineurina (ICN) (ciclosporina o tacrolímus). En los pacientes que habían suspendido la administración del ICN se observó un riesgo de rechazo agudo mayor que en los que no la habían suspendido.

Se incluye en Neumopatía intersticial y neumonitis no infecciosa:

En pacientes que recibían rapamicinas o derivados rapamicínicos, como Certican, se han descrito casos de neumopatía intersticial acompañada de inflamación intraparenquimatosas (neumonitis) o de fibrosis de origen no infeccioso, algunos mortales.

Nuevas Reacciones Adversas: Reacciones adversas comunicadas espontáneamente desde la comercialización del medicamento:

Desde la comercialización del producto se han notificado las reacciones adversas que se indican a continuación a través de comunicaciones espontáneas de casos y de casos publicados en la literatura específica.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Como dichas reacciones las comunica de forma voluntaria una población de tamaño incierto no siempre es posible estimar de forma fiable su frecuencia, de modo que ésta se considera desconocida. Las reacciones adversas se enumeran según la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA y, dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, se presentan por orden de gravedad decreciente.

Tabla 2	Reacciones adversas (de frecuencia desconocida) procedentes de comunicaciones espontáneas y de casos publicados
Trastornos vasculares	
Vasculitis leucocitoclástica	
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	
Proteinosis alveolar pulmonar	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Eritroderma	

Nuevas Interacciones:

Ketoconazol (inhibidor del CYP3A4)

El tratamiento previo de sujetos sanos con dosis repetidas de ketoconazol, seguido de una dosis única de Certican, hizo que la $C_{máx}$ y el AUC de everolimus fueran unas 3,9 veces y unas 15,0 veces mayores, respectivamente.

Interacciones previstas por las que no se recomienda el uso simultáneo

Interacciones observadas que se deben tomar en consideración

Interacciones con fármacos, alimentos o bebidas

Pomelo

El pomelo y el jugo de pomelo afectan la actividad del citocromo P450 y de la Pg y deben evitarse.

Fecundidad

Se han publicado casos de azoospermia y oligospermia de naturaleza reversible en pacientes tratados con inhibidores de la mTOR.

3.4.15. TEMODAL® IV

Expediente : 20007277

Radicado : 2013067171

Fecha : 2013/06/20

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S.

Composición: Cada vial contiene 100 mg de temozolomida.

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Está indicado para el tratamiento de pacientes con:

- Glioblastoma multiforme recién diagnosticado concomitante con radioterapia, y luego con tratamiento coadyuvante.
- Gliomas malignos, tales como glioblastoma multiforme o astrositoma anaplásico, que presentan recurrencia o progresión después de la terapia estándar.
- Melanoma maligno metastásico avanzado, como primera línea de tratamiento.

Contraindicaciones: Temodal® está contraindicado en pacientes con historia de hipersensibilidad a sus componentes o a la dacarbazina. Temodal® está contraindicado en el embarazo. El uso de Temodal® está contraindicado en pacientes con mielosupresión severa.

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.

- Modificación en contraindicaciones, precauciones o advertencias.
- Inserto versión 112012 de Noviembre de 2012.
- Información para prescribir versión 112012 de Noviembre de 2012.

Nuevas Contraindicaciones, Precauciones o Advertencias:

Temodal® está contraindicado en pacientes con historia de hipersensibilidad a sus componentes o a la dacarbazina. Temodal® está contraindicado en el embarazo y la lactancia. El uso de Temodal® está contraindicado en pacientes con mielosupresión severa.

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:

- **Modificación en contraindicaciones, precauciones o advertencias.**

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

- Inserto versión 112012 de Noviembre de 2012.
- Información para prescribir versión 112012 de Noviembre de 2012.

Nuevas Contraindicaciones, Precauciones o Advertencias:

Temodal® está contraindicado en pacientes con historia de hipersensibilidad a sus componentes o a la dacarbazina. **Temodal®** está contraindicado en el embarazo y la lactancia. El uso de **Temodal®** está contraindicado en pacientes con mielosupresión severa.

**3.4.16. TEGRETOL RETARD DE 200 mg
TEGRETOL RETARD DE 400 mg**

Expediente : 227376/227365
Radicado : 2013067138
Fecha : 2013/06/20
Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición:

Cada tableta contiene 200 mg de carbamazepina.
Cada tableta contiene 400 mg de carbamazepina.

Forma farmacéutica: Tableta cubierta (gragea)

Indicaciones: Anticonvulsivante, enfermedad maniaco depresiva, neuralgia del trigémino. Neuropatía diabética.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad conocida a la carbamazepina o similares. Insuficiencia renal o hepática, embarazo a menos que sea absolutamente necesario. Lactancia. No debe administrarse concomitantemente con inhibidores de la MAO, ni con alcohol. Antes de administrar tegretol, los IMAO deberán interrumpirse durante dos semanas como mínimo. Precaución en pacientes con glaucoma, enfermedad cardiovascular, trastornos sanguíneos. Bloqueo auriculoventricular, antecedentes de depresión de la médula ósea, historial de porfiria aguda intermitente.

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.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

- Modificación en Contraindicaciones, precauciones o advertencias.
- Declaración Sucinta 2013-PSB/GLC-0609-s de 21 de Marzo de 2013.
- Inserto versión 2013-PSB/GLC-0609-s de 21 de Marzo de 2013.

Nuevas Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad conocida a la carbamazepina, a fármacos estructuralmente relacionados con ésta (como los antidepresivos tricíclicos) o a cualquier otro componente de la formulación.
- Pacientes con bloqueo auriculoventricular.
- Pacientes con antecedentes de depresión de la médula ósea.
- Pacientes con antecedentes de porfirias hepáticas (p. ej.: porfiria intermitente aguda, porfiria mixta, porfiria cutánea tardía).
- La utilización de Tegretol con inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO) está contraindicada

Advertencias y Precauciones:

Tegretol debe administrarse únicamente bajo supervisión médica. En los individuos con antecedentes de alteraciones cardíacas, hepáticas o renales, reacciones hematológicas adversas a otros medicamentos o interrupción del tratamiento con Tegretol, sólo se prescribirá Tegretol tras una estimación crítica de los riesgos y beneficios esperados, y ello bajo estrecha vigilancia médica.

Efectos hematológicos:

Tegretol se ha asociado con agranulocitosis y anemia aplásica; no obstante, es difícil obtener una estimación válida del riesgo vinculado a Tegretol, pues la incidencia de estas afecciones es muy baja. El riesgo global en la población general no tratada se ha estimado en 4,7 personas por millón por año, en el caso de la agranulocitosis, y de 2,0 personas por millón por año, en el caso de la anemia aplásica.

Durante el uso de Tegretol se observa ocasional o asiduamente una reducción pasajera o constante de las cifras trombocíticas o leucocíticas. Sin embargo, en la mayoría de los casos tales efectos han demostrado ser transitorios y es poco probable que señalen el comienzo de una anemia aplásica o de una agranulocitosis. No obstante, antes del tratamiento y periódicamente durante el mismo se recomienda efectuar hemogramas completos, con inclusión del recuento de trombocitos (y quizás de los reticulocitos y del hierro sérico).

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Si las cifras de trombocitos o leucocitos son definitivamente bajas o disminuyen durante el tratamiento, se ha de observar de cerca tanto al paciente como los hemogramas completos. Si apareciesen signos de depresión medular manifiesta, se interrumpirá el tratamiento con Tegretol.

Se debe procurar que el paciente conozca los signos y síntomas tóxicos preliminares de un posible trastorno hemático, así como los síntomas de reacciones dérmicas o hepáticas. Se le aconsejará asimismo que avise a su médico de inmediato si llegan a producirse reacciones como fiebre, dolor de garganta, exantema, úlceras bucales, fácil aparición de equimosis, hemorragias petequiales o purpúricas.

Reacciones dermatológicas graves:

Muy rara vez se han descrito reacciones dermatológicas graves con el uso de Tegretol, como la necrólisis epidérmica tóxica (NET, también conocida como «síndrome de Lyell») y el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ). Los pacientes con reacciones dermatológicas graves pueden necesitar hospitalización, ya que estas afecciones son potencialmente mortales. La mayoría de los casos de SSJ/NET se manifiestan en los primeros meses de tratamiento con Tegretol. Se estima que estas reacciones ocurren en 1–6 de cada 10 000 nuevos usuarios en países con poblaciones de raza principalmente blanca. Si aparecen signos y síntomas indicativos de reacciones cutáneas graves (como el SSJ o el síndrome de Lyell/NET), se debe suspender de inmediato el tratamiento con Tegretol.

Farmacogenómica:

Se tienen cada vez más indicios de que diferentes alelos codificantes del Antígeno Leucocitario Humano (HLA) guardan relación con las reacciones adversas que, a través del sistema inmunitario, pueden afectar a los pacientes propensos.

Asociación con el alelo B*1502 del HLA:

Estudios retrospectivos efectuados en pacientes de ascendencia china Han o de origen tailandés revelaron que existe una estrecha correlación entre las reacciones cutáneas (SSJ/NET) que se asocian al uso de la carbamazepina y la presencia del alelo B*1502. La frecuencia del alelo B*1502 oscila entre el 2 y el 12% en poblaciones de ascendencia china Han y es aproximadamente igual al 8% en poblaciones tailandesas. Los mayores porcentajes de SSJ (con frecuencia «rara» en vez de «muy rara») se han registrado en algunos países de Asia (como Taiwán, Malasia y Filipinas), donde el alelo B*1502 es

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

mayoritario en la población (superior al 15% en las Filipinas y algunas poblaciones malasias). Se han registrado frecuencias alélicas de hasta el 2 y el 6% en Corea e India, respectivamente. La frecuencia del alelo B*1502 es insignificante en personas de ascendencia europea, diversas poblaciones africanas, pueblos indígenas del continente americano, poblaciones de origen hispano y en los nipones (inferior al 1%).

Las frecuencias alélicas enumeradas aquí representan el porcentaje de cromosomas que contienen el alelo de interés en la población especificada, lo cual significa que el porcentaje de pacientes que llevan una copia del alelo en al menos uno de sus dos cromosomas (es decir, la «frecuencia de portadores») es casi el doble de la frecuencia alélica. Por lo tanto, el porcentaje de pacientes que pueden correr riesgo es aproximadamente el doble de la frecuencia alélica. En los pacientes con ancestros pertenecientes a poblaciones genéticamente propensas se debe analizar la presencia del alelo B*1502 antes de iniciar un tratamiento con Tegretol. Tegretol no debe administrarse a pacientes cuya prueba de detección de B*1502 ha dado resultados positivos, salvo si los beneficios justifican claramente los riesgos. El alelo B*1502 puede constituir un factor de riesgo de desarrollo de SSJ/NET en pacientes chinos que toman otros antiepilépticos asociados a SSJ/NET. Así pues, en los pacientes portadores de B*1502, hay que considerar la posibilidad de evitar el uso de otros fármacos asociados a SSJ/NET si existen tratamientos alternativos igualmente aceptables. El cribado genético generalmente no se recomienda en los pacientes pertenecientes a poblaciones con baja prevalencia de B*1502. Tampoco se recomienda en las personas que ya utilizan Tegretol, pues el riesgo de SSJ/NET se limita principalmente a los primeros meses de terapia, con independencia del estado de B*1502.

La identificación de los sujetos portadores del alelo B*1502 y la evitación del tratamiento con carbamazepina en dichos sujetos ha permitido reducir la incidencia de SSJ/NET inducido por la carbamazepina.

Asociación con el alelo A*3101 del HLA:

El alelo A*3101 puede constituir un factor de riesgo de desarrollo de reacciones cutáneas adversas tales como el SSJ, la NET, el exantema medicamentoso con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), la pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA) y el exantema maculopapuloso. Estudios pangenómicos retrospectivos realizados en poblaciones japonesas o del norte europeo revelaron la existencia de una asociación entre las reacciones cutáneas graves (SSJ, NET, DRESS, PEGA y exantema maculopapuloso) que

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

se asocian al uso de la carbamazepina y la presencia del alelo A*3101 en tales pacientes.

La frecuencia de este alelo varía sobremanera entre poblaciones étnicas: oscila entre el 2 y el 5% en las poblaciones europeas, es aproximadamente igual al 10% en la población nipona y es inferior al 5% en la mayoría de las poblaciones australianas, asiáticas, africanas y norteamericanas, pero a veces puede ser del 5–12%. Se ha estimado una prevalencia superior al 15% en algunas etnias de América del Sur (Argentina y Brasil), América del Norte (Navajo y Sioux de EE.UU. y Seri de Sonora, México) e India meridional (Tamil Nadu), y de entre el 10 y el 15% en otras etnias nativas de las mismas regiones.

Las frecuencias alélicas enumeradas aquí representan el porcentaje de cromosomas que contienen el alelo de interés en la población especificada, lo cual significa que el porcentaje de pacientes que llevan una copia del alelo en al menos uno de sus dos cromosomas (es decir, la «frecuencia de portadores») es casi el doble de la frecuencia alélica. Por lo tanto, el porcentaje de pacientes que pueden correr riesgo es aproximadamente el doble de la frecuencia alélica. En los pacientes con ancestros pertenecientes a poblaciones genéticamente propensas (p. ej., pacientes de poblaciones japonesas o de raza blanca, pacientes de poblaciones indígenas del continente americano, poblaciones de origen hispano, personas de la India meridional y personas de ascendencia árabe) se debe analizar la presencia del alelo B*1502 antes de iniciar un tratamiento con Tegretol. Tegretol no debe administrarse a pacientes cuya prueba de detección del A*3101 ha dado resultados positivos, salvo si los beneficios justifican claramente los riesgos. El cribado genético generalmente no se recomienda en las personas que ya utilizan Tegretol, pues el riesgo de SSJ/NET, PEGA, DRESS y exantema maculopapuloso se limita principalmente a los primeros meses de terapia, con independencia del estado de A*3101.

Limitación del cribado genético

Los resultados del cribado genético nunca deben sustituir la vigilancia clínica adecuada y el tratamiento adecuado del paciente. Muchos pacientes asiáticos portadores del B*1502 que reciban Tegretol no padecerán SSJ/NET, y los pacientes que carecen de este alelo (cualquiera sea su etnia) no están exentos de padecer SSJ/NET. Asimismo, muchos pacientes portadores del alelo A*3101 que reciben Tegretol no padecerán SSJ, NET, DRESS, PEGA ni exantemas maculopapulosos y los que no lo portan (cualquiera sea su etnia) tampoco están exentos de padecer esas reacciones cutáneas graves. No se ha estudiado la función de otros factores posibles –como, la dosis de

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



antiepiléptico, el cumplimiento del tratamiento, la comedicación, las enfermedades concurrentes y el nivel de monitorización dermatológica– en el desarrollo de estas reacciones cutáneas graves o la morbilidad que de ellas resulta.

Indicaciones para el personal sanitario

Si fuera necesario realizar una prueba para detectar la presencia del alelo B*1502, se recomienda el genotipado de gran resolución. La prueba es positiva si se detectan uno o dos alelos B*1502 y es negativa si no se detecta ninguno. También se recomienda el genotipado de gran resolución para detectar la presencia del alelo A*3101. La prueba es positiva si se detectan uno o dos alelos A*3101 y es negativa si no se detecta ninguno.

Otras reacciones dermatológicas

También se han descrito reacciones cutáneas leves, como el exantema maculopapuloso o maculoso aislado, que por lo general son pasajeras, no peligrosas y desaparecen en un par de días o semanas, ya sea durante el tratamiento o al disminuir la posología. No obstante, como puede resultar difícil diferenciar los primeros signos de una reacción cutánea más grave de las reacciones pasajeras leves, se ha de vigilar al paciente de cerca y considerar la posibilidad de retirar de inmediato el medicamento si una reacción se agrava durante el uso continuo.

El alelo A*3101 se asocia a reacciones cutáneas menos graves a la carbamazepina y puede ser predictivo del riesgo de tales reacciones, como el síndrome de hipersensibilidad a los anticonvulsivos o el exantema no grave (la erupción maculopapulosa). No obstante, no se ha visto que el alelo B*1502 sea predictivo del riesgo de tales reacciones.

Hipersensibilidad

Tegretol puede desencadenar reacciones de hipersensibilidad, como el exantema medicamentoso con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), un trastorno de hipersensibilidad multiorgánica retardada con fiebre, exantema, vasculitis, linfadenopatía, pseudolinfoma, artralgia, leucocitopenia, eosinofilia, hepatoesplenomegalia, anomalías en las pruebas de la función hepática y síndrome de conductillos biliares evanescentes (destrucción y desaparición de los conductillos biliares intrahepáticos), que pueden manifestarse en combinaciones diversas. También pueden afectarse otros órganos (p. ej., pulmones, riñones, páncreas, miocardio, colon); véase el apartado reacciones adversas.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

El alelo A*3101 se asocia a la manifestación de un síndrome de hipersensibilidad, como el exantema maculopapuloso.

Se informará a los pacientes que hayan experimentado reacciones de hipersensibilidad a la carbamazepina que un 25 o 30% de ellos puede experimentar reacciones de hipersensibilidad con la oxcarbazepina (Trileptal®). Puede darse el caso de hipersensibilidad cruzada entre la carbamazepina y la fenitoína.

En general, ante cualquier signo o síntoma indicativo de una reacción de hipersensibilidad se debe suspender de inmediato la administración de Tegretol.

Convulsiones

Se usará Tegretol con cautela en los pacientes con convulsiones mixtas, lo cual incluye las ausencias, tanto típicas como atípicas. En dichas situaciones, Tegretol puede exacerbar las convulsiones. Si éstas se agravan, se interrumpirá la administración de Tegretol.

Puede aumentar la frecuencia de convulsiones al sustituir las formas farmacéuticas orales por los supositorios.

Función hepática

Se deben realizar controles iniciales y periódicos de la función hepática durante el tratamiento con Tegretol, especialmente en los pacientes con antecedentes de enfermedad hepática y en los pacientes de edad avanzada. Tegretol debe retirarse de inmediato en caso de disfunción hepática agravada y de hepatopatía activa.

Función renal

Se recomienda realizar análisis iniciales y periódicos de orina y del nitrógeno ureico sanguíneo.

Hiponatremia

La carbamazepina puede producir hiponatremia. En los pacientes con trastornos renales preexistentes asociados con bajas concentraciones de sodio o que reciben un tratamiento simultáneo con fármacos hiponatremiantes (p.ej., diuréticos, fármacos asociados a una inadecuada secreción de la alcohol-deshidrogenasa o ADH), se deben valorar las concentraciones plasmáticas de sodio antes de comenzar el tratamiento. De allí en más, se debe volver a determinar las concentraciones plasmáticas de sodio al cabo de unas dos

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

semanas de tratamiento y, luego, una vez por mes durante los primeros tres meses de terapia o según la necesidad clínica. Estos factores de riesgo pueden ser especialmente importantes en los ancianos. Si se observa hiponatremia, la restricción del consumo de agua es una importante medida compensatoria (en caso de estar clínicamente indicada).

Hipotiroidismo

La carbamazepina puede reducir las concentraciones séricas de hormonas tiroideas a través de una inducción enzimática que requiere un aumento de la dosis del tratamiento de reemplazo tiroideo en los pacientes con hipotiroidismo. Por consiguiente, se aconseja la vigilancia de la función tiroidea para adaptar la posología del tratamiento de reemplazo tiroideo.

Efectos anticolinérgicos

Tegretol tiene una actividad anticolinérgica leve. Los pacientes con elevada presión intraocular y retención urinaria deben ser objeto de una estrecha observación durante el tratamiento.

Efectos psiquiátricos

Deberá preverse la posibilidad de que tenga lugar la activación de una psicosis latente, así como la aparición de confusión o agitación en los individuos de edad avanzada.

Ideas de suicidio y conductas suicidas

Se han descrito ideas de suicidio y conductas suicidas en pacientes tratados con antiepilépticos en diversas indicaciones. Un metanálisis de ensayos de antiepilépticos, aleatorizados y comparativos con placebo, reveló un ligero mayor riesgo de ideas y conductas suicidas. Se desconoce el mecanismo de este riesgo.

Por consiguiente, hay que monitorizar a los pacientes por si presentan signos de ideas y conductas suicidas y considerar la posibilidad de administrarles un tratamiento adecuado. Si aparecen tales muestras, se debe aconsejar a los pacientes (y a los cuidadores de los mismos) que pidan asesoramiento médico.

Efectos endocrinológicos

Se han descrito casos de metrorragia intermenstrual en mujeres que tomaban Tegretol mientras utilizaban anticonceptivos hormonales. Tegretol puede menoscabar la eficacia de los anticonceptivos hormonales y se ha de aconsejar a las mujeres en edad de procrear que piensen en otros métodos para evitar el embarazo cuando utilicen Tegretol.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Vigilancia de las concentraciones plasmáticas

Aunque existe poca correlación entre la dosificación y las concentraciones plasmáticas de la carbamazepina, así como entre las concentraciones plasmáticas y la tolerabilidad o eficacia clínica, podría ser útil supervisar las concentraciones plasmáticas en las situaciones siguientes: aumento pronunciado de la frecuencia de convulsiones epilépticas/verificación del cumplimiento terapéutico del paciente; durante el embarazo; cuando se trate a niños o adolescentes; si se sospechan trastornos de la absorción; si se sospecha toxicidad cuando se esté usando más de un medicamento.

Efectos de la reducción de la dosis y de la retirada del medicamento

La retirada brusca de Tegretol puede precipitar la aparición de convulsiones, de modo que la carbamazepina debe retirarse gradualmente por espacio de 6 meses. Si el tratamiento del paciente epiléptico con Tegretol debe retirarse de inmediato, el cambio por el nuevo compuesto antiepiléptico se hará bajo la protección de un fármaco adecuado.

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:

- **Modificación en Contraindicaciones, precauciones o advertencias.**
- **Declaración Sucinta 2013-PSB/GLC-0609-s de 21 de Marzo de 2013.**
- **Inserto versión 2013-PSB/GLC-0609-s de 21 de Marzo de 2013.**

Nuevas Contraindicaciones:

- **Hipersensibilidad conocida a la carbamazepina, a fármacos estructuralmente relacionados con ésta (como los antidepresivos tricíclicos) o a cualquier otro componente de la formulación.**
- **Pacientes con bloqueo auriculoventricular.**
- **Pacientes con antecedentes de depresión de la médula ósea.**
- **Pacientes con antecedentes de porfirias hepáticas (p. ej.: porfiria intermitente aguda, porfiria mixta, porfiria cutánea tardía).**
- **La utilización de Tegretol con inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO) está contraindicada**

Advertencias y Precauciones:

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Tegretol debe administrarse únicamente bajo supervisión médica. En los individuos con antecedentes de alteraciones cardíacas, hepáticas o renales, reacciones hematológicas adversas a otros medicamentos o interrupción del tratamiento con Tegretol, sólo se prescribirá Tegretol tras una estimación crítica de los riesgos y beneficios esperados, y ello bajo estrecha vigilancia médica.

Efectos hematológicos:

Tegretol se ha asociado con agranulocitosis y anemia aplásica; no obstante, es difícil obtener una estimación válida del riesgo vinculado a Tegretol, pues la incidencia de estas afecciones es muy baja. El riesgo global en la población general no tratada se ha estimado en 4,7 personas por millón por año, en el caso de la agranulocitosis, y de 2,0 personas por millón por año, en el caso de la anemia aplásica.

Durante el uso de Tegretol se observa ocasional o asiduamente una reducción pasajera o constante de las cifras trombocíticas o leucocíticas. Sin embargo, en la mayoría de los casos tales efectos han demostrado ser transitorios y es poco probable que señalen el comienzo de una anemia aplásica o de una agranulocitosis. No obstante, antes del tratamiento y periódicamente durante el mismo se recomienda efectuar hemogramas completos, con inclusión del recuento de trombocitos (y quizás de los reticulocitos y del hierro sérico).

Si las cifras de trombocitos o leucocitos son definitivamente bajas o disminuyen durante el tratamiento, se ha de observar de cerca tanto al paciente como los hemogramas completos. Si apareciesen signos de depresión medular manifiesta, se interrumpirá el tratamiento con Tegretol.

Se debe procurar que el paciente conozca los signos y síntomas tóxicos preliminares de un posible trastorno hemático, así como los síntomas de reacciones dérmicas o hepáticas. Se le aconsejará asimismo que avise a su médico de inmediato si llegan a producirse reacciones como fiebre, dolor de garganta, exantema, úlceras bucales, fácil aparición de equimosis, hemorragias petequiales o purpúricas.

Reacciones dermatológicas graves:

Muy rara vez se han descrito reacciones dermatológicas graves con el uso de Tegretol, como la necrólisis epidérmica tóxica (NET, también conocida como «síndrome de Lyell») y el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ). Los pacientes con reacciones dermatológicas graves pueden

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

necesitar hospitalización, ya que estas afecciones son potencialmente mortales. La mayoría de los casos de SSJ/NET se manifiestan en los primeros meses de tratamiento con Tegretol. Se estima que estas reacciones ocurren en 1–6 de cada 10 000 nuevos usuarios en países con poblaciones de raza principalmente blanca. Si aparecen signos y síntomas indicativos de reacciones cutáneas graves (como el SSJ o el síndrome de Lyell/NET), se debe suspender de inmediato el tratamiento con Tegretol.

Farmacogenómica:

Se tienen cada vez más indicios de que diferentes alelos codificantes del Antígeno Leucocitario Humano (HLA) guardan relación con las reacciones adversas que, a través del sistema inmunitario, pueden afectar a los pacientes propensos.

Asociación con el alelo B*1502 del HLA:

Estudios retrospectivos efectuados en pacientes de ascendencia china Han o de origen tailandés revelaron que existe una estrecha correlación entre las reacciones cutáneas (SSJ/NET) que se asocian al uso de la carbamazepina y la presencia del alelo B*1502. La frecuencia del alelo B*1502 oscila entre el 2 y el 12% en poblaciones de ascendencia china Han y es aproximadamente igual al 8% en poblaciones tailandesas. Los mayores porcentajes de SSJ (con frecuencia «rara» en vez de «muy rara») se han registrado en algunos países de Asia (como Taiwán, Malasia y Filipinas), donde el alelo B*1502 es mayoritario en la población (superior al 15% en las Filipinas y algunas poblaciones malasias). Se han registrado frecuencias alélicas de hasta el 2 y el 6% en Corea e India, respectivamente. La frecuencia del alelo B*1502 es insignificante en personas de ascendencia europea, diversas poblaciones africanas, pueblos indígenas del continente americano, poblaciones de origen hispano y en los nipones (inferior al 1%).

Las frecuencias alélicas enumeradas aquí representan el porcentaje de cromosomas que contienen el alelo de interés en la población especificada, lo cual significa que el porcentaje de pacientes que llevan una copia del alelo en al menos uno de sus dos cromosomas (es decir, la «frecuencia de portadores») es casi el doble de la frecuencia alélica. Por lo tanto, el porcentaje de pacientes que pueden correr riesgo es aproximadamente el doble de la frecuencia alélica.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

En los pacientes con ancestros pertenecientes a poblaciones genéticamente propensas se debe analizar la presencia del alelo B*1502 antes de iniciar un tratamiento con Tegretol. Tegretol no debe administrarse a pacientes cuya prueba de detección de B*1502 ha dado resultados positivos, salvo si los beneficios justifican claramente los riesgos. El alelo B*1502 puede constituir un factor de riesgo de desarrollo de SSJ/NET en pacientes chinos que toman otros antiepilépticos asociados a SSJ/NET. Así pues, en los pacientes portadores de B*1502, hay que considerar la posibilidad de evitar el uso de otros fármacos asociados a SSJ/NET si existen tratamientos alternativos igualmente aceptables. El cribado genético generalmente no se recomienda en los pacientes pertenecientes a poblaciones con baja prevalencia de B*1502. Tampoco se recomienda en las personas que ya utilizan Tegretol, pues el riesgo de SSJ/NET se limita principalmente a los primeros meses de terapia, con independencia del estado de B*1502.

La identificación de los sujetos portadores del alelo B*1502 y la evitación del tratamiento con carbamazepina en dichos sujetos ha permitido reducir la incidencia de SSJ/NET inducido por la carbamazepina.

Asociación con el alelo A*3101 del HLA:

El alelo A*3101 puede constituir un factor de riesgo de desarrollo de reacciones cutáneas adversas tales como el SSJ, la NET, el exantema medicamentoso con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), la pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA) y el exantema maculopapuloso. Estudios pangenómicos retrospectivos realizados en poblaciones japonesas o del norte europeo revelaron la existencia de una asociación entre las reacciones cutáneas graves (SSJ, NET, DRESS, PEGA y exantema maculopapuloso) que se asocian al uso de la carbamazepina y la presencia del alelo A*3101 en tales pacientes.

La frecuencia de este alelo varía sobremanera entre poblaciones étnicas: oscila entre el 2 y el 5% en las poblaciones europeas, es aproximadamente igual al 10% en la población nipona y es inferior al 5% en la mayoría de las poblaciones australianas, asiáticas, africanas y norteamericanas, pero a veces puede ser del 5–12%. Se ha estimado una prevalencia superior al 15% en algunas etnias de América del Sur (Argentina y Brasil), América del Norte (Navajo y Sioux de EE.UU. y Seri de Sonora, México) e India meridional (Tamil Nadu), y de entre el 10 y el 15% en otras etnias nativas de las mismas regiones.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Las frecuencias alélicas enumeradas aquí representan el porcentaje de cromosomas que contienen el alelo de interés en la población especificada, lo cual significa que el porcentaje de pacientes que llevan una copia del alelo en al menos uno de sus dos cromosomas (es decir, la «frecuencia de portadores») es casi el doble de la frecuencia alélica. Por lo tanto, el porcentaje de pacientes que pueden correr riesgo es aproximadamente el doble de la frecuencia alélica.

En los pacientes con ancestros pertenecientes a poblaciones genéticamente propensas (p. ej., pacientes de poblaciones japonesas o de raza blanca, pacientes de poblaciones indígenas del continente americano, poblaciones de origen hispano, personas de la India meridional y personas de ascendencia árabe) se debe analizar la presencia del alelo B*1502 antes de iniciar un tratamiento con Tegretol. Tegretol no debe administrarse a pacientes cuya prueba de detección del A*3101 ha dado resultados positivos, salvo si los beneficios justifican claramente los riesgos. El cribado genético generalmente no se recomienda en las personas que ya utilizan Tegretol, pues el riesgo de SSJ/NET, PEGA, DRESS y exantema maculopapuloso se limita principalmente a los primeros meses de terapia, con independencia del estado de A*3101.

Limitación del cribado genético

Los resultados del cribado genético nunca deben sustituir la vigilancia clínica adecuada y el tratamiento adecuado del paciente. Muchos pacientes asiáticos portadores del B*1502 que reciban Tegretol no padecerán SSJ/NET, y los pacientes que carecen de este alelo (cualquiera sea su etnia) no están exentos de padecer SSJ/NET. Asimismo, muchos pacientes portadores del alelo A*3101 que reciben Tegretol no padecerán SSJ, NET, DRESS, PEGA ni exantemas maculopapulosos y los que no lo portan (cualquiera sea su etnia) tampoco están exentos de padecer esas reacciones cutáneas graves. No se ha estudiado la función de otros factores posibles –como, la dosis de antiepiléptico, el cumplimiento del tratamiento, la comedicación, las enfermedades concurrentes y el nivel de monitorización dermatológica– en el desarrollo de estas reacciones cutáneas graves o la morbilidad que de ellas resulta.

Indicaciones para el personal sanitario

Si fuera necesario realizar una prueba para detectar la presencia del alelo B*1502, se recomienda el genotipado de gran resolución. La prueba es

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

positiva si se detectan uno o dos alelos B*1502 y es negativa si no se detecta ninguno. También se recomienda el genotipado de gran resolución para detectar la presencia del alelo A*3101. La prueba es positiva si se detectan uno o dos alelos A*3101 y es negativa si no se detecta ninguno.

Otras reacciones dermatológicas

También se han descrito reacciones cutáneas leves, como el exantema maculopapuloso o maculoso aislado, que por lo general son pasajeras, no peligrosas y desaparecen en un par de días o semanas, ya sea durante el tratamiento o al disminuir la posología. No obstante, como puede resultar difícil diferenciar los primeros signos de una reacción cutánea más grave de las reacciones pasajeras leves, se ha de vigilar al paciente de cerca y considerar la posibilidad de retirar de inmediato el medicamento si una reacción se agrava durante el uso continuo.

El alelo A*3101 se asocia a reacciones cutáneas menos graves a la carbamazepina y puede ser predictivo del riesgo de tales reacciones, como el síndrome de hipersensibilidad a los anticonvulsivos o el exantema no grave (la erupción maculopapulosa). No obstante, no se ha visto que el alelo B*1502 sea predictivo del riesgo de tales reacciones.

Hipersensibilidad

Tegretol puede desencadenar reacciones de hipersensibilidad, como el exantema medicamentoso con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), un trastorno de hipersensibilidad multiorgánica retardada con fiebre, exantema, vasculitis, linfadenopatía, pseudolinfoma, artralgia, leucocitopenia, eosinofilia, hepatoesplenomegalia, anomalías en las pruebas de la función hepática y síndrome de conductillos biliares evanescentes (destrucción y desaparición de los conductillos biliares intrahepáticos), que pueden manifestarse en combinaciones diversas. También pueden afectarse otros órganos (p. ej., pulmones, riñones, páncreas, miocardio, colon); véase el apartado reacciones adversas.

El alelo A*3101 se asocia a la manifestación de un síndrome de hipersensibilidad, como el exantema maculopapuloso.

Se informará a los pacientes que hayan experimentado reacciones de hipersensibilidad a la carbamazepina que un 25 o 30% de ellos puede experimentar reacciones de hipersensibilidad con la oxcarbazepina (Trileptal®).

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Puede darse el caso de hipersensibilidad cruzada entre la carbamazepina y la fenitoína.

En general, ante cualquier signo o síntoma indicativo de una reacción de hipersensibilidad se debe suspender de inmediato la administración de Tegretol.

Convulsiones

Se usará Tegretol con cautela en los pacientes con convulsiones mixtas, lo cual incluye las ausencias, tanto típicas como atípicas. En dichas situaciones, Tegretol puede exacerbar las convulsiones. Si éstas se agravan, se interrumpirá la administración de Tegretol.

Puede aumentar la frecuencia de convulsiones al sustituir las formas farmacéuticas orales por los supositorios.

Función hepática

Se deben realizar controles iniciales y periódicos de la función hepática durante el tratamiento con Tegretol, especialmente en los pacientes con antecedentes de enfermedad hepática y en los pacientes de edad avanzada. Tegretol debe retirarse de inmediato en caso de disfunción hepática agravada y de hepatopatía activa.

Función renal

Se recomienda realizar análisis iniciales y periódicos de orina y del nitrógeno ureico sanguíneo.

Hiponatremia

La carbamazepina puede producir hiponatremia. En los pacientes con trastornos renales preexistentes asociados con bajas concentraciones de sodio o que reciben un tratamiento simultáneo con fármacos hiponatremiantes (p.ej., diuréticos, fármacos asociados a una inadecuada secreción de la alcohol-deshidrogenasa o ADH), se deben valorar las concentraciones plasmáticas de sodio antes de comenzar el tratamiento. De allí en más, se debe volver a determinar las concentraciones plasmáticas de sodio al cabo de unas dos semanas de tratamiento y, luego, una vez por mes durante los primeros tres meses de terapia o según la necesidad clínica. Estos factores de riesgo pueden ser especialmente importantes en los ancianos. Si se observa hiponatremia,

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

la restricción del consumo de agua es una importante medida compensatoria (en caso de estar clínicamente indicada).

Hipotiroidismo

La carbamazepina puede reducir las concentraciones séricas de hormonas tiroideas a través de una inducción enzimática que requiere un aumento de la dosis del tratamiento de reemplazo tiroideo en los pacientes con hipotiroidismo. Por consiguiente, se aconseja la vigilancia de la función tiroidea para adaptar la posología del tratamiento de reemplazo tiroideo.

Efectos anticolinérgicos

Tegretol tiene una actividad anticolinérgica leve. Los pacientes con elevada presión intraocular y retención urinaria deben ser objeto de una estrecha observación durante el tratamiento.

Efectos psiquiátricos

Deberá preverse la posibilidad de que tenga lugar la activación de una psicosis latente, así como la aparición de confusión o agitación en los individuos de edad avanzada.

Ideas de suicidio y conductas suicidas

Se han descrito ideas de suicidio y conductas suicidas en pacientes tratados con antiepilépticos en diversas indicaciones. Un metanálisis de ensayos de antiepilépticos, aleatorizados y comparativos con placebo, reveló un ligero mayor riesgo de ideas y conductas suicidas. Se desconoce el mecanismo de este riesgo.

Por consiguiente, hay que monitorizar a los pacientes por si presentan signos de ideas y conductas suicidas y considerar la posibilidad de administrarles un tratamiento adecuado. Si aparecen tales muestras, se debe aconsejar a los pacientes (y a los cuidadores de los mismos) que pidan asesoramiento médico.

Efectos endocrinológicos

Se han descrito casos de metrorragia intermenstrual en mujeres que tomaban Tegretol mientras utilizaban anticonceptivos hormonales. Tegretol puede menoscabar la eficacia de los anticonceptivos hormonales y se ha de aconsejar a las mujeres en edad de procrear que piensen en otros métodos para evitar el embarazo cuando utilicen Tegretol.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Vigilancia de las concentraciones plasmáticas

Aunque existe poca correlación entre la dosificación y las concentraciones plasmáticas de la carbamazepina, así como entre las concentraciones plasmáticas y la tolerabilidad o eficacia clínica, podría ser útil supervisar las concentraciones plasmáticas en las situaciones siguientes: aumento pronunciado de la frecuencia de convulsiones epilépticas/verificación del cumplimiento terapéutico del paciente; durante el embarazo; cuando se trate a niños o adolescentes; si se sospechan trastornos de la absorción; si se sospecha toxicidad cuando se esté usando más de un medicamento.

Efectos de la reducción de la dosis y de la retirada del medicamento

La retirada brusca de Tegretol puede precipitar la aparición de convulsiones, de modo que la carbamazepina debe retirarse gradualmente por espacio de 6 meses. Si el tratamiento del paciente epiléptico con Tegretol debe retirarse de inmediato, el cambio por el nuevo compuesto antiepiléptico se hará bajo la protección de un fármaco adecuado.

3.4.17. TEGRETOL® 2% SUSPENSIÓN

Expediente : 226679
Radicado : 2013067142
Fecha : 2013/06/20
Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición: Cada 100 mL contienen 2 g de carbamazepina.

Forma farmacéutica: Suspensión oral

Indicaciones: Anticonvulsivante, enfermedad maniaco depresiva, neuralgia del trigémino.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad conocida a la carbamazepina o similares. Insuficiencia renal o hepática, embarazo a menos que sea absolutamente necesario, lactancia. No debe administrarse concomitantemente con inhibidores de la MAO ni con alcohol. Antes de administrar tegretol los IMAO deberán interrumpirse durante dos semanas como mínimo. Precaución en pacientes con glaucoma, enfermedad cardiovascular trastornos sanguíneos.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Bloqueo auriculoventricular, antecedentes de depresión de la médula ósea, historial de porfiria aguda intermitente.

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.

- Modificación en Contraindicaciones, Precauciones o Advertencias.
- Declaración sucinta versión 2013-PSB/GLC-0609-s de 21 de Marzo de 2013.
- Inserto versión 2013-PSB/GLC-0609-s de 21 de Marzo de 2013.

Nuevas Contraindicaciones, Precauciones o Advertencias:

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad conocida a la carbamazepina, a fármacos estructuralmente relacionados con ésta (como los antidepresivos tricíclicos) o a cualquier otro componente de la formulación.
- Pacientes con bloqueo auriculoventricular.
- Pacientes con antecedentes de depresión de la médula ósea.
- Pacientes con antecedentes de porfirias hepáticas (p. ej.: porfiria intermitente aguda, porfiria mixta, porfiria cutánea tardía).
- La utilización de Tegretol con inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO) está contraindicada

Advertencias y Precauciones: Tegretol debe administrarse únicamente bajo supervisión médica. En los individuos con antecedentes de alteraciones cardíacas, hepáticas o renales, reacciones hematológicas adversas a otros medicamentos o interrupción del tratamiento con Tegretol, sólo se prescribirá Tegretol tras una estimación crítica de los riesgos y beneficios esperados, y ello bajo estrecha vigilancia médica.

Efectos hematológicos

Tegretol se ha asociado con agranulocitosis y anemia aplásica; no obstante, es difícil obtener una estimación válida del riesgo vinculado a Tegretol, pues la incidencia de estas afecciones es muy baja. El riesgo global en la población general no tratada se ha estimado en 4,7 personas por millón por año, en el caso de la agranulocitosis, y de 2,0 personas por millón por año, en el caso de la anemia aplásica.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



Durante el uso de Tegretol se observa ocasional o asiduamente una reducción pasajera o constante de las cifras trombocíticas o leucocíticas. Sin embargo, en la mayoría de los casos tales efectos han demostrado ser transitorios y es poco probable que señalen el comienzo de una anemia aplásica o de una agranulocitosis. No obstante, antes del tratamiento y periódicamente durante el mismo se recomienda efectuar hemogramas completos, con inclusión del recuento de trombocitos (y quizás de los reticulocitos y del hierro sérico).

Si las cifras de trombocitos o leucocitos son definitivamente bajas o disminuyen durante el tratamiento, se ha de observar de cerca tanto al paciente como los hemogramas completos. Si apareciesen signos de depresión medular manifiesta, se interrumpirá el tratamiento con Tegretol.

Se debe procurar que el paciente conozca los signos y síntomas tóxicos preliminares de un posible trastorno hemático, así como los síntomas de reacciones dérmicas o hepáticas. Se le aconsejará asimismo que avise a su médico de inmediato si llegan a producirse reacciones como fiebre, dolor de garganta, exantema, úlceras bucales, fácil aparición de equimosis, hemorragias petequiales o purpúricas.

Reacciones dermatológicas graves

Muy rara vez se han descrito reacciones dermatológicas graves con el uso de Tegretol, como la necrólisis epidérmica tóxica (NET, también conocida como «síndrome de Lyell») y el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ). Los pacientes con reacciones dermatológicas graves pueden necesitar hospitalización, ya que estas afecciones son potencialmente mortales. La mayoría de los casos de SSJ/NET se manifiestan en los primeros meses de tratamiento con Tegretol. Se estima que estas reacciones ocurren en 1–6 de cada 10 000 nuevos usuarios en países con poblaciones de raza principalmente blanca. Si aparecen signos y síntomas indicativos de reacciones cutáneas graves (como el SSJ o el síndrome de Lyell/NET), se debe suspender de inmediato el tratamiento con Tegretol.

Farmacogenómica

Se tienen cada vez más indicios de que diferentes alelos codificantes del Antígeno Leucocitario Humano (HLA) guardan relación con las reacciones adversas que, a través del sistema inmunitario, pueden afectar a los pacientes propensos.

Asociación con el alelo B*1502 del HLA

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Estudios retrospectivos efectuados en pacientes de ascendencia china Han o de origen tailandés revelaron que existe una estrecha correlación entre las reacciones cutáneas (SSJ/NET) que se asocian al uso de la carbamazepina y la presencia del alelo B*1502. La frecuencia del alelo B*1502 oscila entre el 2 y el 12% en poblaciones de ascendencia china Han y es aproximadamente igual al 8% en poblaciones tailandesas. Los mayores porcentajes de SSJ (con frecuencia «rara» en vez de «muy rara») se han registrado en algunos países de Asia (como Taiwán, Malasia y Filipinas), donde el alelo B*1502 es mayoritario en la población (superior al 15% en las Filipinas y algunas poblaciones malasias). Se han registrado frecuencias alélicas de hasta el 2 y el 6% en Corea e India, respectivamente. La frecuencia del alelo B*1502 es insignificante en personas de ascendencia europea, diversas poblaciones africanas, pueblos indígenas del continente americano, poblaciones de origen hispano y en los nipones (inferior al 1%).

Las frecuencias alélicas enumeradas aquí representan el porcentaje de cromosomas que contienen el alelo de interés en la población especificada, lo cual significa que el porcentaje de pacientes que llevan una copia del alelo en al menos uno de sus dos cromosomas (es decir, la «frecuencia de portadores») es casi el doble de la frecuencia alélica. Por lo tanto, el porcentaje de pacientes que pueden correr riesgo es aproximadamente el doble de la frecuencia alélica. En los pacientes con ancestros pertenecientes a poblaciones genéticamente propensas se debe analizar la presencia del alelo B*1502 antes de iniciar un tratamiento con Tegretol. Tegretol no debe administrarse a pacientes cuya prueba de detección de B*1502 ha dado resultados positivos, salvo si los beneficios justifican claramente los riesgos. El alelo B*1502 puede constituir un factor de riesgo de desarrollo de SSJ/NET en pacientes chinos que toman otros antiepilépticos asociados a SSJ/NET. Así pues, en los pacientes portadores de B*1502, hay que considerar la posibilidad de evitar el uso de otros fármacos asociados a SSJ/NET si existen tratamientos alternativos igualmente aceptables. El cribado genético generalmente no se recomienda en los pacientes pertenecientes a poblaciones con baja prevalencia de B*1502. Tampoco se recomienda en las personas que ya utilizan Tegretol, pues el riesgo de SSJ/NET se limita principalmente a los primeros meses de terapia, con independencia del estado de B*1502.

La identificación de los sujetos portadores del alelo B*1502 y la evitación del tratamiento con carbamazepina en dichos sujetos ha permitido reducir la incidencia de SSJ/NET inducido por la carbamazepina.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Asociación con el alelo A*3101 del HLA

El alelo A*3101 puede constituir un factor de riesgo de desarrollo de reacciones cutáneas adversas tales como el SSJ, la NET, el exantema medicamentoso con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), la pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA) y el exantema maculopapuloso. Estudios pangenómicos retrospectivos realizados en poblaciones japonesas o del norte europeo revelaron la existencia de una asociación entre las reacciones cutáneas graves (SSJ, NET, DRESS, PEGA y exantema maculopapuloso) que se asocian al uso de la carbamazepina y la presencia del alelo A*3101 en tales pacientes.

La frecuencia de este alelo varía sobremanera entre poblaciones étnicas: oscila entre el 2 y el 5% en las poblaciones europeas, es aproximadamente igual al 10% en la población nipona y es inferior al 5% en la mayoría de las poblaciones australianas, asiáticas, africanas y norteamericanas, pero a veces puede ser del 5–12%. Se ha estimado una prevalencia superior al 15% en algunas etnias de América del Sur (Argentina y Brasil), América del Norte (Navajo y Sioux de EE.UU. y Seri de Sonora, México) e India meridional (Tamil Nadu), y de entre el 10 y el 15% en otras etnias nativas de las mismas regiones.

Las frecuencias alélicas enumeradas aquí representan el porcentaje de cromosomas que contienen el alelo de interés en la población especificada, lo cual significa que el porcentaje de pacientes que llevan una copia del alelo en al menos uno de sus dos cromosomas (es decir, la «frecuencia de portadores») es casi el doble de la frecuencia alélica. Por lo tanto, el porcentaje de pacientes que pueden correr riesgo es aproximadamente el doble de la frecuencia alélica. En los pacientes con ancestros pertenecientes a poblaciones genéticamente propensas (p. ej., pacientes de poblaciones japonesas o de raza blanca, pacientes de poblaciones indígenas del continente americano, poblaciones de origen hispano, personas de la India meridional y personas de ascendencia árabe) se debe analizar la presencia del alelo B*1502 antes de iniciar un tratamiento con Tegretol. Tegretol no debe administrarse a pacientes cuya prueba de detección del A*3101 ha dado resultados positivos, salvo si los beneficios justifican claramente los riesgos. El cribado genético generalmente no se recomienda en las personas que ya utilizan Tegretol, pues el riesgo de SSJ/NET, PEGA, DRESS y exantema maculopapuloso se limita principalmente a los primeros meses de terapia, con independencia del estado de A*3101.

Limitación del cribado genético:

Los resultados del cribado genético nunca deben sustituir la vigilancia clínica adecuada y el tratamiento adecuado del paciente. Muchos pacientes asiáticos

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



portadores del B*1502 que reciban Tegretol no padecerán SSJ/NET, y los pacientes que carecen de este alelo (cualquiera sea su etnia) no están exentos de padecer SSJ/NET. Asimismo, muchos pacientes portadores del alelo A*3101 que reciben Tegretol no padecerán SSJ, NET, DRESS, PEGA ni exantemas maculopapulosos y los que no lo portan (cualquiera sea su etnia) tampoco están exentos de padecer esas reacciones cutáneas graves. No se ha estudiado la función de otros factores posibles –como, la dosis de antiepiléptico, el cumplimiento del tratamiento, la comedicación, las enfermedades concurrentes y el nivel de monitorización dermatológica– en el desarrollo de estas reacciones cutáneas graves o la morbilidad que de ellas resulta.

Indicaciones para el personal sanitario

Si fuera necesario realizar una prueba para detectar la presencia del alelo B*1502, se recomienda el genotipado de gran resolución. La prueba es positiva si se detectan uno o dos alelos B*1502 y es negativa si no se detecta ninguno. También se recomienda el genotipado de gran resolución para detectar la presencia del alelo A*3101. La prueba es positiva si se detectan uno o dos alelos A*3101 y es negativa si no se detecta ninguno.

Otras reacciones dermatológicas

También se han descrito reacciones cutáneas leves, como el exantema maculopapuloso o maculoso aislado, que por lo general son pasajeras, no peligrosas y desaparecen en un par de días o semanas, ya sea durante el tratamiento o al disminuir la posología. No obstante, como puede resultar difícil diferenciar los primeros signos de una reacción cutánea más grave de las reacciones pasajeras leves, se ha de vigilar al paciente de cerca y considerar la posibilidad de retirar de inmediato el medicamento si una reacción se agrava durante el uso continuo.

El alelo A*3101 se asocia a reacciones cutáneas menos graves a la carbamazepina y puede ser predictivo del riesgo de tales reacciones, como el síndrome de hipersensibilidad a los anticonvulsivos o el exantema no grave (la erupción maculopapulosa). No obstante, no se ha visto que el alelo B*1502 sea predictivo del riesgo de tales reacciones.

Hipersensibilidad

Tegretol puede desencadenar reacciones de hipersensibilidad, como el exantema medicamentoso con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), un trastorno de hipersensibilidad multiorgánica retardada con fiebre, exantema,

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

vasculitis, linfadenopatía, pseudolinfoma, artralgia, leucocitopenia, eosinofilia, hepatoesplenomegalia, anomalías en las pruebas de la función hepática y síndrome de conductillos biliares evanescentes (destrucción y desaparición de los conductillos biliares intrahepáticos), que pueden manifestarse en combinaciones diversas. También pueden afectarse otros órganos (p. ej., pulmones, riñones, páncreas, miocardio, colon); véase el apartado Reacciones Adversas.

El alelo A*3101 se asocia a la manifestación de un síndrome de hipersensibilidad, como el exantema maculopapuloso.

Se informará a los pacientes que hayan experimentado reacciones de hipersensibilidad a la carbamazepina que un 25 o 30% de ellos puede experimentar reacciones de hipersensibilidad con la oxcarbazepina (Trileptal®). Puede darse el caso de hipersensibilidad cruzada entre la carbamazepina y la fenitoína.

En general, ante cualquier signo o síntoma indicativo de una reacción de hipersensibilidad se debe suspender de inmediato la administración de Tegretol.

Convulsiones

Se usará Tegretol con cautela en los pacientes con convulsiones mixtas, lo cual incluye las ausencias, tanto típicas como atípicas. En dichas situaciones, Tegretol puede exacerbar las convulsiones. Si éstas se agravan, se interrumpirá la administración de Tegretol.

Puede aumentar la frecuencia de convulsiones al sustituir las formas farmacéuticas orales por los supositorios.

Función hepática

Se deben realizar controles iniciales y periódicos de la función hepática durante el tratamiento con Tegretol, especialmente en los pacientes con antecedentes de enfermedad hepática y en los pacientes de edad avanzada. Tegretol debe retirarse de inmediato en caso de disfunción hepática agravada y de hepatopatía activa.

Función renal

Se recomienda realizar análisis iniciales y periódicos de orina y del nitrógeno ureico sanguíneo.

Hiponatremia

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

La carbamazepina puede producir hiponatremia. En los pacientes con trastornos renales preexistentes asociados con bajas concentraciones de sodio o que reciben un tratamiento simultáneo con fármacos hiponatremiantes (p.ej., diuréticos, fármacos asociados a una inadecuada secreción de la alcohol-deshidrogenasa o ADH), se deben valorar las concentraciones plasmáticas de sodio antes de comenzar el tratamiento. De allí en más, se debe volver a determinar las concentraciones plasmáticas de sodio al cabo de unas dos semanas de tratamiento y, luego, una vez por mes durante los primeros tres meses de terapia o según la necesidad clínica. Estos factores de riesgo pueden ser especialmente importantes en los ancianos. Si se observa hiponatremia, la restricción del consumo de agua es una importante medida compensatoria (en caso de estar clínicamente indicada).

Hipotiroidismo

La carbamazepina puede reducir las concentraciones séricas de hormonas tiroideas a través de una inducción enzimática que requiere un aumento de la dosis del tratamiento de reemplazo tiroideo en los pacientes con hipotiroidismo. Por consiguiente, se aconseja la vigilancia de la función tiroidea para adaptar la posología del tratamiento de reemplazo tiroideo.

Efectos anticolinérgicos

Tegretol tiene una actividad anticolinérgica leve. Los pacientes con elevada presión intraocular y retención urinaria deben ser objeto de una estrecha observación durante el tratamiento.

Efectos psiquiátricos

Deberá preverse la posibilidad de que tenga lugar la activación de una psicosis latente, así como la aparición de confusión o agitación en los individuos de edad avanzada.

Ideas de suicidio y conductas suicidas

Se han descrito ideas de suicidio y conductas suicidas en pacientes tratados con antiepilépticos en diversas indicaciones. Un metanálisis de ensayos de antiepilépticos, aleatorizados y comparativos con placebo, reveló un ligero mayor riesgo de ideas y conductas suicidas. Se desconoce el mecanismo de este riesgo.

Por consiguiente, hay que monitorizar a los pacientes por si presentan signos de ideas y conductas suicidas y considerar la posibilidad de administrarles un

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

tratamiento adecuado. Si aparecen tales muestras, se debe aconsejar a los pacientes (y a los cuidadores de los mismos) que pidan asesoramiento médico.

Efectos endocrinológicos

Se han descrito casos de metrorragia intermenstrual en mujeres que tomaban Tegretol mientras utilizaban anticonceptivos hormonales. Tegretol puede menoscabar la eficacia de los anticonceptivos hormonales y se ha de aconsejar a las mujeres en edad de procrear que piensen en otros métodos para evitar el embarazo cuando utilicen Tegretol.

Vigilancia de las concentraciones plasmáticas

Aunque existe poca correlación entre la dosificación y las concentraciones plasmáticas de la carbamazepina, así como entre las concentraciones plasmáticas y la tolerabilidad o eficacia clínica, podría ser útil supervisar las concentraciones plasmáticas en las situaciones siguientes: aumento pronunciado de la frecuencia de convulsiones epilépticas/verificación del cumplimiento terapéutico del paciente; durante el embarazo; cuando se trate a niños o adolescentes; si se sospechan trastornos de la absorción; si se sospecha toxicidad cuando se esté usando más de un medicamento.

Efectos de la reducción de la dosis y de la retirada del medicamento

La retirada brusca de Tegretol puede precipitar la aparición de convulsiones, de modo que la carbamazepina debe retirarse gradualmente por espacio de 6 meses. Si el tratamiento del paciente epiléptico con Tegretol debe retirarse de inmediato, el cambio por el nuevo compuesto antiepiléptico se hará bajo la protección de un fármaco adecuado.

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:

- **Modificación en Contraindicaciones, Precauciones o Advertencias.**
- **Declaración sucinta versión 2013-PSB/GLC-0609-s de 21 de Marzo de 2013.**
- **Inserto versión 2013-PSB/GLC-0609-s de 21 de Marzo de 2013.**

Nuevas Contraindicaciones, Precauciones o Advertencias:

Contraindicaciones:

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

- Hipersensibilidad conocida a la carbamazepina, a fármacos estructuralmente relacionados con ésta (como los antidepresivos tricíclicos) o a cualquier otro componente de la formulación.
- Pacientes con bloqueo auriculoventricular.
- Pacientes con antecedentes de depresión de la médula ósea.
- Pacientes con antecedentes de porfirias hepáticas (p. ej.: porfiria intermitente aguda, porfiria mixta, porfiria cutánea tardía).
- La utilización de Tegretol con inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO) está contraindicada

Advertencias y Precauciones: Tegretol debe administrarse únicamente bajo supervisión médica. En los individuos con antecedentes de alteraciones cardíacas, hepáticas o renales, reacciones hematológicas adversas a otros medicamentos o interrupción del tratamiento con Tegretol, sólo se prescribirá Tegretol tras una estimación crítica de los riesgos y beneficios esperados, y ello bajo estrecha vigilancia médica.

Efectos hematológicos

Tegretol se ha asociado con agranulocitosis y anemia aplásica; no obstante, es difícil obtener una estimación válida del riesgo vinculado a Tegretol, pues la incidencia de estas afecciones es muy baja. El riesgo global en la población general no tratada se ha estimado en 4,7 personas por millón por año, en el caso de la agranulocitosis, y de 2,0 personas por millón por año, en el caso de la anemia aplásica.

Durante el uso de Tegretol se observa ocasional o asiduamente una reducción pasajera o constante de las cifras trombocíticas o leucocíticas. Sin embargo, en la mayoría de los casos tales efectos han demostrado ser transitorios y es poco probable que señalen el comienzo de una anemia aplásica o de una agranulocitosis. No obstante, antes del tratamiento y periódicamente durante el mismo se recomienda efectuar hemogramas completos, con inclusión del recuento de trombocitos (y quizás de los reticulocitos y del hierro sérico).

Si las cifras de trombocitos o leucocitos son definitivamente bajas o disminuyen durante el tratamiento, se ha de observar de cerca tanto al paciente como los hemogramas completos. Si apareciesen signos de depresión medular manifiesta, se interrumpirá el tratamiento con Tegretol.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Se debe procurar que el paciente conozca los signos y síntomas tóxicos preliminares de un posible trastorno hemático, así como los síntomas de reacciones dérmicas o hepáticas. Se le aconsejará asimismo que avise a su médico de inmediato si llegan a producirse reacciones como fiebre, dolor de garganta, exantema, úlceras bucales, fácil aparición de equimosis, hemorragias petequiales o purpúricas.

Reacciones dermatológicas graves

Muy rara vez se han descrito reacciones dermatológicas graves con el uso de Tegretol, como la necrólisis epidérmica tóxica (NET, también conocida como «síndrome de Lyell») y el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ). Los pacientes con reacciones dermatológicas graves pueden necesitar hospitalización, ya que estas afecciones son potencialmente mortales. La mayoría de los casos de SSJ/NET se manifiestan en los primeros meses de tratamiento con Tegretol. Se estima que estas reacciones ocurren en 1–6 de cada 10 000 nuevos usuarios en países con poblaciones de raza principalmente blanca. Si aparecen signos y síntomas indicativos de reacciones cutáneas graves (como el SSJ o el síndrome de Lyell/NET), se debe suspender de inmediato el tratamiento con Tegretol.

Farmacogenómica

Se tienen cada vez más indicios de que diferentes alelos codificantes del Antígeno Leucocitario Humano (HLA) guardan relación con las reacciones adversas que, a través del sistema inmunitario, pueden afectar a los pacientes propensos.

Asociación con el alelo B*1502 del HLA

Estudios retrospectivos efectuados en pacientes de ascendencia china Han o de origen tailandés revelaron que existe una estrecha correlación entre las reacciones cutáneas (SSJ/NET) que se asocian al uso de la carbamazepina y la presencia del alelo B*1502. La frecuencia del alelo B*1502 oscila entre el 2 y el 12% en poblaciones de ascendencia china Han y es aproximadamente igual al 8% en poblaciones tailandesas. Los mayores porcentajes de SSJ (con frecuencia «rara» en vez de «muy rara») se han registrado en algunos países de Asia (como Taiwán, Malasia y Filipinas), donde el alelo B*1502 es mayoritario en la población (superior al 15% en las Filipinas y algunas poblaciones malasias). Se han registrado frecuencias alélicas de hasta el 2 y el 6% en Corea e India, respectivamente. La frecuencia del alelo B*1502 es insignificante en

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

personas de ascendencia europea, diversas poblaciones africanas, pueblos indígenas del continente americano, poblaciones de origen hispano y en los nipones (inferior al 1%).

Las frecuencias alélicas enumeradas aquí representan el porcentaje de cromosomas que contienen el alelo de interés en la población especificada, lo cual significa que el porcentaje de pacientes que llevan una copia del alelo en al menos uno de sus dos cromosomas (es decir, la «frecuencia de portadores») es casi el doble de la frecuencia alélica. Por lo tanto, el porcentaje de pacientes que pueden correr riesgo es aproximadamente el doble de la frecuencia alélica.

En los pacientes con ancestros pertenecientes a poblaciones genéticamente propensas se debe analizar la presencia del alelo B*1502 antes de iniciar un tratamiento con Tegretol. Tegretol no debe administrarse a pacientes cuya prueba de detección de B*1502 ha dado resultados positivos, salvo si los beneficios justifican claramente los riesgos. El alelo B*1502 puede constituir un factor de riesgo de desarrollo de SSJ/NET en pacientes chinos que toman otros antiepilépticos asociados a SSJ/NET. Así pues, en los pacientes portadores de B*1502, hay que considerar la posibilidad de evitar el uso de otros fármacos asociados a SSJ/NET si existen tratamientos alternativos igualmente aceptables. El cribado genético generalmente no se recomienda en los pacientes pertenecientes a poblaciones con baja prevalencia de B*1502. Tampoco se recomienda en las personas que ya utilizan Tegretol, pues el riesgo de SSJ/NET se limita principalmente a los primeros meses de terapia, con independencia del estado de B*1502.

La identificación de los sujetos portadores del alelo B*1502 y la evitación del tratamiento con carbamazepina en dichos sujetos ha permitido reducir la incidencia de SSJ/NET inducido por la carbamazepina.

Asociación con el alelo A*3101 del HLA

El alelo A*3101 puede constituir un factor de riesgo de desarrollo de reacciones cutáneas adversas tales como el SSJ, la NET, el exantema medicamentoso con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), la pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA) y el exantema maculopapuloso. Estudios pangenómicos retrospectivos realizados en poblaciones japonesas o del norte europeo revelaron la existencia de una asociación entre las reacciones cutáneas graves (SSJ, NET, DRESS,

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

PEGA y exantema maculopapuloso) que se asocian al uso de la carbamazepina y la presencia del alelo A*3101 en tales pacientes.

La frecuencia de este alelo varía sobremanera entre poblaciones étnicas: oscila entre el 2 y el 5% en las poblaciones europeas, es aproximadamente igual al 10% en la población nipona y es inferior al 5% en la mayoría de las poblaciones australianas, asiáticas, africanas y norteamericanas, pero a veces puede ser del 5–12%. Se ha estimado una prevalencia superior al 15% en algunas etnias de América del Sur (Argentina y Brasil), América del Norte (Navajo y Sioux de EE.UU. y Seri de Sonora, México) e India meridional (Tamil Nadu), y de entre el 10 y el 15% en otras etnias nativas de las mismas regiones.

Las frecuencias alélicas enumeradas aquí representan el porcentaje de cromosomas que contienen el alelo de interés en la población especificada, lo cual significa que el porcentaje de pacientes que llevan una copia del alelo en al menos uno de sus dos cromosomas (es decir, la «frecuencia de portadores») es casi el doble de la frecuencia alélica. Por lo tanto, el porcentaje de pacientes que pueden correr riesgo es aproximadamente el doble de la frecuencia alélica.

En los pacientes con ancestros pertenecientes a poblaciones genéticamente propensas (p. ej., pacientes de poblaciones japonesas o de raza blanca, pacientes de poblaciones indígenas del continente americano, poblaciones de origen hispano, personas de la India meridional y personas de ascendencia árabe) se debe analizar la presencia del alelo B*1502 antes de iniciar un tratamiento con Tegretol. Tegretol no debe administrarse a pacientes cuya prueba de detección del A*3101 ha dado resultados positivos, salvo si los beneficios justifican claramente los riesgos. El cribado genético generalmente no se recomienda en las personas que ya utilizan Tegretol, pues el riesgo de SSJ/NET, PEGA, DRESS y exantema maculopapuloso se limita principalmente a los primeros meses de terapia, con independencia del estado de A*3101.

Limitación del cribado genético:

Los resultados del cribado genético nunca deben sustituir la vigilancia clínica adecuada y el tratamiento adecuado del paciente. Muchos pacientes asiáticos portadores del B*1502 que reciban Tegretol no padecerán SSJ/NET, y los pacientes que carecen de este alelo (cualquiera sea su etnia) no están exentos de padecer SSJ/NET. Asimismo, muchos

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

pacientes portadores del alelo A*3101 que reciben Tegretol no padecerán SSJ, NET, DRESS, PEGA ni exantemas maculopapulosos y los que no lo portan (cualquiera sea su etnia) tampoco están exentos de padecer esas reacciones cutáneas graves. No se ha estudiado la función de otros factores posibles –como, la dosis de antiepiléptico, el cumplimiento del tratamiento, la comedicación, las enfermedades concurrentes y el nivel de monitorización dermatológica– en el desarrollo de estas reacciones cutáneas graves o la morbilidad que de ellas resulta.

Indicaciones para el personal sanitario

Si fuera necesario realizar una prueba para detectar la presencia del alelo B*1502, se recomienda el genotipado de gran resolución. La prueba es positiva si se detectan uno o dos alelos B*1502 y es negativa si no se detecta ninguno. También se recomienda el genotipado de gran resolución para detectar la presencia del alelo A*3101. La prueba es positiva si se detectan uno o dos alelos A*3101 y es negativa si no se detecta ninguno.

Otras reacciones dermatológicas

También se han descrito reacciones cutáneas leves, como el exantema maculopapuloso o maculoso aislado, que por lo general son pasajeras, no peligrosas y desaparecen en un par de días o semanas, ya sea durante el tratamiento o al disminuir la posología. No obstante, como puede resultar difícil diferenciar los primeros signos de una reacción cutánea más grave de las reacciones pasajeras leves, se ha de vigilar al paciente de cerca y considerar la posibilidad de retirar de inmediato el medicamento si una reacción se agrava durante el uso continuo.

El alelo A*3101 se asocia a reacciones cutáneas menos graves a la carbamazepina y puede ser predictivo del riesgo de tales reacciones, como el síndrome de hipersensibilidad a los anticonvulsivos o el exantema no grave (la erupción maculopapulosa). No obstante, no se ha visto que el alelo B*1502 sea predictivo del riesgo de tales reacciones.

Hipersensibilidad

Tegretol puede desencadenar reacciones de hipersensibilidad, como el exantema medicamentoso con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), un trastorno de hipersensibilidad multiorgánica retardada con fiebre, exantema, vasculitis, linfadenopatía, pseudolinfoma, artralgia, leucocitopenia, eosinofilia, hepatoesplenomegalia, anomalías en las

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

pruebas de la función hepática y síndrome de conductillos biliares evanescentes (destrucción y desaparición de los conductillos biliares intrahepáticos), que pueden manifestarse en combinaciones diversas. También pueden afectarse otros órganos (p. ej., pulmones, riñones, páncreas, miocardio, colon); véase el apartado Reacciones Adversas.

El alelo A*3101 se asocia a la manifestación de un síndrome de hipersensibilidad, como el exantema maculopapuloso.

Se informará a los pacientes que hayan experimentado reacciones de hipersensibilidad a la carbamazepina que un 25 o 30% de ellos puede experimentar reacciones de hipersensibilidad con la oxcarbazepina (Trileptal®).

Puede darse el caso de hipersensibilidad cruzada entre la carbamazepina y la fenitoína.

En general, ante cualquier signo o síntoma indicativo de una reacción de hipersensibilidad se debe suspender de inmediato la administración de Tegretol.

Convulsiones

Se usará Tegretol con cautela en los pacientes con convulsiones mixtas, lo cual incluye las ausencias, tanto típicas como atípicas. En dichas situaciones, Tegretol puede exacerbar las convulsiones. Si éstas se agravan, se interrumpirá la administración de Tegretol.

Puede aumentar la frecuencia de convulsiones al sustituir las formas farmacéuticas orales por los supositorios.

Función hepática

Se deben realizar controles iniciales y periódicos de la función hepática durante el tratamiento con Tegretol, especialmente en los pacientes con antecedentes de enfermedad hepática y en los pacientes de edad avanzada. Tegretol debe retirarse de inmediato en caso de disfunción hepática agravada y de hepatopatía activa.

Función renal

Se recomienda realizar análisis iniciales y periódicos de orina y del nitrógeno ureico sanguíneo.

Hiponatremia

La carbamazepina puede producir hiponatremia. En los pacientes con trastornos renales preexistentes asociados con bajas concentraciones de

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

sodio o que reciben un tratamiento simultáneo con fármacos hiponatremiantes (p.ej., diuréticos, fármacos asociados a una inadecuada secreción de la alcohol-deshidrogenasa o ADH), se deben valorar las concentraciones plasmáticas de sodio antes de comenzar el tratamiento. De allí en más, se debe volver a determinar las concentraciones plasmáticas de sodio al cabo de unas dos semanas de tratamiento y, luego, una vez por mes durante los primeros tres meses de terapia o según la necesidad clínica. Estos factores de riesgo pueden ser especialmente importantes en los ancianos. Si se observa hiponatremia, la restricción del consumo de agua es una importante medida compensatoria (en caso de estar clínicamente indicada).

Hipotiroidismo

La carbamazepina puede reducir las concentraciones séricas de hormonas tiroideas a través de una inducción enzimática que requiere un aumento de la dosis del tratamiento de reemplazo tiroideo en los pacientes con hipotiroidismo. Por consiguiente, se aconseja la vigilancia de la función tiroidea para adaptar la posología del tratamiento de reemplazo tiroideo.

Efectos anticolinérgicos

Tegretol tiene una actividad anticolinérgica leve. Los pacientes con elevada presión intraocular y retención urinaria deben ser objeto de una estrecha observación durante el tratamiento.

Efectos psiquiátricos

Deberá preverse la posibilidad de que tenga lugar la activación de una psicosis latente, así como la aparición de confusión o agitación en los individuos de edad avanzada.

Ideas de suicidio y conductas suicidas

Se han descrito ideas de suicidio y conductas suicidas en pacientes tratados con antiepilépticos en diversas indicaciones. Un metanálisis de ensayos de antiepilépticos, aleatorizados y comparativos con placebo, reveló un ligero mayor riesgo de ideas y conductas suicidas. Se desconoce el mecanismo de este riesgo.

Por consiguiente, hay que monitorizar a los pacientes por si presentan signos de ideas y conductas suicidas y considerar la posibilidad de administrarles un tratamiento adecuado. Si aparecen tales muestras, se

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

debe aconsejar a los pacientes (y a los cuidadores de los mismos) que pidan asesoramiento médico.

Efectos endocrinológicos

Se han descrito casos de metrorragia intermenstrual en mujeres que tomaban Tegretol mientras utilizaban anticonceptivos hormonales. Tegretol puede menoscabar la eficacia de los anticonceptivos hormonales y se ha de aconsejar a las mujeres en edad de procrear que piensen en otros métodos para evitar el embarazo cuando utilicen Tegretol.

Vigilancia de las concentraciones plasmáticas

Aunque existe poca correlación entre la dosificación y las concentraciones plasmáticas de la carbamazepina, así como entre las concentraciones plasmáticas y la tolerabilidad o eficacia clínica, podría ser útil supervisar las concentraciones plasmáticas en las situaciones siguientes: aumento pronunciado de la frecuencia de convulsiones epilépticas/verificación del cumplimiento terapéutico del paciente; durante el embarazo; cuando se trate a niños o adolescentes; si se sospechan trastornos de la absorción; si se sospecha toxicidad cuando se esté usando más de un medicamento.

Efectos de la reducción de la dosis y de la retirada del medicamento

La retirada brusca de Tegretol puede precipitar la aparición de convulsiones, de modo que la carbamazepina debe retirarse gradualmente por espacio de 6 meses. Si el tratamiento del paciente epiléptico con Tegretol debe retirarse de inmediato, el cambio por el nuevo compuesto antiepiléptico se hará bajo la protección de un fármaco adecuado.

3.4.18. CLONAZEPAM GOTAS 2.5 mg/mL

Expediente : 20051380
Radicado : 2013067731
Fecha : 2013/06/21
Interesado : Winthrop Pharmaceuticals De Colombia S.A.

Composición: Cada 1 mL contiene 2,5 mg de clonazepam.

Forma farmacéutica: Solución oral

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Indicaciones: Anticonvulsivante y como alternativo o coadyuvante en el manejo de ataque de pánico y fobia social, como apoyo a las terapias de comportamiento.

Contraindicaciones: Su suspensión brusca puede producir convulsiones. Suminístrese con precaución en pacientes que requieran ánimo vigilante. Contraindicado en pacientes con hepatopatías e historia de alergia a las benzodiazepinas, embarazo y lactancia. Precauciones: miastenia grave, glaucoma, no ingerir bebidas alcohólicas durante el tratamiento. En casos de insuficiencia respiratoria y/o renal. Induce conductas suicidas.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Acta No. 20 de 2013, numeral 3.11.3, con el fin de solicitar la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Contraindicaciones y Advertencias para incluir la advertencia sobre propilenglicol respecto al producto innovador del mercado.
- Inserto versión Brasil 10 rev 1 de fecha de revisión 10 Dic 2012.
- Información para prescribir versión Brasil 10 rev 1 de fecha de revisión 10 Dic 2012.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y de acuerdo con el posible exceso propilenglicol de acuerdo con lo recomendado por la OMS, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora no recomienda la concentración del propilenglicol en el producto de la referencia.

3.4.19. SYNACTHEN® DEPOSITO 1mg/1mL. SUSPENSIÓN INYECTABLE

Expediente : 19905399
Radicado : 2013075546 / 2013075548
Fecha : 10/07/2013
Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición: Cada mL contiene 1 mg de hexaacetato de tetracosactido.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Forma farmacéutica: Suspensiones

Indicaciones: Diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia corticosuprarrenal. Encefalopatía infantil mioclonica con hipsarritmia.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento, psicosis aguda, infecciones (siempre que no se administren simultáneamente antibióticos), úlcera gastroduodenal, síndrome de Cushing, insuficiencia cardíaca, embarazo, hipersensibilidad a la acth de origen animal, diabetes mellitus, hipertensión moderada o severa. Contiene alcohol bencílico, por lo que no debe usarse en lactantes y/o niños prematuros.

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:

- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Declaración Sucinta 2011-PSB/GLC-0459-s de 13 de Octubre de 2011.
- Inserto versión 2011-PSB/GLC-0459-s de 13 de Octubre de 2011.

Nuevas Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad conocida a la tetracosactida o a la ACTH o a alguno de los excipientes.
- Synacthen Depot no debe usarse para tratar el asma u otras enfermedades alérgicas, y ello debido al aumento del riesgo de reacciones anafilácticas
- Neonatos prematuros y nacidos a término (de menos de 1 mes), debido a la presencia de alcohol bencílico
- Psicosis aguda.
- Enfermedades infecciosas.
- Úlcera gastroduodenal.
- Insuficiencia cardíaca resistente al tratamiento.
- Síndrome de Cushing.
- Tratamiento de la insuficiencia corticosuprarrenal primaria.
- Síndrome genitosuprarrenal.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Nuevas Advertencias y Precauciones:

Synacthen Depot debe administrarse únicamente bajo supervisión médica.

Synacthen Depot no debe administrarse por vía intravenosa.

Advertencias especiales y precauciones de uso a tener en cuenta con la tetracosactida

- Reacciones de hipersensibilidad

Los pacientes que son también susceptibles a las alergias (en especial al asma) no deberán recibir Synacthen Depot, a menos que otras medidas terapéuticas no hayan producido la respuesta deseada y el estado clínico del paciente sea lo bastante grave como para justificar dicha medicación.

Antes de usar Synacthen Depot el médico deberá cerciorarse de que el paciente no sea susceptible a las alergias (en especial al asma). También es importante que se establezca si el paciente ha recibido tratamiento con ACTH en el pasado y, de ser así, que se confirme si dicho tratamiento provocó o no reacciones de hipersensibilidad.

En el caso de que ocurran reacciones locales o sistémicas de hipersensibilidad durante la inyección o después de ésta (por ejemplo, un eritema importante y dolor en el sitio de la inyección, urticaria, prurito, rubefacción, malestar grave o disnea), se deberá interrumpir el tratamiento con tetracosactida y se evitará en el futuro cualquier uso de preparaciones a base de ACTH.

Cuando sobrevienen reacciones de hipersensibilidad, éstas tienen tendencia a aparecer durante los 30 minutos que siguen a la inyección. Por ello, el paciente deberá permanecer bajo observación durante dicho lapso de tiempo. Si sobreviene una reacción anafiláctica grave, se administrarán de inmediato epinefrina (adrenalina), lentamente por vía intravenosa (entre 0,4 y 1 ml de una solución intramuscular de 1 mg/ml o bien 0,1 - 0,2 ml de una solución de 1mg/ml en 10 ml de suero fisiológico), así como corticoesteroides en dosis elevadas por vía intravenosa; y se repetirá la dosis si fuere necesario.

Ausencia de precisión en el diagnóstico

Las concentraciones plasmáticas totales de cortisol después de la administración durante la prueba con Synacthen podrían inducir a error en algunas situaciones clínicas especiales, y ello debido a concentraciones anormales de cortisol unido a globulinas. Entre estas situaciones hay que incluir la toma de anticonceptivos orales, el estado posoperatorio de los pacientes, enfermedad en estado crítico, enfermedad hepática grave y el

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co





síndrome nefrótico; de ahí que en tales circunstancias puedan utilizarse parámetros alternativos para evaluar la integridad del eje hipofisario-hipotalámico-suprarrenal (a saber, cortisol en la saliva, índice de cortisol libre, cortisol libre en plasma).

Advertencias especiales y precauciones de uso a tener en cuenta con los efectos de los glucocorticoesteroides y los mineralocorticoesteroides:

La retención acuosa y de sal que resulta de la administración de Synacthen Depot a menudo se puede evitar o contrarrestar mediante la prescripción de una dieta hiposalina. En el tratamiento prolongado, en ocasiones puede ser necesaria la reposición del potasio.

El efecto del tratamiento con tetracosactida puede ser mayor en los pacientes con hipotiroidismo o cirrosis hepática.

El tratamiento prolongado con tetracosactida puede asociarse con la aparición de cataratas subcapsulares posteriores y glaucoma.

Pueden sobrevenir trastornos psicológicos durante el tratamiento con tetracosactida (por ejemplo, euforia, insomnio, cambios de humor, alteraciones de la personalidad y depresión grave o incluso manifestaciones psicóticas ostensibles). Asimismo, se pueden agravar la inestabilidad emocional o las tendencias psicóticas preexistentes.

Synacthen Depot debe administrarse con cautela a pacientes con herpes simple ocular, pues cabe la posibilidad de que se produzca una perforación de la córnea.

Synacthen Depot puede activar la amebiasis latente. Por consiguiente, se recomienda descartar la posibilidad de amebiasis activas o latentes antes de iniciar el tratamiento.

En el caso de que Synacthen Depot esté indicado en pacientes con tuberculosis latente o con resultados positivos tras la prueba de la tuberculina, es necesario someterlos a una estrecha observación, dado que la enfermedad podría reactivarse. En los tratamientos prolongados, tales pacientes deben recibir quimioprofilaxis.

Durante el tratamiento con Synacthen no deben emprenderse inmunizaciones con virus vivos, habida cuenta de la menor respuesta de anticuerpos.

Si se adapta cuidadosamente la posología según los casos individuales, es poco probable que Synacthen Depot inhiba el desarrollo infantil. No obstante,

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

deberá vigilarse el desarrollo de los niños que reciban un tratamiento prolongado.

En los lactantes y los niños de corta edad deben realizarse ecocardiografías de manera asidua, dado que existe la posibilidad de que se produzca una hipertrofia reversible del miocardio durante el tratamiento prolongado con dosis elevadas del medicamento

Si Synacthen Depot se utiliza en cualquiera de los procesos siguientes, es necesario sopesar los riesgos terapéuticos en función de los posibles beneficios: Colitis ulcerosa, diverticulitis, anastomosis intestinal reciente, insuficiencia renal, hipertensión arterial, predisposición a tromboembolias, osteoporosis, miastenia grave.

En los pacientes que hayan sufrido una lesión o sido objeto de una intervención quirúrgica en el transcurso del tratamiento o durante el año que sigue a éste deberá compensarse el estrés asociado, ya sea mediante el aumento de la dosis o la reanudación del tratamiento con Synacthen Depot. Es posible que sea necesaria la administración adicional de corticoesteroides de acción rápida. Se debe utilizar la dosis mínima eficaz para controlar el proceso objeto de tratamiento. En el caso de que se deba reducir la dosis, dicha reducción se hará de forma gradual. Con la administración prolongada se observa una relativa insuficiencia del eje hipófiso-suprarrenal, que puede persistir durante varios meses tras la interrupción del tratamiento, de modo que se deberá pensar en la posibilidad de administrar una terapia corticosuprarrenal apropiada.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la modificación de Contraindicaciones, precauciones y Advertencias, para el producto de la referencia, así:

Nuevas Contraindicaciones:

- **Hipersensibilidad conocida a la tetracosactida o a la ACTH o a alguno de los excipientes.**
- **Synacthen Depot no debe usarse para tratar el asma u otras enfermedades alérgicas, y ello debido al aumento del riesgo de reacciones anafilácticas**

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

- Neonatos prematuros y nacidos a término (de menos de 1 mes), debido a la presencia de alcohol bencílico
- Psicosis aguda.
- Enfermedades infecciosas.
- Úlcera gastroduodenal.
- Insuficiencia cardíaca resistente al tratamiento.
- Síndrome de Cushing.
- Tratamiento de la insuficiencia corticosuprarrenal primaria.
- Síndrome genitosuprarrenal.

Nuevas Advertencias y Precauciones:

Synacthen Depot debe administrarse únicamente bajo supervisión médica.

Synacthen Depot no debe administrarse por vía intravenosa.

Advertencias especiales y precauciones de uso a tener en cuenta con la tetracosactida

- **Reacciones de hipersensibilidad**

Los pacientes que son también susceptibles a las alergias (en especial al asma) no deberán recibir Synacthen Depot, a menos que otras medidas terapéuticas no hayan producido la respuesta deseada y el estado clínico del paciente sea lo bastante grave como para justificar dicha medicación.

Antes de usar Synacthen Depot el médico deberá cerciorarse de que el paciente no sea susceptible a las alergias (en especial al asma). También es importante que se establezca si el paciente ha recibido tratamiento con ACTH en el pasado y, de ser así, que se confirme si dicho tratamiento provocó o no reacciones de hipersensibilidad.

En el caso de que ocurran reacciones locales o sistémicas de hipersensibilidad durante la inyección o después de ésta (por ejemplo, un eritema importante y dolor en el sitio de la inyección, urticaria, prurito, rubefacción, malestar grave o disnea), se deberá interrumpir el tratamiento con tetracosactida y se evitará en el futuro cualquier uso de preparaciones a base de ACTH.

Cuando sobrevienen reacciones de hipersensibilidad, éstas tienen tendencia a aparecer durante los 30 minutos que siguen a la inyección. Por ello, el paciente deberá permanecer bajo observación durante dicho lapso de tiempo. Si sobreviene una reacción anafiláctica grave, se

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

administrarán de inmediato epinefrina (adrenalina), lentamente por vía intravenosa (entre 0,4 y 1 ml de una solución intramuscular de 1 mg/ml o bien 0,1 - 0,2 ml de una solución de 1mg/ml en 10 ml de suero fisiológico), así como corticoesteroides en dosis elevadas por vía intravenosa; y se repetirá la dosis si fuere necesario.

Ausencia de precisión en el diagnóstico

Las concentraciones plasmáticas totales de cortisol después de la administración durante la prueba con Synacthen podrían inducir a error en algunas situaciones clínicas especiales, y ello debido a concentraciones anormales de cortisol unido a globulinas. Entre estas situaciones hay que incluir la toma de anticonceptivos orales, el estado posoperatorio de los pacientes, enfermedad en estado crítico, enfermedad hepática grave y el síndrome nefrótico; de ahí que en tales circunstancias puedan utilizarse parámetros alternativos para evaluar la integridad del eje hipofisario-hipotalámico-suprarrenal (a saber, cortisol en la saliva, índice de cortisol libre, cortisol libre en plasma).

Advertencias especiales y precauciones de uso a tener en cuenta con los efectos de los glucocorticoesteroides y los mineralocorticoesteroides:

La retención acuosa y de sal que resulta de la administración de Synacthen Depot a menudo se puede evitar o contrarrestar mediante la prescripción de una dieta hiposalina. En el tratamiento prolongado, en ocasiones puede ser necesaria la reposición del potasio.

El efecto del tratamiento con tetracosactida puede ser mayor en los pacientes con hipotiroidismo o cirrosis hepática.

El tratamiento prolongado con tetracosactida puede asociarse con la aparición de cataratas subcapsulares posteriores y glaucoma.

Pueden sobrevenir trastornos psicológicos durante el tratamiento con tetracosactida (por ejemplo, euforia, insomnio, cambios de humor, alteraciones de la personalidad y depresión grave o incluso manifestaciones psicóticas ostensibles). Asimismo, se pueden agravar la inestabilidad emocional o las tendencias psicóticas preexistentes.

Synacthen Depot debe administrarse con cautela a pacientes con herpes simple ocular, pues cabe la posibilidad de que se produzca una perforación de la córnea.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Synacthen Depot puede activar la amebiasis latente. Por consiguiente, se recomienda descartar la posibilidad de amebiasis activas o latentes antes de iniciar el tratamiento.

En el caso de que Synacthen Depot esté indicado en pacientes con tuberculosis latente o con resultados positivos tras la prueba de la tuberculina, es necesario someterlos a una estrecha observación, dado que la enfermedad podría reactivarse. En los tratamientos prolongados, tales pacientes deben recibir quimioprofilaxis.

Durante el tratamiento con Synacthen no deben emprenderse inmunizaciones con virus vivos, habida cuenta de la menor respuesta de anticuerpos.

Si se adapta cuidadosamente la posología según los casos individuales, es poco probable que Synacthen Depot inhiba el desarrollo infantil. No obstante, deberá vigilarse el desarrollo de los niños que reciban un tratamiento prolongado.

En los lactantes y los niños de corta edad deben realizarse ecocardiografías de manera asidua, dado que existe la posibilidad de que se produzca una hipertrofia reversible del miocardio durante el tratamiento prolongado con dosis elevadas del medicamento

Si Synacthen Depot se utiliza en cualquiera de los procesos siguientes, es necesario sopesar los riesgos terapéuticos en función de los posibles beneficios: Colitis ulcerosa, diverticulitis, anastomosis intestinal reciente, insuficiencia renal, hipertensión arterial, predisposición a tromboembolias, osteoporosis, miastenia grave.

En los pacientes que hayan sufrido una lesión o sido objeto de una intervención quirúrgica en el transcurso del tratamiento o durante el año que sigue a éste deberá compensarse el estrés asociado, ya sea mediante el aumento de la dosis o la reanudación del tratamiento con Synacthen Depot. Es posible que sea necesaria la administración adicional de corticoesteroides de acción rápida. Se debe utilizar la dosis mínima eficaz para controlar el proceso objeto de tratamiento. En el caso de que se deba reducir la dosis, dicha reducción se hará de forma gradual. Con la administración prolongada se observa una relativa insuficiencia del eje hipófiso-suprarrenal, que puede persistir durante varios meses tras la interrupción del tratamiento, de modo que se deberá pensar en la

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

posibilidad de administrar una terapia corticosuprarrenal apropiada.

Sin embargo, la Sala considera que el interesado, en el inserto y declaración sucinta, debe ajustar las indicaciones a las aprobadas en el Registro Sanitario.

3.4.20. ZURCAL ® 20 mg GRAGEAS

Expediente : 229958
Radicado : 2013073405
Fecha : 2013/07/05
Interesado : Takeda S.A.S

Composición: Cada tableta cubierta gragea contiene Pantoprazol Sódico Sesquihidrato equivalente a Pantoprazol 20 mg.

Forma farmacéutica: Tableta cubierta (gragea)

Indicaciones: Alternativo y coadyuvante en la terapia de mantenimiento en úlcera gástrica, úlcera duodenal y esofagitis por reflujo.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento, embarazo y lactancia, por no existir suficiente experiencia en pediatría no se recomienda su uso en niños. Los pacientes tratados con pantoprazol durante periodos prolongados de tiempo tienen el riesgo de generar niveles bajos de magnesio sérico (hipomagnesemia) la cual puede manifestarse con alteraciones de la frecuencia cardíaca (palpitaciones rápidas) u otros síntomas como espasmos musculares temblores o convulsiones; en los niños, las tasas anormales del corazón pueden causar fatiga, malestar estomacal, mareos y aturdimiento. Evítese el consumo concomitante con medicamentos como furosemida, ácido etacrínico, clorotiazida, hidroclorotiazida, indapamida y metolazona. El pantoprazol puede reducir la actividad farmacológica del clopidogrel, debiéndose ajustar las dosis.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora modificación de Contraindicaciones para el producto de la referencia.

Nuevas Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento, embarazo y lactancia, por no existir suficiente experiencia en pediatría no se recomienda su

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

uso en niños. Los pacientes tratados con (inhibidor de la bomba de protones) durante periodos prolongados de tiempo tienen el riesgo de generar niveles bajos de magnesio sérico (hipomagnesemia) la cual puede manifestarse con alteraciones de la frecuencia cardiaca (palpitaciones rápidas) u otros síntomas como espasmos musculares temblores o convulsiones; en los niños, las tasas anormales del corazón pueden causar fatiga, malestar estomacal, mareos y aturdimiento. Evítese el consumo concomitante con medicamentos como furosemida, ácido etacrínico, clorotiazida, hidroclorotiazida, indapamida y metolazona.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe incluir en la Precacuciones y Advertencias el riesgo de Osteoporosis y de diarrea por *Clostridium difficile*.

3.4.21. ONDANSETRON 4mg/2mL.

Expediente : 20010206
Radicado : 2013070486
Fecha : 2013/06/27
Interesado : Laboratorio Sanderson S.A.

Composición: Cada ampolla con 2 mL de solución inyectable contiene Ondansetron Clorhidrato equivalente a Ondansetron 4 mg.

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Antiemético, útil en el tratamiento de las nauseas y el vomito inducido por quimioterapia y radioterapia anticancerosa.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes, 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 la modificación de las contraindicaciones, solicitadas por el interesado mediante escrito radicado bajo el número de la referencia. Las

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

contraindicaciones aprobadas son: "Hipersensibilidad a los componentes, embarazo y lactancia." y las solicitadas "Hipersensibilidad a los componentes, embarazo y lactancia. Existe incremento del riesgo de alteración del intervalo QT del ECG (electrocardiograma), y consecuente arritmia ventricular, potencialmente fatal, especialmente con la dosis de 32 mg (dosis de 16 mg hasta 32 mg)" e inserto versión junio de 2013.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presentó respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 55 de 2011, numeral 3.6.5., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la modificación de Contraindicaciones, así:

Nuevas Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes, embarazo y lactancia. Existe incremento del riesgo de alteración del intervalo QT del ECG (electrocardiograma), y consecuente arritmia ventricular, potencialmente fatal, especialmente con la dosis de 32 mg (dosis de 16 mg hasta 32 mg).

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto versión junio de 2013 para el producto de la referencia.

3.4.22. ADVIL® CONTRA LOS SÍNTOMAS DE LA GRIPA MULTISÍNTOMAS

Expediente : 19999305
Radicado : 13055531
Fecha : 09/07/2013
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición: Cada cápsula líquida (blanda) contiene Ibuprofeno 200 mg, Maleato de Clorfeniramina 1 mg, Fenilefrina Clorhidrato 10 mg.

Forma farmacéutica: Cápsula blanda

Indicaciones: Medicación sintomática del resfriado común.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Adultos y niños mayores de 12 años: Tomar 2 cápsulas cada 6 a 8 horas diarias mientras permanezcan los síntomas. Sin exceder de 6 cápsulas en 24 horas.

Contraindicaciones: Reacción alérgica o hipersensibilidad al ibuprofeno, salicilatos u otros antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), a la clorfeniramina o a cualquiera de los componentes. Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales, y edema angioneurótico. No use si tiene historia actual o previa de úlcera o sangrado gastrointestinal. No use durante los tres meses últimos de embarazo. Disfunción hepática severa. Tercer trimestre de embarazo y lactancia. Insuficiencia renal grave. (Depuración de creatinina <30 mL / min). Insuficiencia hepática moderada. No use en menores de 12 años de edad. No use este producto si está tomando un antidepresivo que contenga un inhibidor de la monoamino oxidasa (IMAO) o después de dos semanas de suspender la medicina IMAO. Se recomienda que debe iniciar tratamiento con las dosis más bajas. El uso concomitante con el ácido acetil salicílico (ASA) incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al concepto emitido en el Acta No. 69 de 2012, numeral 3.4.6, para continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de Advertencias y Precauciones.
- Modificación de Dosificación.
- Información para prescribir Resumen de las características del producto – SPC Versión 1.0 de Septiembre 19 de 2012.

Nuevas Precauciones:

Suspenda la administración y consulte a su médico: Si nota una reacción alérgica que incluya: Enrojecimiento de la piel, prurito o ampollas; si presenta vómito con sangre, sangre en las heces o heces negras. Consulte a su médico antes de administrarlo si usted tiene: Una enfermedad del corazón, hipertensión, problemas para respirar o una enfermedad pulmonar crónica (tal como bronquitis crónica, asma o enfisema), glaucoma, diabetes, enfermedad tiroidea, problemas para orinar debido a un agrandamiento de la próstata, una enfermedad renal, si está tomando otro antiinflamatorio no esteroideo (AINE), anticoagulantes cumarínicos, si está tomando sedantes o tranquilizantes ya que estos pueden aumentar la somnolencia, si ha tomado recientemente

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

medicamentos antihipertensivos o simpaticométicos, u otro medicamento o si ha consumido bebidas alcohólicas ya que estas pueden aumentar la somnolencia, si está embarazada o lactando, si usted está consumiendo ácido acetilsalicílico para la prevención a un infarto al miocardio (Cardioprotector) o un accidente cerebro vascular (ACV), debido a que el ibuprofeno puede disminuir el beneficio del ácido acetilsalicílico. La administración concomitante con ácido acetilsalicílico aumenta el riesgo de úlcera gastrointestinal y las complicaciones relacionadas. Se recomienda empezar tratamiento con la dosis efectiva más baja. La administración continua a largo plazo puede incrementar el riesgo de eventos cardiovasculares y cerebrovasculares. Los efectos secundarios pueden ser minimizados con la administración de dosis bajas por períodos cortos de tiempo. Administración con precaución en mayores de 60 años, pacientes con insuficiencia hepática moderada, cirrosis hepática, insuficiencia renal grave (depuración de creatinina < 30 mL/min). No sobrepase la dosis recomendada. Manténgase fuera del alcance de los niños. Consulte al médico si la fiebre o el dolor persisten por más de 3 días. No administre por más de 7 días a menos que esté ordenado por su médico. Puede producir somnolencia. Sea cuidadoso si maneja vehículos a motor u opera maquinaria. En caso de sobredosis accidental busque asistencia profesional o contacte un centro de control de intoxicación de inmediato.

Nueva dosificación:

Adultos y niños mayores de 12 años: Tomar 2 cápsulas cada 6 a 8 horas mientras permanezcan los síntomas. Sin exceder de 6 cápsulas en 24 horas.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar la modificación de Dosificación para el producto de la referencia, por cuanto la dosis de 200 mg de ibuprofeno ha demostrado ser útil y efectiva.

El esquema de dosificación debe quedar así: Adultos y niños mayores de 12 años: tomar 1 o 2 cápsulas cada 6 a 8 horas mientras permanezcan los síntomas. Sin exceder de 6 cápsulas en 24 horas.

Asimismo, la Sala recomienda aprobar la modificación de Precauciones y Advertencias para el producto de la referencia, quedando así:

Nuevas Precauciones:

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Suspenda la administración y consulte a su médico: Si nota una reacción alérgica que incluya: Enrojecimiento de la piel, prurito o ampollas; si presenta vómito con sangre, sangre en las heces o heces negras. Consulte a su médico antes de administrarlo si usted tiene: Una enfermedad del corazón, hipertensión, problemas para respirar o una enfermedad pulmonar crónica (tal como bronquitis crónica, asma o enfisema), glaucoma, diabetes, enfermedad tiroidea, problemas para orinar debido a un agrandamiento de la próstata, una enfermedad renal, si está tomando otro antiinflamatorio no esteroideo (AINE), anticoagulantes cumarínicos, si está tomando sedantes o tranquilizantes ya que estos pueden aumentar la somnolencia, si ha tomado recientemente medicamentos antihipertensivos o simpaticométicos, u otro medicamento o si ha consumido bebidas alcohólicas ya que estas pueden aumentar la somnolencia, si está embarazada o lactando, si usted está consumiendo ácido acetilsalicílico para la prevención a un infarto al miocardio (Cardioprotector) o un accidente cerebro vascular (ACV), debido a que el ibuprofeno puede disminuir el beneficio del ácido acetilsalicílico. La administración concomitante con ácido acetilsalicílico aumenta el riesgo de úlcera gastrointestinal y las complicaciones relacionadas. Se recomienda empezar tratamiento con la dosis efectiva más baja. La administración continua a largo plazo puede incrementar el riesgo de eventos cardiovasculares y cerebrovasculares. Los efectos secundarios pueden ser minimizados con la administración de dosis bajas por períodos cortos de tiempo. Administración con precaución en mayores de 60 años, pacientes con insuficiencia hepática moderada, cirrosis hepática, insuficiencia renal grave (depuración de creatinina < 30 mL/min). No sobrepase la dosis recomendada. Manténgase fuera del alcance de los niños. Consulte al médico si la fiebre o el dolor persisten por más de 3 días. No administre por más de 7 días a menos que esté ordenado por su médico. Puede producir somnolencia. Sea cuidadoso si maneja vehículos a motor u opera maquinaria. En caso de sobredosis accidental busque asistencia profesional o contacte un centro de control de intoxicación de inmediato.

3.4.23. ADVIL BABY SUSPENSION PEDIATRICA

Expediente : 19940289
Radicado : 2013073877
Fecha : 2013/07/05

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición: Cada 100 mL de suspensión contiene Ibuprofeno 4 g

Forma farmacéutica: Suspensión oral

Indicaciones: Analgésico, Antipirético.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al ibuprofeno, a los salicilatos o a otros antiinflamatorios no esteroides. Adminístrese con precaución a pacientes con asma, desordenes de la coagulación, úlcera péptica o duodenal, antecedente de enfermedad ácido péptica, enfermedad cardiovascular, falla renal o que estén recibiendo anticoagulantes cumarínicos. Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico. Disfunción hepática severa. Insuficiencia hepática moderada. Insuficiencia renal grave. El uso concomitante con el ácido acetilsalicílico (ASA) incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones.

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 en Contraindicaciones, precauciones o advertencias.
- Modificación de Dosificación.
- Resumen de las características del producto (SPC).
- Información para prescribir 1.0, Julio 02 de 2013.

Nuevas Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al ibuprofeno o a cualquier otro componente del producto. Hipersensibilidad al ácido acetil salicílico o hipersensibilidad a otros AINES broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico. Historia previa o actual de úlcera péptica o duodenal, sangrado gastrointestinal y enfermedad ácido-péptica. Disfunción hepática severa. No administrar durante el tercer trimestre del embarazo.

Nuevas Advertencias y Precauciones Especiales para el uso:

- Debe consultar al médico si el dolor empeora o dura más de 5 días; o si la fiebre empeora o dura más de 3 días.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

- Detenga su uso y consulte a su médico si se presentan reacciones alérgicas incluyendo enrojecimiento de la piel, rash o ampollas.
- Suspenda la administración y consulte a su médico si presenta vómito con sangre, sangre en las heces o heces negras.
- Consulte a su médico antes administrarlo si tiene asma, enfermedad cardíaca, cirrosis hepática, hipertensión o enfermedad renal.
- Consulte a su médico antes de usar si está consumiendo otro antiinflamatorio no esteroideo (AINEs).
- Adminístrese con precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada, en personas mayores de 60 años.
- El uso continuo a largo plazo puede incrementar el riesgo de ataque cardíaco o infarto.
- Los efectos secundarios pueden ser minimizados con el uso de dosis bajas por períodos cortos de tiempo.
- Se recomienda empezar el tratamiento con la dosis efectiva más baja.
- Consulte a su médico antes de usar si su niño no ha estado tomando líquidos, ha perdido una cantidad de líquidos debido a vómito continuo o diarrea.
- Manténgase fuera del alcance los niños.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:

Si está consumiendo ácido acetilsalicílico para la prevención de un infarto de miocardio (cardioprotector) o un accidente cerebrovascular (ACV), pregunte al médico antes de administrar este medicamento, debido a que el ibuprofeno puede disminuir el beneficio del ácido acetilsalicílico y/o incrementar el riesgo de úlcera gastrointestinal y las complicaciones relacionadas.

Si está tomando otros AINEs, anticoagulantes o cualquier otro medicamento, consulte a su médico antes de usar.

Embarazo y lactancia:

Consultar al médico antes de usar si está embarazada o lactando.

No administrar durante el tercer trimestre del embarazo.

Sobredosis: En caso de sobredosis accidental, discontinuar el uso y consultar para asistencia médica inmediata.

Nueva Dosificación: Actual:

Encuentre la dosis exacta en el siguiente cuadro. Si es posible, use el peso para dosificar, en caso contrario use la edad.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Peso (Kg)	Edad (meses)	Dosis (mL)
Menos de 6 meses		Consulte al médico
05-jul	06-nov	1,25 mL
08-nov	dic-24	1,875 mL

Repetir la dosis cada 6 a 8 horas si se necesita. No exceder 4 dosis al día.

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:

- **Modificación en Contraindicaciones, precauciones o advertencias.**
- **Modificación de Dosificación.**
- **Resumen de las características del producto (SPC).**
- **Información para prescribir 1.0, Julio 02 de 2013.**

Nuevas Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al ibuprofeno o a cualquier otro componente del producto. Hipersensibilidad al ácido acetil salicílico o hipersensibilidad a otros AINES broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico. Historia previa o actual de úlcera péptica o duodenal, sangrado gastrointestinal y enfermedad ácido-péptica. Disfunción hepática severa. No administrar durante el tercer trimestre del embarazo.

Nuevas Advertencias y Precauciones Especiales para el uso:

- **Debe consultar al médico si el dolor empeora o dura más de 5 días; o si la fiebre empeora o dura más de 3 días.**
- **Detenga su uso y consulte a su médico si se presentan reacciones alérgicas incluyendo enrojecimiento de la piel, rash o ampollas.**
- **Suspenda la administración y consulte a su médico si presenta vómito con sangre, sangre en las heces o heces negras.**
- **Consulte a su médico antes administrarlo si tiene asma, enfermedad cardíaca, cirrosis hepática, hipertensión o enfermedad renal.**

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

- Consulte a su médico antes de usar si está consumiendo otro antiinflamatorio no esteroideo (AINEs).
- Adminístrese con precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada, en personas mayores de 60 años.
- El uso continuo a largo plazo puede incrementar el riesgo de ataque cardíaco o infarto.
- Los efectos secundarios pueden ser minimizados con el uso de dosis bajas por períodos cortos de tiempo.
- Se recomienda empezar el tratamiento con la dosis efectiva más baja.
- Consulte a su médico antes de usar si su niño no ha estado tomando líquidos, ha perdido una cantidad de líquidos debido a vómito continuo o diarrea.
- Manténgase fuera del alcance los niños.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:

Si está consumiendo ácido acetilsalicílico para la prevención de un infarto de miocardio (cardioprotector) o un accidente cerebrovascular (ACV), pregunte al médico antes de administrar este medicamento, debido a que el ibuprofeno puede disminuir el beneficio del ácido acetilsalicílico y/o incrementar el riesgo de úlcera gastrointestinal y las complicaciones relacionadas.

Si está tomando otros AINEs, anticoagulantes o cualquier otro medicamento, consulte a su médico antes de usar.

Embarazo y lactancia:

Consultar al médico antes de usar si está embarazada o lactando.

No administrar durante el tercer trimestre del embarazo.

Sobredosis: En caso de sobredosis accidental, discontinuar el uso y consultar para asistencia médica inmediata.

Nueva Dosificación: Actual:

Encuentre la dosis exacta en el siguiente cuadro. Si es posible, use el peso para dosificar, en caso contrario use la edad.

Peso (Kg)	Edad (meses)	Dosis (mL)
Menos de 6 meses		Consulte al médico

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

05-jul	06-nov	1,25 mL
08-nov	dic-24	1,875 mL

Repetir la dosis cada 6 a 8 horas si se necesita. No exceder 4 dosis al día.

3.4.24. ADVIL CHILDREN SUSPENSION ORAL PARA NIÑOS.

Expediente : 227672
Radicado : 2013076992
Fecha : 2013/07/12
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición: Cada 100 mL de suspensión contiene Ibuprofeno 2 g.

Forma farmacéutica: Suspensión oral

Indicaciones: Analgesico, antipiretico.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a sus excipientes. Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico. Reacciones alérgicas a ácido acetilsalicílico o aines. Úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedente de enfermedad ácido péptica. Disfunción hepática severa.

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 ácido acetilsalicílico (ASA) incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones.

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 la modificación de las contraindicaciones, solicitadas por el interesado mediante escrito radicado bajo el número de la referencia. Las contraindicaciones las solicitadas

Contraindicaciones:

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

- Hipersensibilidad al ibuprofeno o a cualquier otro componente del producto.
- Hipersensibilidad al ácido acetil salicílico o hipersensibilidad a otros AINEs, broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico.
- Historia previa o actual de úlcera péptica o duodenal, sangrado gastrointestinal y enfermedad ácido-péptica.
- Disfunción hepática severa.
- No administrar durante el tercer trimestre del embarazo.

Advertencias y Precauciones especiales para el uso:

- Debe consultar al médico si el dolor empeora o dura más de 5 días; o si la fiebre empeora o dura más de 3 días.
- Detenga el uso y consulte a su médico si se presentan reacciones alérgicas incluyendo enrojecimiento de la piel, rash o ampollas.
- Suspenda la administración y consulte a su médico si presenta vómito con sangre, sangre en las heces o heces negras.
- Consulte a su médico antes de administrarlo si tiene asma, enfermedad cardíaca, cirrosis hepática, hipertensión ó enfermedad renal.
- Consulte a su médico antes de usar si está consumiendo otro antiinflamatorio no esteroideo (AINEs).
- Adminístrese con precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada, en personas mayores de 60 años.
- El uso continuo a largo plazo puede incrementar el riesgo de ataque cardíaco o infarto.
- Los efectos secundarios pueden ser minimizados con el uso de dosis bajas por períodos cortos de tiempo.
- Se recomienda empezar el tratamiento con la dosis efectiva más baja.
- Consulte a su médico antes de usar si su niño no ha estado tomando líquidos, ha perdido una cantidad de líquidos debido a vómito continuo o diarrea.
- Manténgase fuera del alcance los niños. Interacciones: Si está consumiendo ácido acetilsalicílico para la prevención de un infarto de miocardio (cardioprotector) o un accidente cerebrovascular (ACV), preguntar al médico antes de administrar este medicamento, debido a que el ibuprofeno puede disminuir el beneficio del ácido acetilsalicílico y/o incrementar el riesgo de úlcera gastrointestinal y las complicaciones relacionadas. Si está tomando otros AINEs, anticoagulantes o cualquier otro medicamento, consulte a su médico antes de usar.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Embarazo y lactancia: Consultar al médico antes de usar si está embarazada o lactando. No administrar durante el tercer trimestre del embarazo.

Sobredosis: En caso de sobredosis accidental, discontinuar el uso y consultar para asistencia médica inmediata.

- Información para prescribir resumen de las características del producto SPC versión 2.0 de julio de 2013.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la modificación de Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias para el producto de la referencia, así:

Nuevas Contraindicaciones:

- **Hipersensibilidad al ibuprofeno o a cualquier otro componente del producto.**
- **Hipersensibilidad al ácido acetil salicílico o hipersensibilidad a otros AINEs, broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico.**
- **Historia previa o actual de úlcera péptica o duodenal, sangrado gastrointestinal y enfermedad ácido-péptica.**
- **Disfunción hepática severa.**
- **No administrar durante el tercer trimestre del embarazo.**

Nuevas Advertencias y Precauciones especiales para el uso:

- **Debe consultar al médico si el dolor empeora o dura más de 5 días; o si la fiebre empeora o dura más de 3 días.**
- **Detenga el uso y consulte a su médico si se presentan reacciones alérgicas incluyendo enrojecimiento de la piel, rash o ampollas.**
- **Suspenda la administración y consulte a su médico si presenta vómito con sangre, sangre en las heces o heces negras.**
- **Consulte a su médico antes de administrarlo si tiene asma, enfermedad cardíaca, cirrosis hepática, hipertensión ó enfermedad renal.**
- **Consulte a su médico antes de usar si está consumiendo otro antiinflamatorio no esteroideo (AINEs).**
- **Adminístrese con precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada, en personas mayores de 60 años.**

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

- El uso continuo a largo plazo puede incrementar el riesgo de ataque cardíaco o infarto.
- Los efectos secundarios pueden ser minimizados con el uso de dosis bajas por períodos cortos de tiempo.
- Se recomienda empezar el tratamiento con la dosis efectiva más baja.
- Consulte a su médico antes de usar si su niño no ha estado tomando líquidos, ha perdido una cantidad de líquidos debido a vómito continuo o diarrea.
- Manténgase fuera del alcance los niños. Interacciones: Si está consumiendo ácido acetilsalicílico para la prevención de un infarto de miocardio (cardioprotector) o un accidente cerebrovascular (ACV), preguntar al médico antes de administrar este medicamento, debido a que el ibuprofeno puede disminuir el beneficio del ácido acetilsalicílico y/o incrementar el riesgo de úlcera gastrointestinal y las complicaciones relacionadas. Si está tomando otros AINEs, anticoagulantes o cualquier otro medicamento, consulte a su médico antes de usar.

Embarazo y lactancia: Consultar al médico antes de usar si está embarazada o lactando. No administrar durante el tercer trimestre del embarazo.

Sobredosis: En caso de sobredosis accidental, discontinuar el uso y consultar para asistencia médica inmediata.

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar la Información para prescribir resumen de las características del producto SPC versión 2.0 de julio de 2013, para el producto de la referencia.

3.4.25. LOPID ® 900 mg TABLETAS RECUBIERTAS LOPID ® 600 mg TABLETAS

Expediente : 46490 / 22877
Radicado : 2013079967
Fecha : 2013/07/19
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición: Cada tableta contiene 900 mg de gemfibrozilo.
Cada tableta contiene 600 mg de gemfibrozilo.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Forma farmacéutica: tableta recubierta

Indicaciones:

- a) Trastornos primarios graves del metabolismo de los lípidos con aumento predominante de los triglicéridos (lípidos neutros) cuando no es posible rebajar adecuadamente la concentración de los lípidos en el suero mediante la dieta u otras modificaciones del medio de vida.
- b) Aumento secundario grave de triglicéridos que es imposible combatir con el tratamiento de la enfermedad primaria (como la diabetes mellitus y la gota) y si no responden a la dieta u otras modificaciones del medio de vida.

Contraindicaciones: (Del Registro) Embarazo y lactancia, insuficiencia renal y/o hepática, adminístrese con precaución en pacientes con antecedentes de litiasis biliar y/o que estén recibiendo anticoagulantes.

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.
- Información para prescribir versión CO-SPC-07-13.

Nuevas Contraindicaciones: Hipersensibilidad a gemfibrozilo o cualquiera de los ingredientes inertes. Embarazo y lactancia, insuficiencia renal y/o hepática. Adminístrese con precaución en pacientes con antecedentes de litiasis biliar y/o que estén recibiendo anticoagulantes. Está contraindicado el uso concomitante de gemfibrozilo con repaglinida. La administración concomitante de gemfibrozilo con simvastatina está contraindicada.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la modificación de Contraindicaciones para el producto de la referencia, así:

Nuevas Contraindicaciones: Hipersensibilidad a gemfibrozilo o cualquiera de los ingredientes inertes. Embarazo y lactancia, insuficiencia renal y/o hepática. Adminístrese con precaución en pacientes con antecedentes de litiasis biliar y/o que estén recibiendo anticoagulantes. Está contraindicado el uso concomitante de gemfibrozilo con repaglinida. La

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

administración concomitante de gemfibrozilo con simvastatina está contraindicada.

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar la Información para prescribir versión CO-SPC-07-13 para el producto de la referencia.

3.4.26. DRISTAN® TRIPLE ACCION NF.

Expediente : 20005966
Radicado : 2013076982
Fecha : 2013/07/12
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición: Cada tableta contiene Acetaminofen 500 mg, Dextrometorfano Hidrobromuro 15 mg, Fenilefrina Clorhidrato 10 mg.

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Alivio sintomático del resfriado común

Contraindicaciones: No se puede administrar en niños menores de 12 años.

Precaución por interacción con medicamentos: No administre este producto si está tomando un IMAO o después de dos semanas de suspender la medicina IMAO. Si está inseguro de que la medicina que está tomando contiene un IMAO, consulte a su médico antes de tomar este producto.

Pregunte al médico antes de usar si usted tiene glaucoma, problemas para orinar debidos a un crecimiento de la próstata (hipertrofia prostática); hipertensión; una enfermedad en el corazón; diabetes; alteraciones en la tiroides, insuficiencia renal o hepática. No administre este producto para tos persistente o crónica como la que ocurre al fumar, o por una enfermedad pulmonar crónica tal como el asma o el enfisema o si la tos está acompañada de excesiva flema, a menos que sea formulado por un médico. La tos persistente puede ser signo de una condición seria. Si la tos persiste por más de una semana o está acompañada de urticaria o dolor de cabeza persistente, consulte a un médico.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Si usted está en embarazo o lactando busque ayuda de un profesional de la salud antes de usar este producto. Mantenga fuera del alcance de los niños. No exceda la dosis recomendada

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:

Las Nuevas Contraindicaciones: No se puede administrar en niños menores de 12 años. Hipersensibilidad al acetaminofén, la fenilefrina, el dextrometorfano o a cualquiera de los componentes de la fórmula. No administre este producto si está tomando un inhibidor de la monoamino oxidasa (IMAO), un inhibidor selectivo de la recaptación serotonina (ISRS), otros medicamentos para depresión, desórdenes psiquiátricos ó emocionales ó enfermedad de Parkinson, o después de dos semanas de suspender el medicamento. Si no está seguro de que su prescripción contiene uno de estos medicamentos. Consulte a su médico antes de tomar este producto. No administrar si tiene alteraciones hepáticas severas o enfermedad hepática activa y severa.

Nuevas Advertencias y Precauciones: Pregunte al médico antes de administrar si usted tiene tos crónica como la que ocurre al fumar, o por una enfermedad pulmonar crónica tal como el asma o el enfisema; hipertensión (o si está tomando antihipertensivos o simpaticomiméticos); una enfermedad de corazón; diabetes; alteraciones en la tiroides, o problemas para orinar debidos a un crecimiento de la próstata (hipertrofia prostática); glaucoma, insuficiencia renal o hepática o cirrosis hepática. Si la tos persiste por más de diez días o se acompaña de fiebre, urticaria o dolor de cabeza persistente, o continúa con otros síntomas o si se presentan reacciones alérgicas como erupciones cutáneas o prurito (picação), algunas veces con problemas de respiración o inflamación de labios, lengua, garganta y cara. Se presentan salpullido o peladuras en la piel o úlceras en la boca. Usted ha sufrido problemas en la respiración cuando ha ingerido ácido acetilsalicílico u otros AINEs y se presenta una reacción similar con este producto. Se presenta sangrado inesperado al cepillarse, estas reacciones son raras, suspenda su administración y consulte a un médico. Esto puede ser signo de una condición seria. Si usted está en embarazo o lactando busque ayuda de un profesional de la salud antes de administrar este producto. Manténgase fuera del alcance de los niños. No exceda la dosis recomendada. En caso de sobredosis accidental

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

busque asistencia profesional o contacte un centro de control de intoxicaciones de forma inmediata.

Interacciones: No administre este producto si está tomando un antidepresivo que contenga un inhibidor de la monoamino oxidasa (IMAO), un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS), otros medicamentos para depresión, desórdenes psiquiátricos ó emocionales, ó enfermedad de Parkinson, o después de dos semanas de suspender el medicamento. Si no está seguro de que su prescripción contiene uno de estos medicamentos, consulte a su médico antes de tomar este producto. Consulte a su médico antes de tomar este producto si usted está tomando o ha tomado recientemente medicamentos antihipertensivos o simpaticomiméticos. Los productos que contienen acetaminofén pueden presentar interacción con warfarina, se debe tener precaución en pacientes que consuman carbamazepina, isoniazida, fenitoina, zidovudina o en personas que consuman alcohol.

Embarazo y lactancia: Si está embarazada o lactando, se debe consultar al médico previo a su uso.

Sobredosis: En caso de sobredosis accidental, descontinúe el uso y busque asistencia profesional de forma inmediata

Resumen de las características del producto (SPC) (Información para prescribir), Versión: 2.0, Julio 01 de 2013, solicitadas 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 recomienda aprobar la modificación de Contraindicaciones, Precacuciones y Advertencias, Interacciones para el producto de la referencia, así:

Nuevas Contraindicaciones: No se puede administrar en niños menores de 12 años. Hipersensibilidad al acetaminofén, la fenilefrina, el dextrometorfano o a cualquiera de los componentes de la fórmula. No administre este producto si está tomando un inhibidor de la monoamino oxidasa (IMAO), un inhibidor selectivo de la recaptación serotonina (ISRS), otros medicamentos para depresión, desórdenes siquiátricos ó emocionales ó enfermedad de Parkinson, o después de dos semanas de suspender el medicamento. Si no está seguro de que su prescripción

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

contiene uno de estos medicamentos. Consulte a su médico antes de tomar este producto. No administrar si tiene alteraciones hepáticas severas o enfermedad hepática activa y severa.

Nuevas Advertencias y Precauciones: Pregunte al médico antes de administrar si usted tiene tos crónica como la que ocurre al fumar, o por una enfermedad pulmonar crónica tal como el asma o el enfisema; hipertensión (o si está tomando antihipertensivos o simpaticomiméticos); una enfermedad de corazón; diabetes; alteraciones en la tiroides, o problemas para orinar debidos a un crecimiento de la próstata (hipertrofia prostática); glaucoma, insuficiencia renal o hepática o cirrosis hepática. Si la tos persiste por más de diez días o se acompaña de fiebre, urticaria o dolor de cabeza persistente, o continúa con otros síntomas o si se presentan reacciones alérgicas como erupciones cutáneas o prurito (picação), algunas veces con problemas de respiración o inflamación de labios, lengua, garganta y cara. Se presentan salpullido o peladuras en la piel o úlceras en la boca. Usted ha sufrido problemas en la respiración cuando ha ingerido ácido acetilsalicílico u otros AINEs y se presenta una reacción similar con este producto. Se presenta sangrado inesperado al cepillarse, estas reacciones son raras, suspenda su administración y consulte a un médico. Esto puede ser signo de una condición seria. Si usted está en embarazo o lactando busque ayuda de un profesional de la salud antes de administrar este producto. Manténgase fuera del alcance de los niños. No exceda la dosis recomendada. En caso de sobredosis accidental busque asistencia profesional o contacte un centro de control de intoxicaciones de forma inmediata.

Interacciones: No administre este producto si está tomando un antidepresivo que contenga un inhibidor de la monoamino oxidasa (IMAO), un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS), otros medicamentos para depresión, desórdenes psiquiátricos ó emocionales, ó enfermedad de Parkinson, o después de dos semanas de suspender el medicamento. Si no está seguro de que su prescripción contiene uno de estos medicamentos, consulte a su médico antes de tomar este producto. Consulte a su médico antes de tomar este producto si usted está tomando o ha tomado recientemente medicamentos antihipertensivos o simpaticomiméticos. Los productos que contienen acetaminofén pueden presentar interacción con warfarina, se debe tener precaución en pacientes que consuman carbamazepina, isoniazida, fenitoina, zidovudina o en personas que consuman alcohol.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Embarazo y lactancia: Si está embarazada o lactando, se debe consultar al médico previo a su uso.

Sobredosis: En caso de sobredosis accidental, descontinúe el uso y busque asistencia profesional de forma inmediata

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el Resumen de las características del producto (SPC) (Información para prescribir), Versión: 2.0, Julio 01 de 2013 para el producto de la referencia.

3.4.27. AVODART 0.5 mg

Expediente : 19937616
Radicado : 2013075124
Fecha : 2013/07/09
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.

Composición: Cada cápsula contiene Dutasterida 0,5 mg.

Forma farmacéutica: Cápsula blanda

Indicaciones: Avodart® trata y previene la progresión de la hiperplasia benigna de próstata (BPH, del inglés benign prostatic hyperplasia), mediante el alivio de los síntomas, reducción del tamaño de la próstata (volumen), mejoramiento de la velocidad del flujo urinario y reducción del riesgo de retención urinaria aguda (AUR, del inglés acute urinary retention), y la necesidad de cirugía relacionada con BPH. Avodart®, administrado en combinación con el alfabloqueador tamsulosina, trata y previene la progresión de la hiperplasia benigna de próstata (BPH) mediante la reducción del tamaño de la próstata, el alivio de los síntomas y el mejoramiento del flujo urinario, y reduciendo el riesgo de desarrollar retención urinaria aguda (AUR) y la necesidad de cirugía relacionada con BPH.

Contraindicaciones: Avodart se contraindica en aquellos pacientes con hipersensibilidad conocida a la dutasterida, a otros inhibidores de la 5 alfa reductasa, o a cualquier componente de la preparación (véase lista de excipientes). El uso de Avodart se contraindica en mujeres y niños. En la

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

producción de dutasterida, debe protegerse principalmente a las mujeres en capacidad de procrear.

Advertencias y Precauciones: La dutasterida se absorbe a través de la piel, por lo que las mujeres y los niños deben evitar entrar en contacto con cápsulas que presenten derrames. Si se hace contacto con cápsulas que presenten derrames, el área expuesta debe lavarse inmediatamente con agua y con jabón. No se ha estudiado el efecto de la insuficiencia hepática sobre la farmacocinética de la dutasterida. Como la dutasterida se metaboliza ampliamente y posee una vida media de 3 a 5 semanas, debe tenerse precaución cuando se administre dutasterida a pacientes con enfermedades hepáticas. Terapia de combinación con tamsulosina e insuficiencia cardíaca en dos estudios clínicos de 4 años de duración, la incidencia de insuficiencia cardíaca (un término compuesto de eventos reportados, principalmente insuficiencia cardíaca e insuficiencia cardíaca congestiva) fue mayor entre los sujetos que tomaron la combinación de Avodart y un bloqueador alfa, principalmente tamsulosina, que lo que fue entre los sujetos que no tomaron la combinación. En estos dos estudios, la incidencia de insuficiencia cardíaca fue baja ($\approx 1\%$) y variable entre los estudios. No se observó desequilibrio alguno en la incidencia de eventos adversos cardiovasculares generales en alguno de los estudios. No se ha establecido relación causal alguna entre Avodart (solo o en combinación con algún bloqueador alfa) y el desarrollo de insuficiencia cardíaca. Efectos sobre el antígeno prostático específico (PSA, del inglés prostate specific antigen) y la detección del cáncer de próstata los pacientes deben someterse a un examen digital rectal, así como otras evaluaciones de cáncer de próstata, antes de iniciar la terapia con dutasterida y periódicamente en lo sucesivo. La concentración del antígeno prostático específico (PSA) en el suero es un componente importante en el proceso de selección para detectar cáncer de próstata Avodart causa una disminución en los niveles medios de PSA sérico, de aproximadamente 50% después de 6 meses de tratamiento los pacientes que reciben tratamiento con Avodart deberán tener un nuevo nivel basal de PSA establecido después de 6 meses de tratamiento con Avodart. A partir de entonces, se recomienda vigilar periódicamente los niveles de PSA.

Cualquier incremento confirmado a partir del nivel más bajo de PSA mientras se esté bajo tratamiento con Avodart podría evidenciar la presencia de cáncer de próstata (especialmente cáncer de alto grado) o una falta de cumplimiento de la terapia con Avodart, y debe evaluarse cuidadosamente, aún si esos valores siguen estando en el intervalo normal en hombres que no toman algún inhibidor de la 5A reductasa. En la interpretación de un valor de PSA de un

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

paciente que esté tomando Avodart, deben buscarse los valores previos de PSA para comparación. El tratamiento con Avodart no interfiere con el uso del PSA como una herramienta para ayudar en el diagnóstico de cáncer de próstata, después de haber establecido un nuevo nivel basal. Los niveles totales de PSA sérico retornan a la línea basal dentro de un plazo de 6 meses posterior a la suspensión del tratamiento. La relación entre el PSA total y libre permanece constante bajo la influencia de Avodart. Si los médicos eligen utilizar el porcentaje de PSA libre como auxiliar en la detección de cáncer de próstata, en varones sometidos a terapia con dutasterida, no es necesario realizar un ajuste en su valor. Cáncer de próstata y tumores de alto grado en un estudio de 4 años en más de 8,000 hombres de 50 a 75, con biopsia previa negativa para cáncer de próstata y un valor basal de PSA de entre 2.5 ng/ml y 10.0 ng/ml (el estudio reduce), 1,517 hombres fueron diagnosticados con cáncer de próstata. Se observó una incidencia más alta de cánceres de próstata gleason 8-10 en el grupo de Avodart (n=29, 0.9%) en comparación con el grupo placebo (n=19, 0.6%). No se observó mayor incidencia de cánceres de próstata gleason 5-6 o 7-10. No se ha establecido una relación causal entre Avodart y el cáncer de próstata de alto grado. Se desconoce la significancia clínica del desbalance numérico. Los hombres que toman Avodart deben evaluarse de manera regular en relación con el riesgo de cáncer de próstata, incluyendo prueba de PSA.

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.

- Modificación de Contraindicaciones, Precauciones o Advertencias.
- Información para prescribir versión número: GDS18/IP116 Fecha de emisión: 13 de Marzo de 2013.
- Inserto Versión número: GDS18/IP116 Fecha de emisión: 13 de Marzo de 2013.

Nuevas Contraindicaciones:

Avodart se contraindica en aquellos pacientes con hipersensibilidad conocida a la dutasterida, a otros inhibidores de la 5 alfa reductasa, o a cualquier componente de la preparación.

El uso de Avodart se contraindica en mujeres y niños.

Advertencias y Precauciones

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

La dutasterida se absorbe a través de la piel, por lo que las mujeres y los niños deben evitar entrar en contacto con cápsulas que presenten derrames. Si se hace contacto con cápsulas que presenten derrames, el área expuesta debe lavarse inmediatamente con agua y con jabón.

No se ha estudiado el efecto de la insuficiencia hepática sobre la farmacocinética de la dutasterida. Como la dutasterida se metaboliza ampliamente y posee una vida media de 3 a 5 semanas, debe tenerse precaución cuando se administre dutasterida a pacientes con enfermedades hepáticas.

Terapia de combinación con tamsulosina e insuficiencia cardiaca

En dos estudios clínicos de 4 años de duración, la incidencia de insuficiencia cardiaca (un término compuesto de eventos reportados, principalmente insuficiencia cardiaca e insuficiencia cardiaca congestiva) fue mayor entre los sujetos que tomaron la combinación de Avodart y un bloqueador alfa, principalmente tamsulosina, que lo que fue entre los sujetos que no tomaron la combinación. En estos dos estudios, la incidencia de insuficiencia cardiaca fue baja ($\approx 1\%$) y variable entre los estudios. No se observó desequilibrio alguno en la incidencia de eventos adversos cardiovasculares generales en alguno de los estudios. No se ha establecido relación causal alguna entre Avodart (solo o en combinación con algún bloqueador alfa) y el desarrollo de insuficiencia cardiaca.

Efectos sobre el antígeno prostático específico (PSA, del inglés prostate specific antigen) y la detección del cáncer de próstata

Los pacientes deben someterse a un examen digital rectal, así como otras evaluaciones de cáncer de próstata, antes de iniciar la terapia con dutasterida y periódicamente en lo sucesivo.

La concentración del antígeno prostático específico (PSA) en el suero es un componente importante en el proceso de selección para detectar cáncer de próstata

Avodart causa una disminución en los niveles medios de PSA sérico, de aproximadamente 50% después de 6 meses de tratamiento

Los pacientes que reciben tratamiento con Avodart deberán tener un nuevo nivel basal de PSA establecido después de 6 meses de tratamiento con

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



Avodart. A partir de entonces, se recomienda vigilar periódicamente los niveles de PSA. Cualquier incremento confirmado a partir del nivel más bajo de PSA mientras se esté bajo tratamiento con Avodart podría evidenciar la presencia de cáncer de próstata (especialmente cáncer de alto grado) o una falta de cumplimiento de la terapia con Avodart., y debe evaluarse cuidadosamente, aún si esos valores siguen estando en el intervalo normal en hombres que no toman algún inhibidor de la 5a reductasa. En la interpretación de un valor de PSA de un paciente que esté tomando Avodart, deben buscarse los valores previos de PSA para comparación.

El tratamiento con Avodart no interfiere con el uso del PSA como una herramienta para ayudar en el diagnóstico de cáncer de próstata, después de haber establecido un nuevo nivel basal.

Los niveles totales de PSA sérico retornan a la línea basal dentro de un plazo de 6 meses posterior a la suspensión del tratamiento.

La relación entre el PSA total y libre permanece constante bajo la influencia de Avodart. Si los médicos eligen utilizar el porcentaje de PSA libre como auxiliar en la detección de cáncer de próstata, en varones sometidos a terapia con dutasterida, no es necesario realizar un ajuste en su valor.

Cáncer de próstata y tumores de alto grado

En un estudio de 4 años en más de 8,000 hombres de 50 a 75, con biopsia previa negativa para cáncer de próstata y un valor basal de PSA de entre 2.5 ng/mL y 10.0 ng/mL (el estudio reduce), 1,517 hombres fueron diagnosticados con cáncer de próstata. Se observó una incidencia más alta de cánceres de próstata Gleason 8-10 en el grupo de Avodart (n=29, 0.9%) en comparación con el grupo placebo (n=19, 0.6%). No se observó mayor incidencia de cánceres de próstata Gleason 5-6 o 7-10. No se ha establecido una relación causal entre Avodart y el cáncer de próstata de alto grado. Se desconoce la significancia clínica del desbalance numérico. Los hombres que toman Avodart deben evaluarse de manera regular en relación con el riesgo de cáncer de próstata, incluyendo prueba de PSA.

Cáncer de mama en hombres

Se ha reportado cáncer de mama en hombres tomando dutasterida en estudios clínicos y durante el período de post-mercadeo. Los médicos prescriptores deben instruir a sus pacientes para que reporten tempranamente cualquier

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

cambio en su tejido mamario tales como tumoraciones o descarga a través del pezón. No está claro si hay una relación causal entre la ocurrencia de cáncer de mama en hombres y el uso a largo plazo de dutasterida.

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, Precauciones o Advertencias.**
- **Información para prescribir versión número: GDS18/IPI16 Fecha de emisión: 13 de Marzo de 2013.**
- **Inserto Versión número: GDS18/IPI16 Fecha de emisión: 13 de Marzo de 2013.**

Nuevas Contraindicaciones:

Avodart se contraindica en aquellos pacientes con hipersensibilidad conocida a la dutasterida, a otros inhibidores de la 5 alfa reductasa, o a cualquier componente de la preparación.

El uso de Avodart se contraindica en mujeres y niños.

Advertencias y Precauciones

La dutasterida se absorbe a través de la piel, por lo que las mujeres y los niños deben evitar entrar en contacto con cápsulas que presenten derrames. Si se hace contacto con cápsulas que presenten derrames, el área expuesta debe lavarse inmediatamente con agua y con jabón.

No se ha estudiado el efecto de la insuficiencia hepática sobre la farmacocinética de la dutasterida. Como la dutasterida se metaboliza ampliamente y posee una vida media de 3 a 5 semanas, debe tenerse precaución cuando se administre dutasterida a pacientes con enfermedades hepáticas.

Terapia de combinación con tamsulosina e insuficiencia cardiaca

En dos estudios clínicos de 4 años de duración, la incidencia de insuficiencia cardiaca (un término compuesto de eventos reportados, principalmente insuficiencia cardiaca e insuficiencia cardiaca congestiva) fue mayor entre los sujetos que tomaron la combinación de Avodart y un bloqueador alfa, principalmente tamsulosina, que lo que fue entre los

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

sujetos que no tomaron la combinación. En estos dos estudios, la incidencia de insuficiencia cardiaca fue baja ($\approx 1\%$) y variable entre los estudios. No se observó desequilibrio alguno en la incidencia de eventos adversos cardiovasculares generales en alguno de los estudios. No se ha establecido relación causal alguna entre Avodart (solo o en combinación con algún bloqueador alfa) y el desarrollo de insuficiencia cardiaca.

Efectos sobre el antígeno prostático específico (PSA, del inglés prostate specific antigen) y la detección del cáncer de próstata

Los pacientes deben someterse a un examen digital rectal, así como otras evaluaciones de cáncer de próstata, antes de iniciar la terapia con dutasterida y periódicamente en lo sucesivo.

La concentración del antígeno prostático específico (PSA) en el suero es un componente importante en el proceso de selección para detectar cáncer de próstata

Avodart causa una disminución en los niveles medios de PSA sérico, de aproximadamente 50% después de 6 meses de tratamiento

Los pacientes que reciben tratamiento con Avodart deberán tener un nuevo nivel basal de PSA establecido después de 6 meses de tratamiento con Avodart. A partir de entonces, se recomienda vigilar periódicamente los niveles de PSA. Cualquier incremento confirmado a partir del nivel más bajo de PSA mientras se esté bajo tratamiento con Avodart podría evidenciar la presencia de cáncer de próstata (especialmente cáncer de alto grado) o una falta de cumplimiento de la terapia con Avodart., y debe evaluarse cuidadosamente, aún si esos valores siguen estando en el intervalo normal en hombres que no toman algún inhibidor de la 5 α reductasa. En la interpretación de un valor de PSA de un paciente que esté tomando Avodart, deben buscarse los valores previos de PSA para comparación.

El tratamiento con Avodart no interfiere con el uso del PSA como una herramienta para ayudar en el diagnóstico de cáncer de próstata, después de haber establecido un nuevo nivel basal.

Los niveles totales de PSA sérico retornan a la línea basal dentro de un plazo de 6 meses posterior a la suspensión del tratamiento.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

La relación entre el PSA total y libre permanece constante bajo la influencia de Avodart. Si los médicos eligen utilizar el porcentaje de PSA libre como auxiliar en la detección de cáncer de próstata, en varones sometidos a terapia con dutasterida, no es necesario realizar un ajuste en su valor.

Cáncer de próstata y tumores de alto grado

En un estudio de 4 años en más de 8,000 hombres de 50 a 75, con biopsia previa negativa para cáncer de próstata y un valor basal de PSA de entre 2.5 ng/mL y 10.0 ng/mL (el estudio reduce), 1,517 hombres fueron diagnosticados con cáncer de próstata. Se observó una incidencia más alta de cánceres de próstata Gleason 8-10 en el grupo de Avodart (n=29, 0.9%) en comparación con el grupo placebo (n=19, 0.6%). No se observó mayor incidencia de cánceres de próstata Gleason 5-6 o 7-10. No se ha establecido una relación causal entre Avodart y el cáncer de próstata de alto grado. Se desconoce la significancia clínica del desbalance numérico. Los hombres que toman Avodart deben evaluarse de manera regular en relación con el riesgo de cáncer de próstata, incluyendo prueba de PSA.

Cáncer de mama en hombres

Se ha reportado cáncer de mama en hombres tomando dutasterida en estudios clínicos y durante el período de post-mercadeo. Los médicos prescriptores deben instruir a sus pacientes para que reporten tempranamente cualquier cambio en su tejido mamario tales como tumoraciones o descarga a través del pezón. No está claro si hay una relación causal entre la ocurrencia de cáncer de mama en hombres y el uso a largo plazo de dutasterida.

3.4.28. MIRAPEX® COMPRIMIDOS 0.25 mg

Expediente : 19954126
Radicado : 2012096626
Fecha : 2012/08/17
Interesado : Boehringer Ingelheim

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Composición: Cada tableta contiene 0.25 mg de Pramipexol Diclorhidrato Monohidrato.

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Antiparkinsoniano; útil en el manejo del síndrome de piernas inquietas.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a sus componentes. No usar en personas que requieran ánimo vigilante como conductores y operarios de maquinarias potencialmente peligrosas. Embarazo y lactancia. En insuficiencia renal se sugiere reducir la dosis. Puede presentarse hipotensión postural, alucinaciones, particularmente si se administra con levodopa y en la enfermedad avanzada.

Debe hacer chequeos oftalmológicos periódicamente.

El grupo de Registros Sanitarios solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos conceptuar sobre las contraindicaciones y advertencias para el producto de la referencia, para que sean unificadas para todos los productos que tengan el mismo principio activo, en diferentes concentraciones (0,25mg; 0,375mg; 0,75mg; 1,0mg; 1,5mg; 3,0mg y 4,5mg). Esta solicitud, a petición de la modificación de las contraindicaciones por parte del interesado quien aclara que la información ya ha sido aprobada para el principio activo pero en concentración de 1 mg y quiere hacerla extensiva para todas las concentraciones. Sin embargo, se han revisado otras actas, encontrando que para otros productos, hay unas contraindicaciones y advertencias más amplias, por ejemplo en Acta No. 08 de 2012, numeral 3.1.6.1., por lo tanto, se solicita la unificación de las mismas.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda unificar las Contraindicaciones, Precacuciones y Advertencias para todos los productos con principio activo Pramipexol en las diferentes concentraciones, de acuerdo con lo conceptuado en el Acta No. 08 de 2012, numeral 3.1.6.1., así:

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al pramipexol o a cualquiera de los componentes del medicamento.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Precauciones y Advertencias:

Cuidados especiales con Pramipexol: Informe a su médico si usted presenta (o ha tenido) alguna condición médica o síntoma, especialmente una de las que enumeramos a continuación:

- **Enfermedad renal**
- **Alucinaciones** (es decir, ver, oír o sentir cosas que no están realmente presentes). La mayoría de las alucinaciones son visuales.
- **Disquinesia** (por ejemplo, movimientos anormales y fuera de control de los miembros). Si usted tiene enfermedad de Parkinson avanzada y también está tomando levodopa, podrá desarrollar disquinesia durante la titulación hacia arriba de Pramipexol.
- **Somnolencia y episodios** en los que el paciente se duerme súbitamente
- **Cambios comportamentales** (por ejemplo, adicción compulsiva a los juegos de azar, compras compulsivas), aumento de la libido (por ejemplo, mayor deseo sexual), necesidad excesiva de comer.
- **Sicosis**, (por ejemplo comparable con los síntomas de esquizofrenia)
- **Deterioro visual.** Usted debe hacer exámenes periódicos de los ojos durante el tratamiento con Pramipexol.
- **Enfermedad severa del corazón o de los vasos sanguíneos.** Usted va a necesitar chequeos periódicos de la presión sanguínea, especialmente al iniciar el tratamiento, para así evitar la hipotensión postural (caída de la presión sanguínea al pararse).
- **Aumentación.** Usted podrá observar que los síntomas se presentan más temprano de lo normal, son más intensos e involucran otros miembros.

Niños y adolescentes

Pramipexol no está recomendado para el uso en niños o adolescentes menores de 18 años.

3.4.29. MERCILON® TABLETA

Expediente : 55959
Radicado : 2013079678
Fecha : 2013/07/19
Interesado : MSD Colombia S.A.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Composición: Cada tableta contiene Desogestrel 0.150 mg + Etinilestradiol 0.020 mg

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Anovulatorio.

Contraindicaciones: Antecedentes de tromboflebitis de las venas profundas y trastornos tromboembólicos, arteriopatías de las coronarias o enfermedad cerebrovascular, carcinoma mamario conocido o sospechado, neoplasia estrógeno dependiente conocida o sospechada, hemorragia vaginal anormal sin diagnosticar. Embarazo conocido o sospechado, perturbaciones de la función hepática, antecedentes de ictericia idiopática del embarazo, síndrome de Dubin-Johnson, trastornos del metabolismo de las grasas, antecedentes de herpes del embarazo, diabetes, otosclerosis con empeoramiento durante el embarazo.

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 en Contraindicaciones, Precauciones o Advertencias.
- Información para prescribir versión 112012.

Nuevas Contraindicaciones, Precauciones o Advertencias:

- Presencia o antecedentes de trombosis venosa (trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar).
- Presencia o antecedentes de trombosis arterial (infarto del miocardio, accidente cerebrovascular) o condiciones prodrómicas (por ej., ataque isquémico transitorio, angina de pecho).
- Predisposición conocida por trombosis venosa o arterial.
- Historia de migraña con síntomas neurológicos focales.
- Diabetes mellitus con compromiso vascular.
- Síndrome de Dubin Johnson.
- La presencia de uno o múltiples factores de riesgo severos para trombosis venosa o arterial también puede constituir una contraindicación.
- Pancreatitis o historia de la misma, si se asocia con hipertrigliceridemia severa.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

- Presencia o historia de enfermedad hepática severa mientras que los valores de las pruebas de función hepática no hayan vuelto a la normalidad.
- Presencia o historia de tumores hepáticos (benignos o malignos).
- Condiciones malignas sospechadas o conocidas influenciadas por esteroides sexuales
- Sangrado vaginal sin diagnóstico.
- Embarazo conocido o sospecha de embarazo.
- Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de Mercilon.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- **Modificación en Contraindicaciones, Precauciones o Advertencias.**
- **Información para prescribir versión 112012.**

Nuevas Contraindicaciones, Precauciones o Advertencias:

- **Presencia o antecedentes de trombosis venosa (trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar).**
- **Presencia o antecedentes de trombosis arterial (infarto del miocardio, accidente cerebrovascular) o condiciones prodrómicas (por ej., ataque isquémico transitorio, angina de pecho).**
- **Predisposición conocida por trombosis venosa o arterial.**
- **Historia de migraña con síntomas neurológicos focales.**
- **Diabetes mellitus con compromiso vascular.**
- **Síndrome de Dubin Johnson.**
- **La presencia de uno o múltiples factores de riesgo severos para trombosis venosa o arterial también puede constituir una contraindicación.**
- **Pancreatitis o historia de la misma, si se asocia con hipertrigliceridemia severa.**
- **Presencia o historia de enfermedad hepática severa mientras que los valores de las pruebas de función hepática no hayan vuelto a la normalidad.**
- **Presencia o historia de tumores hepáticos (benignos o malignos).**
- **Condiciones malignas sospechadas o conocidas influenciadas por esteroides sexuales**

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

- **Sangrado vaginal sin diagnóstico.**
- **Embarazo conocido o sospecha de embarazo.**
- **Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de Mercilon.**

3.4.30. DUODART® CAPSULAS

Expediente : 20020466
Radicado : 2013075118
Fecha : 2013/09/17
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.

Composición: Cada cápsula contiene Dutasterida 0,5 mg y Clorhidrato de Tamsulosina 0,4 mg.

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Indicaciones: Duodart trata y previene la progresión de la hiperplasia prostática benigna, mediante el alivio de los síntomas, la reducción del tamaño de la próstata, el mejoramiento de la velocidad de flujo urinario y la reducción del riesgo de retención urinaria aguda, así como la necesidad de cirugía relacionada con la BPH.

Contraindicaciones: Duodart está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a la dutasterida, a otros inhibidores de la 5 alfa reductasa, al clorhidrato de tamsulosina o a cualquier componente de la preparación.

El uso de Duodart está contraindicado en mujeres y niños.

Advertencias y Precauciones: la dutasterida se absorbe a través de la piel, por lo cual las mujeres y los niños deben evitar entrar en contacto con cápsulas que presenten derrames. Si se hace contacto con cápsulas que presenten derrames, se debe lavar inmediatamente el área expuesta con agua y con jabón.

No se ha estudiado el efecto que produce la presencia de insuficiencia hepática en el perfil farmacocinético de la dutasterida. Como la dutasterida exhibe un amplio metabolismo y tiene una vida media de 3 a 5 semanas, se debe tener precaución al administrar Duodart a pacientes con enfermedades hepáticas.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Terapia de combinación con tamsulosina e insuficiencia cardiaca

En dos estudios de 4 años de duración, la incidencia de insuficiencia cardiaca (un término compuesto de eventos reportados, principalmente insuficiencia cardiaca e insuficiencia cardiaca congestiva) fue más alta entre sujetos que tomaron la combinación de dutasterida y un bloqueador alfa, principalmente tamsulosina, que en aquellos sujetos que no tomaron la combinación. En estos dos estudios, la incidencia de insuficiencia cardiaca fue baja ($\approx 1\%$) y variable entre los estudios. En general, en ninguno de los estudios se observó algún desequilibrio en la incidencia de eventos adversos cardiovasculares. No se ha establecido relación causal alguna entre la administración de dutasterida (sola o en combinación con algún bloqueador alfa) y el desarrollo de insuficiencia cardiaca.

Efectos en el antígeno prostático específico (PSA, del inglés prostate specific antigen) y la detección del cáncer de próstata.

Los pacientes con BPH deben someterse a un examen digital rectal, así como a otras evaluaciones de cáncer de próstata, antes de iniciar la terapia con Duodart y periódicamente a partir de entonces.

La concentración de PSA es un componente importante del proceso de tamizaje para detectar cáncer de próstata.

Duodart ocasiona una disminución en las concentraciones medias séricas de PSA, de aproximadamente 50% después de 6 meses de tratamiento.

Los pacientes que reciben tratamiento con Duodart deberán tener un nuevo nivel basal de PSA establecido después de 6 meses de tratamiento con Duodart. A partir de entonces, se recomienda vigilar periódicamente los niveles de PSA. Cualquier incremento confirmado a partir del nivel más bajo de PSA mientras se esté bajo tratamiento con Duodart podría evidenciar la presencia de cáncer de próstata (especialmente cáncer de alto grado) o una falta de cumplimiento de la terapia con Duodart, y debe evaluarse cuidadosamente, aún si esos valores siguen estando en el intervalo normal en hombres que no toman algún inhibidor de la 5A reductasa. En la interpretación de un valor de PSA de un paciente que esté tomando Duodart, deben buscarse los valores previos de PSA para comparación.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

El tratamiento con Duodart no interfiere con el uso del PSA como una herramienta para ayudar en el diagnóstico de cáncer de próstata, después de haber establecido un nuevo nivel basal.

Las concentraciones séricas totales de PSA regresan a los valores basales dentro de los 6 meses posteriores a la suspensión del tratamiento.

El cociente de PSA libre/total permanece constante aún bajo la influencia de Duodart. Si los médicos eligen utilizar el porcentaje de PSA libre como auxiliar en la detección de cáncer de próstata en varones sometidos a terapia con Duodart, no es necesario ajustar su valor.

Cáncer de próstata y tumores de alto grado.

En un estudio de 4 años en más de 8,000 hombres de 50 a 75 años de edad, con biopsia previa negativa para cáncer de próstata y un valor basal de PSA de entre 2.5 ng/ml y 10.0 ng/ml (el estudio reduce), 1,517 hombres fueron diagnosticados con cáncer de próstata. Se observó una incidencia más alta de cánceres de próstata gleason 8-10 en el grupo de Avodart (n=29, 0.9%) en comparación con el grupo placebo (n=19, 0.6%). No se observó mayor incidencia de cánceres de próstata gleason 5-6 o 7-10. No se ha establecido una relación causal entre dutasteride y el cáncer de próstata de alto grado. Se desconoce la significancia clínica del desbalance numérico. Los hombres que toman Duodart deben evaluarse de manera regular en relación con el riesgo de cáncer de próstata, incluyendo la realización de una prueba de PSA.

Hipotensión

Ortostática: al igual que con otros bloqueadores adrenérgicos alfa-1, se puede presentar hipotensión ortostática en pacientes tratados con tamsulosina, la cual en raras ocasiones puede producir síncope.

Sintomática: se aconseja precaución cuando agentes bloqueadores alfa adrenérgicos, incluyendo la tamsulosina, se co-administran con inhibidores de la pde5. Tanto los bloqueadores alfa adrenérgicos y los inhibidores de la PDE5 son vasodilatadores que pueden disminuir la presión arterial. El uso concomitante de estas dos clases de fármacos puede potencialmente causar hipotensión sintomática.

A los pacientes que comiencen un tratamiento con Duodart, se les debe advertir que se sienten o se acuesten ante los primeros signos de hipotensión ortostática (mareos y vértigo), hasta que los síntomas se hayan resuelto.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Síndrome intraoperatorio de iris flácido.

Se han observado casos de síndrome intraoperatorio de iris flácido (IFIS, del inglés intraoperative floppy iris syndrome; una variante del síndrome de pupila pequeña) durante la cirugía de cataratas en algunos pacientes tratados con bloqueadores adrenérgicos alfa-1, incluyendo tamsulosina. El IFIS podría incrementar la incidencia de complicaciones durante los procedimientos operatorios.

Durante la evaluación preoperatoria, los cirujanos de cataratas y los equipos de oftalmología deberán considerar si los pacientes programados para cirugía de cataratas están siendo o han sido tratados con Duodart, a fin de garantizar que se tomen las medidas adecuadas para tratar el IFIS, en caso de que se presente durante la cirugía.

Se considera anecdóticamente útil la suspensión del tratamiento con tamsulosina 1 a 2 semanas antes de la cirugía de cataratas, pero aún no se establece el beneficio ni la duración de la suspensión de la terapia, antes de la cirugía de cataratas.

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.

- Modificación de Contraindicaciones, Precauciones o Advertencias.
- Información para prescribir versión número: GDS11/IP109 Fecha de emisión: 13 de Marzo de 2013.
- Inserto Versión número: GDS11/IP109 Fecha de emisión: 13 de Marzo de 2013.

Nuevas Contraindicaciones:

Duodart está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a la dutasterida, a otros inhibidores de la 5 alfa reductasa, al clorhidrato de tamsulosina o a cualquier componente de la preparación.

El uso de Duodart está contraindicado en mujeres y niños

Advertencias y Precauciones:

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

La dutasterida se absorbe a través de la piel, por lo cual las mujeres y los niños deben evitar entrar en contacto con cápsulas que presenten derrames. Si se hace contacto con cápsulas que presenten derrames, se debe lavar inmediatamente el área expuesta con agua y con jabón.

La administración concomitante de clorhidrato de tamsulosina con inhibidores potentes de CYP3A4 (p.ej. ketoconazol), o en menor grado, con inhibidores potentes de CYP2D6 (p.ej. paroxetina) pueden aumentar la exposición al clorhidrato de tamsulosina. El clorhidrato de tamsulosina, por lo tanto, no se recomienda para pacientes tomando un potente inhibidor de CYP3A4 y debe usarse con precaución en pacientes tomando un potente inhibidor (p.ej. paroxetina) de CYP2D6.

El clorhidrato de tamsulosina debe usarse con precaución en pacientes tomando un inhibidor moderado de CYP3A4 (p.ej. eritromicina) en combinación tanto con inhibidores potentes (p.ej. paroxetina) como con inhibidores moderados (p.ej. terbinafina) de CYP2D6, o en pacientes conocidos como metabolizadores pobres de CYP2D6.

No se ha estudiado el efecto que produce la presencia de insuficiencia hepática en el perfil farmacocinético de la dutasterida. Como la dutasterida exhibe un amplio metabolismo y tiene una vida media de 3 a 5 semanas, se debe tener precaución al administrar Duodart a pacientes con enfermedades hepáticas.

Terapia de combinación con tamsulosina e insuficiencia cardíaca

En dos estudios de 4 años de duración, la incidencia de insuficiencia cardíaca (un término compuesto de eventos reportados, principalmente insuficiencia cardíaca e insuficiencia cardíaca congestiva) fue más alta entre sujetos que tomaron la combinación de dutasterida y un bloqueador alfa, principalmente tamsulosina, que en aquellos sujetos que no tomaron la combinación. En estos dos estudios, la incidencia de insuficiencia cardíaca fue baja ($\approx 1\%$) y variable entre los estudios. En general, en ninguno de los estudios se observó algún desequilibrio en la incidencia de eventos adversos cardiovasculares. No se ha establecido relación causal alguna entre la administración de dutasterida (sola o en combinación con algún bloqueador alfa) y el desarrollo de insuficiencia cardíaca.

Efectos en el antígeno prostático específico (PSA, del inglés prostate specific antigen) y la detección del cáncer de próstata

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Los pacientes con BPH deben someterse a una exploración digital rectal, así como a otras evaluaciones de cáncer de próstata, antes de iniciar la terapia con Duodart y periódicamente a partir de entonces.

La concentración de PSA es un componente importante del proceso de selección para detectar cáncer de próstata.

Duodart ocasiona una disminución en las concentraciones medias séricas de PSA, de aproximadamente 50% después de 6 meses de tratamiento.

Los pacientes que reciben tratamiento con Duodart deberán tener un nuevo nivel basal de PSA establecido después de 6 meses de tratamiento con Duodart. A partir de entonces, se recomienda vigilar periódicamente los niveles de PSA. Cualquier incremento confirmado a partir del nivel más bajo de PSA mientras se esté bajo tratamiento con Duodart podría evidenciar la presencia de cáncer de próstata (especialmente cáncer de alto grado) o una falta de cumplimiento de la terapia con Duodart, y debe evaluarse cuidadosamente, aún si esos valores siguen estando en el intervalo normal en hombres que no toman algún inhibidor de la 5 α reductasa. En la interpretación de un valor de PSA de un paciente que esté tomando Duodart, deben buscarse los valores previos de PSA para comparación.

El tratamiento con Duodart no interfiere con el uso del PSA como una herramienta para ayudar en el diagnóstico de cáncer de próstata, después de haber establecido un nuevo nivel basal.

Las concentraciones séricas totales de PSA regresan a los valores basales dentro de los 6 meses posteriores a la suspensión del tratamiento.

El cociente de PSA libre a total permanece constante aún bajo la influencia de Duodart. Si los médicos eligen utilizar el porcentaje de PSA libre como auxiliar en la detección de cáncer de próstata en varones sometidos a terapia con Duodart, no es necesario ajustar su valor.

Cáncer de próstata y tumores de alto grado

En un estudio de 4 años en más de 8,000 hombres de 50 a 75 años de edad, con biopsia previa negativa para cáncer de próstata y un valor basal de PSA de entre 2.5 ng/mL y 10.0 ng/mL (el estudio Reduce), 1,517 hombres fueron diagnosticados con cáncer de próstata. Se observó una incidencia más alta de cánceres de próstata Gleason 8-10 en el grupo de Avodart (n=29, 0.9%) en

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

comparación con el grupo placebo (n=19, 0.6%). No se observó mayor incidencia de cánceres de próstata Gleason 5-6 o 7-10. No se ha establecido una relación causal entre dutasterida y el cáncer de próstata de alto grado. Se desconoce la significancia clínica del desbalance numérico. Los hombres que toman Duodart deben evaluarse de manera regular en relación con el riesgo de cáncer de próstata, incluyendo prueba de PSA.

Hipotensión

Al igual que con otros bloqueadores adrenérgicos alfa-1, se puede presentar hipotensión ortostática en pacientes tratados con tamsulosina, la cual en raras ocasiones puede producir síncope.

Se aconseja precaución cuando agentes bloqueadores alfa adrenérgicos, incluyendo la tamsulosina, se co-administran con inhibidores de la PDE5. Tanto los bloqueadores alfa adrenérgicos y los inhibidores de la PDE5 son vasodilatadores que pueden disminuir la presión arterial. El uso concomitante de estas dos clases de fármacos puede potencialmente causar hipotensión sintomática.

A los pacientes que comiencen un tratamiento con Duodart, se les debe advertir que se sienten o se recuesten a los primeros signos de hipotensión ortostática (mareos y vértigo), hasta que los síntomas se hayan resuelto.

Síndrome intraoperatorio de iris flácido

Se han observado casos de síndrome intraoperatorio de iris flácido (IFIS, del inglés Intraoperative Floppy Iris Syndrome; una variante del síndrome de pupila pequeña) durante la cirugía de cataratas en algunos pacientes tratados con bloqueadores adrenérgicos alfa-1, incluyendo tamsulosina. El IFIS podría incrementar la incidencia de complicaciones durante los procedimientos operatorios.

Durante la evaluación preoperatoria, los cirujanos de cataratas y los equipos de oftalmología deberán considerar si los pacientes programados para cirugía de cataratas están siendo o han sido tratados con Duodart, a fin de garantizar que se tomen las medidas adecuadas para tratar el IFIS, en caso de que se presente durante la cirugía.

Se considera anecdóticamente útil la suspensión del tratamiento con tamsulosina 1 a 2 semanas antes de la cirugía de cataratas, pero aún no se

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

establece el beneficio ni la duración de la suspensión de la terapia, antes de la cirugía de cataratas.

Cáncer de mama en hombres:

Se ha reportado cáncer de mama en hombres tomando dutasterida en estudios clínicos y durante el período de post-mercadeo. Los médicos prescriptores deben instruir a sus pacientes para que reporten tempranamente cualquier cambio en su tejido mamario tales como tumoraciones o descarga a través del pezón. No está claro si hay una relación causal entre la ocurrencia de cáncer de mama en hombres y el uso a largo plazo de dutasterida.

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, Precauciones o Advertencias.**
- **Información para prescribir versión número: GDS11/IPI09 Fecha de emisión: 13 de Marzo de 2013.**
- **Inserto Versión número: GDS11/IPI09 Fecha de emisión: 13 de Marzo de 2013.**

Nuevas Contraindicaciones:

Duodart está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a la dutasterida, a otros inhibidores de la 5 alfa reductasa, al clorhidrato de tamsulosina o a cualquier componente de la preparación.

El uso de Duodart está contraindicado en mujeres y niños

Advertencias y Precauciones:

La dutasterida se absorbe a través de la piel, por lo cual las mujeres y los niños deben evitar entrar en contacto con cápsulas que presenten derrames. Si se hace contacto con cápsulas que presenten derrames, se debe lavar inmediatamente el área expuesta con agua y con jabón.

La administración concomitante de clorhidrato de tamsulosina con inhibidores potentes de CYP3A4 (p.ej. ketoconazol), o en menor grado, con inhibidores potentes de CYP2D6 (p.ej. paroxetina) pueden aumentar la exposición al clorhidrato de tamsulosina. El clorhidrato de tamsulosina,

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

por lo tanto, no se recomienda para pacientes tomando un potente inhibidor de CYP3A4 y debe usarse con precaución en pacientes tomando un potente inhibidor (p.ej. paroxetina) de CYP2D6.

El clorhidrato de tamsulosina debe usarse con precaución en pacientes tomando un inhibidor moderado de CYP3A4 (p.ej. eritromicina) en combinación tanto con inhibidores potentes (p.ej. paroxetina) como con inhibidores moderados (p.ej. terbinafina) de CYP2D6, o en pacientes conocidos como metabolizadores pobres de CYP2D6.

No se ha estudiado el efecto que produce la presencia de insuficiencia hepática en el perfil farmacocinético de la dutasterida. Como la dutasterida exhibe un amplio metabolismo y tiene una vida media de 3 a 5 semanas, se debe tener precaución al administrar Duodart a pacientes con enfermedades hepáticas.

Terapia de combinación con tamsulosina e insuficiencia cardíaca

En dos estudios de 4 años de duración, la incidencia de insuficiencia cardíaca (un término compuesto de eventos reportados, principalmente insuficiencia cardíaca e insuficiencia cardíaca congestiva) fue más alta entre sujetos que tomaron la combinación de dutasterida y un bloqueador alfa, principalmente tamsulosina, que en aquellos sujetos que no tomaron la combinación. En estos dos estudios, la incidencia de insuficiencia cardíaca fue baja ($\approx 1\%$) y variable entre los estudios. En general, en ninguno de los estudios se observó algún desequilibrio en la incidencia de eventos adversos cardiovasculares. No se ha establecido relación causal alguna entre la administración de dutasterida (sola o en combinación con algún bloqueador alfa) y el desarrollo de insuficiencia cardíaca.

Efectos en el antígeno prostático específico (PSA, del inglés prostate specific antigen) y la detección del cáncer de próstata

Los pacientes con BPH deben someterse a una exploración digital rectal, así como a otras evaluaciones de cáncer de próstata, antes de iniciar la terapia con Duodart y periódicamente a partir de entonces.

La concentración de PSA es un componente importante del proceso de selección para detectar cáncer de próstata.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Duodart ocasiona una disminución en las concentraciones medias séricas de PSA, de aproximadamente 50% después de 6 meses de tratamiento.

Los pacientes que reciben tratamiento con Duodart deberán tener un nuevo nivel basal de PSA establecido después de 6 meses de tratamiento con Duodart. A partir de entonces, se recomienda vigilar periódicamente los niveles de PSA. Cualquier incremento confirmado a partir del nivel más bajo de PSA mientras se esté bajo tratamiento con Duodart podría evidenciar la presencia de cáncer de próstata (especialmente cáncer de alto grado) o una falta de cumplimiento de la terapia con Duodart, y debe evaluarse cuidadosamente, aún si esos valores siguen estando en el intervalo normal en hombres que no toman algún inhibidor de la 5a reductasa. En la interpretación de un valor de PSA de un paciente que esté tomando Duodart, deben buscarse los valores previos de PSA para comparación.

El tratamiento con Duodart no interfiere con el uso del PSA como una herramienta para ayudar en el diagnóstico de cáncer de próstata, después de haber establecido un nuevo nivel basal.

Las concentraciones séricas totales de PSA regresan a los valores basales dentro de los 6 meses posteriores a la suspensión del tratamiento.

El cociente de PSA libre a total permanece constante aún bajo la influencia de Duodart. Si los médicos eligen utilizar el porcentaje de PSA libre como auxiliar en la detección de cáncer de próstata en varones sometidos a terapia con Duodart, no es necesario ajustar su valor.

Cáncer de próstata y tumores de alto grado

En un estudio de 4 años en más de 8,000 hombres de 50 a 75 años de edad, con biopsia previa negativa para cáncer de próstata y un valor basal de PSA de entre 2.5 ng/mL y 10.0 ng/mL (el estudio Reduce), 1,517 hombres fueron diagnosticados con cáncer de próstata. Se observó una incidencia más alta de cánceres de próstata Gleason 8-10 en el grupo de Avodart (n=29, 0.9%) en comparación con el grupo placebo (n=19, 0.6%). No se observó mayor incidencia de cánceres de próstata Gleason 5-6 o 7-10. No se ha establecido una relación causal entre dutasterida y el cáncer de próstata de alto grado. Se desconoce la significancia clínica del

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

desbalance numérico. Los hombres que toman Duodart deben evaluarse de manera regular en relación con el riesgo de cáncer de próstata, incluyendo prueba de PSA.

Hipotensión

Al igual que con otros bloqueadores adrenérgicos alfa-1, se puede presentar hipotensión ortostática en pacientes tratados con tamsulosina, la cual en raras ocasiones puede producir síncope.

Se aconseja precaución cuando agentes bloqueadores alfa adrenérgicos, incluyendo la tamsulosina, se co-administran con inhibidores de la PDE5. Tanto los bloqueadores alfa adrenérgicos y los inhibidores de la PDE5 son vasodilatadores que pueden disminuir la presión arterial. El uso concomitante de estas dos clases de fármacos puede potencialmente causar hipotensión sintomática.

A los pacientes que comiencen un tratamiento con Duodart, se les debe advertir que se sienten o se recuesten a los primeros signos de hipotensión ortostática (mareos y vértigo), hasta que los síntomas se hayan resuelto.

Síndrome intraoperatorio de iris flácido

Se han observado casos de síndrome intraoperatorio de iris flácido (IFIS, del inglés Intraoperative Floppy Iris Syndrome; una variante del síndrome de pupila pequeña) durante la cirugía de cataratas en algunos pacientes tratados con bloqueadores adrenérgicos alfa-1, incluyendo tamsulosina. El IFIS podría incrementar la incidencia de complicaciones durante los procedimientos operatorios.

Durante la evaluación preoperatoria, los cirujanos de cataratas y los equipos de oftalmología deberán considerar si los pacientes programados para cirugía de cataratas están siendo o han sido tratados con Duodart, a fin de garantizar que se tomen las medidas adecuadas para tratar el IFIS, en caso de que se presente durante la cirugía.

Se considera anecdóticamente útil la suspensión del tratamiento con tamsulosina 1 a 2 semanas antes de la cirugía de cataratas, pero aún no se establece el beneficio ni la duración de la suspensión de la terapia, antes de la cirugía de cataratas.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Cáncer de mama en hombres:

Se ha reportado cáncer de mama en hombres tomando dutasterida en estudios clínicos y durante el período de post-mercadeo. Los médicos prescriptores deben instruir a sus pacientes para que reporten tempranamente cualquier cambio en su tejido mamario tales como tumoraciones o descarga a través del pezón. No está claro si hay una relación causal entre la ocurrencia de cáncer de mama en hombres y el uso a largo plazo de dutasterida.

3.4.31. VISIONEER® 500 mg.

Expediente : 20029769
Radicado : 2013079964
Fecha : 2013/07/19
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición: Cada Tableta contiene 500 mg de Levetiracetam.

Forma farmacéutica: Tableta cubierta con película

Indicaciones: Monoterapia en el tratamiento de las crisis parciales con o sin generalización secundaria en pacientes epilépticos desde los 16 años de edad recientemente diagnosticados. Indicado como terapia coadyuvante en: el tratamiento de las crisis parciales con o sin generalización secundaria en pacientes epilépticos adultos y niños desde los 4 años de edad. En el tratamiento de crisis mioclónicas en adultos y adolescentes desde los 12 años de edad con epilepsia mioclónica juvenil, el tratamiento de crisis tónico clónicas en adultos y niños desde los 4 años de edad con epilepsia generalizada idiopática.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al levetiracetam y a otros derivados de la pirrolidona o a algunos de los excipientes. Se recomienda ajustar las dosis en los pacientes con función renal comprometida. Niños menores de 4 años. 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

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

sobre la modificación de las contraindicaciones, solicitadas por el interesado mediante escrito radicado bajo el número de la referencia.

Nuevas Contraindicaciones: Hipersensibilidad al levetiracetam y a otros derivados de la pirrolidona o a algunos de los excipientes. Se recomienda ajustar las dosis en los pacientes con función renal comprometida. Niños menores de 4 años. Embarazo y lactancia. Puede causar ideas de autolesión o suicidio

- Información para prescribir basada en CDS versión 1.0 de 10 de mayo de 2011.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presentó respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 55 de 2012, numeral 3.6.1., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la modificación de Contraindicaciones para el producto de la referencia, así:

Nuevas Contraindicaciones: Hipersensibilidad al levetiracetam y a otros derivados de la pirrolidona o a algunos de los excipientes. Se recomienda ajustar las dosis en los pacientes con función renal comprometida. Niños menores de 4 años. Embarazo y lactancia. Puede causar ideas de autolesión o suicidio

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar la Información para prescribir basada en CDS versión 1.0 de 10 de mayo de 2011 y dar por terminado el llamado a revisión de oficio para el producto de la referencia.

3.4.32. CLAVULIN JUNIOR 12 H (POLVO PARA RECONSTITUIR A SUSPENSION ORAL)

Expediente : 224493
Radicado : 2013074734
Fecha : 2013/07/09
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Composición: Cada 18 g de polvo para reconstituir a 100 mL contienen Amoxicilina trihidrato equivalente a Amoxicilina 8 g y Clavulanato de potasio equivalente a Acido Clavulánico 0.00140 g.

Forma farmacéutica: polvo para reconstituir a suspensión oral

Indicaciones: Clavulin debe utilizarse de conformidad con las directrices locales oficiales sobre prescripción de antibióticos y datos locales sobre sensibilidad. Clavulin (228/5 mL y 457 mg/5 mL) en suspensión, para administración oral dos veces al día, se indica en el tratamiento a corto plazo de infecciones de origen bacteriano, posiblemente ocasionadas por cepas productoras de betalactamasas con resistencia a la amoxicilina, en los siguientes sitios. En otras situaciones, debe considerarse el uso de amoxicilina sola. § infecciones de las vías respiratorias superiores (con inclusión de oídos, nariz y garganta) p.ej., amigdalitis recurrente, sinusitis, otitis media.

- Infecciones de las vías respiratorias inferiores p.ej., exacerbaciones agudas de bronquitis crónica, neumonía lobular y bronconeumonía.
- Infecciones de las vías urinarias p.ej., cistitis, uretritis, pielonefritis
- Infecciones cutáneas y de las partes blandas, p.ej., celulitis, picaduras de animales.
- Infecciones dentales p.ej., abscesos dentales severos con celulitis difusa. La sensibilidad a clavulin mostrará variación con respecto a la geografía y el tiempo (para mayor información véase propiedades farmacológicas y farmacodinamia). Los datos locales sobre sensibilidad deben consultarse donde se encuentren disponibles, y, cuando sea necesario, se deben llevar a cabo muestreos microbiológicos y pruebas sobre sensibilidad. Las infecciones mixtas ocasionadas tanto por microorganismos sensibles a la amoxicilina, como por microorganismos productores de β -lactamasas que exhiben sensibilidad a la formulación Clavulin, pueden tratarse con clavulin 228 mg/5 mL y 457 mg/5 mL en suspensión. Para tratar estas infecciones no se requiere algún otro antibiótico resistente a las betalactamasas.

Contraindicaciones: Clavulin se contraindica en aquellos pacientes con un historial de hipersensibilidad a los agentes betalactámicos, p.ej., penicilinas y cefalosporinas. Clavulin se contraindica en los pacientes con un historial previo de disfunción hepática/ictericia asociada con la administración de Clavulin. Precauciones y advertencias: antes de iniciar la terapia con Clavulin, debe llevarse a cabo una investigación cuidadosa sobre reacciones previas de hipersensibilidad a penicilinas, cefalosporinas u otros alérgenos.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

En pacientes bajo terapia con penicilina, se han comunicado reacciones de hipersensibilidad graves y ocasionalmente mortales (anafilactoides). Es más probable que estos tipos de reacciones se presenten en individuos con algún historial de hipersensibilidad a la penicilina. Se debe evitar el uso de clavulin si se sospecha mononucleosis infecciosa, ya que este padecimiento se ha asociado con la ocurrencia de exantema morbiliforme después de la administración de amoxicilina.

Ocasionalmente, su uso por periodos prolongados puede dar lugar a una proliferación de microorganismos no sensibles. En raras ocasiones se ha reportado una prolongación anormal en el tiempo de protombina (incremento en INR) en pacientes que reciben Clavulin y anticoagulantes orales. Se debe instituir una vigilancia adecuada cuando se prescriban anticoagulantes de manera concurrente. Es posible que se requiera ajustar la dosis de los anticoagulantes orales para mantener el nivel deseado de anticoagulación. En algunos pacientes que reciben Clavulin, se han observado cambios en las pruebas de función hepática. La importancia clínica de estos cambios es incierta, pero Clavulin debe administrarse cuidadosamente en los pacientes que exhiben indicios de disfunción hepática. En raras ocasiones se ha comunicado ictericia colestásica, la cual puede ser severa, pero generalmente reversible. Los signos y síntomas pueden hacerse evidentes hasta que transcurren seis semanas a partir de la suspensión del tratamiento. En aquellos pacientes con insuficiencia renal, no se recomienda el uso de Clavulin 228 mg/5 ml y 457 mg/5 ml en suspensión. En muy raras ocasiones, y particularmente en la terapia parenteral, se ha observado cristaluria en pacientes con diuresis reducida.

Durante la administración de dosis altas de amoxicilina, se recomienda mantener una ingesta de líquidos y una diuresis adecuadas, con el fin de reducir la posibilidad de ocurrencia de cristaluria asociada con la administración de amoxicilina. Clavulin 228 mg/5 ml y 457 mg/5 ml en suspensión contienen 12.5 mg de aspartame por cada dosis de 5 ml, por lo que debe tenerse precaución en aquellos pacientes con fenilcetonuria.

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.

- Modificación de Contraindicaciones, Precauciones o Advertencias.
- Modificación de Interacciones.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

- Información para prescribir Versión número: GDS21/IP111 Fecha de emisión: 18 de Enero de 2013.
- Inserto Versión número: GDS21/IP111 Fecha de emisión: 18 de Enero de 2013.

Nuevas Contraindicaciones:

Clavulin se contraindica en aquellos pacientes con un historial de hipersensibilidad a los agentes betalactámicos, p.ej., penicilinas y cefalosporinas.

Clavulin se contraindica en los pacientes con un historial previo de disfunción hepática/ictericia asociada con la administración de Clavulin.

Nuevas Advertencias y Precauciones:

Antes de iniciar la terapia con Clavulin, debe llevarse a cabo una investigación cuidadosa sobre reacciones previas de hipersensibilidad a penicilinas, cefalosporinas u otros alérgenos.

En pacientes bajo terapia con penicilina, se han comunicado reacciones de hipersensibilidad graves y ocasionalmente mortales (anafilactoides). Es más probable que estos tipos de reacciones se presenten en individuos con algún historial de hipersensibilidad a la penicilina.

Se debe evitar el uso de Clavulin si se sospecha mononucleosis infecciosa, ya que este padecimiento se ha asociado con la ocurrencia de exantema morbiliforme después de la administración de amoxicilina.

Ocasionalmente, su uso por periodos prolongados puede dar lugar a una proliferación de microorganismos no sensibles.

Se ha reportado colitis pseudomembranosa con el uso de antibióticos, y puede variar en cuanto a gravedad desde leve hasta riesgoso para la vida. Por lo tanto, es importante tener presente su diagnóstico en pacientes que desarrollan diarrea durante o después de recibir antibióticos. Aunque es poco probable que ocurra con antibióticos aplicados tópicamente, si se presenta diarrea prolongada o significativa, o si el paciente experimenta calambres abdominales, se debe discontinuar inmediatamente el tratamiento y los pacientes deben ser estudiados.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

En raras ocasiones se ha reportado una prolongación anormal en el tiempo de protrombina (incremento en INR) en pacientes que reciben Clavulin y anticoagulantes orales. Se debe instituir una vigilancia adecuada cuando se prescriban anticoagulantes de manera concurrente. Es posible que se requiera ajustar la dosis de los anticoagulantes orales para mantener el nivel deseado de anticoagulación.

En algunos pacientes que reciben Clavulin, se han observado cambios en las pruebas de función hepática. La importancia clínica de estos cambios es incierta, pero Clavulin debe administrarse cuidadosamente en los pacientes que exhiben indicios de disfunción hepática.

En raras ocasiones se ha comunicado ictericia colestásica, la cual puede ser severa, pero generalmente reversible. Los signos y síntomas pueden hacerse evidentes hasta que transcurren seis semanas a partir de la suspensión del tratamiento.

En aquellos pacientes con insuficiencia renal, no se recomienda el uso de Clavulin 228 mg/5 ml y 457 mg/5 ml en suspensión.

En muy raras ocasiones, y particularmente en la terapia parenteral, se ha observado cristaluria en pacientes con diuresis reducida. Durante la administración de dosis altas de amoxicilina, se recomienda mantener una ingesta de líquidos y una diuresis adecuadas, con el fin de reducir la posibilidad de ocurrencia de cristaluria asociada con la administración de amoxicilina.

Clavulin 228 mg/5 ml y 457 mg/5 ml en suspensión contienen 12.5 mg de aspartame por cada dosis de 5 ml, por lo que debe tenerse precaución en aquellos pacientes con fenilcetonuria.

Nuevas Interacciones: No se recomienda el uso concomitante de probenecid. El probenecid disminuye la secreción tubular renal de amoxicilina. Su uso concomitante con Clavulin puede ocasionar una demora y un aumento en los niveles sanguíneos de amoxicilina, mas no de clavulanato.

El uso concomitante de alopurinol, durante el tratamiento con amoxicilina, puede aumentar la probabilidad de ocurrencia de reacciones alérgicas en la piel. No existen datos sobre el uso concomitante de Clavulin y alopurinol.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Al igual que otros antibióticos, Clavulin es capaz de afectar la microflora intestinal, produciendo una disminución en la reabsorción de estrógenos y reduciendo la eficacia de los anticonceptivos orales combinados.

En la literatura existen casos raros de incrementos en el índice internacional normalizado, en pacientes mantenidos bajo terapia con acenocumarol o warfarina, y que tienen un ciclo prescrito de amoxicilina. Si se requiere la coadministración, se debe vigilar cuidadosamente el tiempo de protrombina o el índice internacional normalizado al adicionar o retirar la administración de Clavulin.

Después del inicio de amoxicilina mas ácido clavulánico oral, en pacientes recibiendo micofenolato de mofetil, se ha reportado una reducción de aproximadamente 50% en la concentración pre-dosis del metabolito activo ácido micofenólico. El cambio en el nivel pre-dosificación puede no representar exactamente los cambios en la exposición general al MPA

Precauciones Especiales de Almacenamiento

El polvo seco debe almacenarse en recipientes cerrados, en un lugar seco a temperaturas inferiores a 30°C.

La suspensión reconstituida debe almacenarse en un refrigerador (2-8°C) y utilizarse dentro de los siete días posteriores.

Instrucciones para su Uso/Manejo

Frascos De Vidrio:

Al momento de su preparación, debe reconstituirse el polvo seco para formar una suspensión oral, tal como se detalla más adelante:

- Antes de usarse, verifique que el sello de garantía se encuentre intacto.
- Voltee y agite el frasco para aflojar el polvo.
- Llene el frasco con agua (según se indica adelante). Voltee y agite bien.
- Alternativamente, llene con agua hasta justo abajo de la marca en la etiqueta del frasco.
- Voltee y agite bien, luego llene con agua hasta la marca. Voltee y agite otra vez.
- Permita que repose durante 5 minutos para asegurar una dispersión total.
- Agite bien antes de cada administración.
- Las presentaciones de Clavulin 457 mg/5 ml, 35 ml y 70 ml, en suspensión, pueden suministrarse con un dispositivo dosificador.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

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, Precauciones o Advertencias.**
- **Modificación de Interacciones.**
- **Información para prescribir Versión número: GDS21/IPI11 Fecha de emisión: 18 de Enero de 2013.**
- **Inserto Versión número: GDS21/IPI11 Fecha de emisión: 18 de Enero de 2013.**

Nuevas Contraindicaciones:

Clavulin se contraindica en aquellos pacientes con un historial de hipersensibilidad a los agentes betalactámicos, p.ej., penicilinas y cefalosporinas.

Clavulin se contraindica en los pacientes con un historial previo de disfunción hepática/ictericia asociada con la administración de Clavulin.

Nuevas Advertencias y Precauciones:

Antes de iniciar la terapia con Clavulin, debe llevarse a cabo una investigación cuidadosa sobre reacciones previas de hipersensibilidad a penicilinas, cefalosporinas u otros alérgenos.

En pacientes bajo terapia con penicilina, se han comunicado reacciones de hipersensibilidad graves y ocasionalmente mortales (anafilactoides). Es más probable que estos tipos de reacciones se presenten en individuos con algún historial de hipersensibilidad a la penicilina.

Se debe evitar el uso de Clavulin si se sospecha mononucleosis infecciosa, ya que este padecimiento se ha asociado con la ocurrencia de exantema morbiliforme después de la administración de amoxicilina. Ocasionalmente, su uso por periodos prolongados puede dar lugar a una proliferación de microorganismos no sensibles.

Se ha reportado colitis pseudomembranosa con el uso de antibióticos, y puede variar en cuanto a gravedad desde leve hasta riesgoso para la vida. Por lo tanto, es importante tener presente su diagnóstico en pacientes

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

que desarrollan diarrea durante o después de recibir antibióticos. Aunque es poco probable que ocurra con antibióticos aplicados tópicamente, si se presenta diarrea prolongada o significativa, o si el paciente experimenta calambres abdominales, se debe discontinuar inmediatamente el tratamiento y los pacientes deben ser estudiados.

En raras ocasiones se ha reportado una prolongación anormal en el tiempo de protrombina (incremento en INR) en pacientes que reciben Clavulin y anticoagulantes orales. Se debe instituir una vigilancia adecuada cuando se prescriban anticoagulantes de manera concurrente. Es posible que se requiera ajustar la dosis de los anticoagulantes orales para mantener el nivel deseado de anticoagulación.

En algunos pacientes que reciben Clavulin, se han observado cambios en las pruebas de función hepática. La importancia clínica de estos cambios es incierta, pero Clavulin debe administrarse cuidadosamente en los pacientes que exhiben indicios de disfunción hepática.

En raras ocasiones se ha comunicado ictericia colestásica, la cual puede ser severa, pero generalmente reversible. Los signos y síntomas pueden hacerse evidentes hasta que transcurren seis semanas a partir de la suspensión del tratamiento.

En aquellos pacientes con insuficiencia renal, no se recomienda el uso de Clavulin 228 mg/5 ml y 457 mg/5 ml en suspensión.

En muy raras ocasiones, y particularmente en la terapia parenteral, se ha observado cristaluria en pacientes con diuresis reducida. Durante la administración de dosis altas de amoxicilina, se recomienda mantener una ingesta de líquidos y una diuresis adecuadas, con el fin de reducir la posibilidad de ocurrencia de cristaluria asociada con la administración de amoxicilina.

Clavulin 228 mg/5 ml y 457 mg/5 ml en suspensión contienen 12.5 mg de aspartame por cada dosis de 5 ml, por lo que debe tenerse precaución en aquellos pacientes con fenilcetonuria.

Nuevas Interacciones: No se recomienda el uso concomitante de probenecid. El probenecid disminuye la secreción tubular renal de amoxicilina. Su uso concomitante con Clavulin puede ocasionar una

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

demora y un aumento en los niveles sanguíneos de amoxicilina, mas no de clavulanato.

El uso concomitante de alopurinol, durante el tratamiento con amoxicilina, puede aumentar la probabilidad de ocurrencia de reacciones alérgicas en la piel. No existen datos sobre el uso concomitante de Clavulin y alopurinol.

Al igual que otros antibióticos, Clavulin es capaz de afectar la microflora intestinal, produciendo una disminución en la reabsorción de estrógenos y reduciendo la eficacia de los anticonceptivos orales combinados.

En la literatura existen casos raros de incrementos en el índice internacional normalizado, en pacientes mantenidos bajo terapia con acenocumarol o warfarina, y que tienen un ciclo prescrito de amoxicilina. Si se requiere la coadministración, se debe vigilar cuidadosamente el tiempo de protrombina o el índice internacional normalizado al adicionar o retirar la administración de Clavulin.

Después del inicio de amoxicilina mas ácido clavulánico oral, en pacientes recibiendo micofenolato de mofetil, se ha reportado una reducción de aproximadamente 50% en la concentración pre-dosis del metabolito activo ácido micofenólico. El cambio en el nivel pre-dosificación puede no representar exactamente los cambios en la exposición general al MPA

Precauciones Especiales de Almacenamiento

El polvo seco debe almacenarse en recipientes cerrados, en un lugar seco a temperaturas inferiores a 30°C.

La suspensión reconstituida debe almacenarse en un refrigerador (2-8°C) y utilizarse dentro de los siete días posteriores.

Instrucciones para su Uso/Manejo

Frascos De Vidrio:

Al momento de su preparación, debe reconstituirse el polvo seco para formar una suspensión oral, tal como se detalla más adelante:

- Antes de usarse, verifique que el sello de garantía se encuentre intacto.
- Voltee y agite el frasco para aflojar el polvo.
- Llene el frasco con agua (según se indica adelante). Voltee y agite bien.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

- Alternativamente, llene con agua hasta justo abajo de la marca en la etiqueta del frasco.
- Voltee y agite bien, luego llene con agua hasta la marca. Voltee y agite otra vez.
- Permita que repose durante 5 minutos para asegurar una dispersión total.
- Agite bien antes de cada administración.
- Las presentaciones de Clavulin 457 mg/5 ml, 35 ml y 70 ml, en suspensión, pueden suministrarse con un dispositivo dosificador.

3.4.33. CLAVULIN ES 600 POLVO PARA SUSPENSION

Expediente : 19936071
Radicado : 2013074736
Fecha : 2013/07/09
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.

Composición: Cada 16.673.g de polvo para reconstituir a 100 mL de suspensión oral contienen Amoxicilina Trihidratada equivalente a Amoxicilina 12.g, Clavulanato de potasio equivalente a ácido Clavulánico 0.858.g.

Forma farmacéutica: Polvo para reconstituir a suspensión oral

Indicaciones: Clavulin debe utilizarse de conformidad con las directrices locales oficiales sobre prescripción de antibióticos y datos locales sobre sensibilidad. Clavulin ES se indica en el tratamiento a corto plazo de infecciones de origen bacteriano, ocasionadas por microorganismos sensibles a Clavulin en pacientes pediátricos, en los siguientes sitios: Infecciones de las vías respiratorias superiores (con inclusión de ENT, por sus siglas en inglés) p.ej., otitis media aguda recurrente o persistente, ocasionada por cepas de *streptococcus pneumoniae* concentración mínima inhibitoria (CMI) de penicilina menor que o igual a 4µg/mL), *haemophilus influenzae* y *moraxella catarrhalis*.

Con frecuencia, estos pacientes se caracterizan por haberse sometido, en los 3 meses anteriores, a una exposición antibiótica para tratar otitis media aguda; asimismo, tienen = 2 años de edad o asisten a una guardería. Amigdalitis-faringitis y sinusitis, ocasionadas normalmente por cepas de *streptococcus pneumoniae*, *haemophilus influenzae*, *moraxella catarrhalis* y *streptococcus pyogenes*. Infecciones de las vías respiratorias inferiores p.ej., neumonía

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

lobular y bronconeumonía, ocasionadas normalmente por cepas de *streptococcus pneumoniae*, *haemophilus influenzae* y *moraxella catarrhalis*. Infecciones cutáneas y de las partes blandas, ocasionadas normalmente por cepas de *staphylococcus aureus* y *streptococcus pyogenes*.

Las otras formulaciones Clavulin se indican en el tratamiento a corto plazo de infecciones de origen bacteriano, ocasionadas por microorganismos sensibles a Clavulin, en los siguientes sitios: Infecciones de las vías respiratorias superiores (con inclusión de ent, por sus siglas en inglés) p.ej., amigdalitis recurrente, sinusitis, otitis media, ocasionadas normalmente por cepas de *streptococcus pneumoniae*, *haemophilus influenzae*, *moraxella catarrhalis* y *streptococcus pyogenes*. Infecciones de las vías respiratorias inferiores p.ej., exacerbaciones agudas de bronquitis crónica, neumonía lobular y bronconeumonía, ocasionadas normalmente por cepas de *streptococcus pneumoniae*, *haemophilus influenzae* y *moraxella catarrhalis*. Infecciones de las vías genitourinarias p.ej., cistitis, uretritis, pielonefritis, infecciones genitales en la mujer, ocasionadas normalmente por cepas de enterobacteriaceae (principalmente *Escherichia coli*) *staphylococcus saprophyticus* y especies de enterococcus, así como gonorrea ocasionada por cepas de *neisseria gonorrhoeae* infecciones cutáneas y de las partes blandas, ocasionadas normalmente por cepas de *staphylococcus aureus*, *streptococcus pyogenes* y especies de bacteroides. Algunos miembros de estas especies de bacterias producen betalactamasas, lo cual los vuelve insensibles a la amoxicilina sola.

La sensibilidad a Clavulin mostrará variación con respecto a la geografía y el tiempo los datos locales sobre sensibilidad deben consultarse donde se encuentren disponibles, y, cuando sea necesario, se deben llevar a cabo muestreos microbiológicos y pruebas sobre sensibilidad.

Contraindicaciones: Clavulin es se contraindica en aquellos pacientes con un historial de hipersensibilidad a los agentes betalactámicos, p.ej., penicilinas y cefalosporinas. Clavulin es se contraindica en los pacientes con un historial previo de disfunción hepática/ictericia asociada con la administración de Clavulin.

Precauciones y Advertencias: Antes de iniciar la terapia con Clavulin es, debe llevarse a cabo una investigación cuidadosa sobre reacciones previas de hipersensibilidad a penicilinas, cefalosporinas u otros alérgenos. En pacientes bajo terapia con penicilina, se han comunicado reacciones de hipersensibilidad graves y ocasionalmente mortales (anafilactoides). Es más probable que estos

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

tipos de reacciones se presentan en individuos con algún historial de hipersensibilidad a la penicilina. Si se presenta alguna reacción alérgica, debe suspenderse la terapia con Clavulin es e instituirse una terapia alternativa adecuada. Los pacientes que presentan reacciones anafilactoides graves requieren inmediatamente un tratamiento de emergencia con adrenalina. También puede requerirse oxígeno, esteroides intravenosos y tratamiento de las vías respiratorias, con inclusión de intubación. Se debe evitar el uso de Clavulin es si se sospecha mononucleosis infecciosa, ya que este padecimiento se ha asociado con la ocurrencia de exantema morbiliforme después de la administración de amoxicilina. Ocasionalmente, su uso por periodos prolongados también puede dar lugar a una proliferación de microorganismos no sensibles. Por lo general, Clavulin es bien tolerado y posee el bajo nivel de toxicidad que caracteriza al grupo de antibióticos pertenecientes a las penicilinas.

Durante las terapias prolongadas, se recomienda instituir una evaluación periódica de las funciones por sistemas de órganos, con inclusión de las funciones renal, hepática y hematopoyética. En raras ocasiones se ha reportado una prolongación anormal en el tiempo de protombina (incremento en INR) en pacientes que reciben Clavulin y anticoagulantes orales. Se debe instituir una vigilancia adecuada cuando se prescriban anticoagulantes de manera concurrente. Es posible que se requiera ajustar la dosis de los anticoagulantes orales para mantener el nivel deseado de anticoagulación. Clavulin es debe administrarse cuidadosamente en los pacientes que exhiben indicios de disfunción hepática. En aquellos pacientes con insuficiencia renal, debe ajustarse la dosificación de Clavulin de acuerdo con el grado de deterioro. No pueden hacerse recomendaciones de dosificación para la administración de Clavulin es en pacientes con insuficiencia renal. En muy raras ocasiones, y particularmente en la terapia parenteral, se ha observado cristaluria en pacientes con diuresis reducida. Durante la administración de dosis altas de amoxicilina, se recomienda mantener una ingesta de líquidos y una diuresis adecuadas, con el fin de reducir la posibilidad de ocurrencia de cristaluria asociada con la administración de amoxicilina. Clavulin es contiene aspartame (cada 5 ml de suspensión contienen 7 mg de fenilalanina), por lo que debe tenerse precaución en aquellos pacientes con fenilcetonuria.

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.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

- Modificación en Contraindicaciones, Precauciones o Advertencias.
- Interacciones.
- Inserto Versión número: GDS21/IP18, Fecha de emisión 18 de Enero de 2013.
- Información Para Prescribir Versión número: GDS21/IP18, Fecha de emisión 18 de Enero de 2013.

Contraindicaciones:

Clavulin es se contraindica en aquellos pacientes con un historial de hipersensibilidad a los agentes betalactámicos, p.ej., penicilinas y cefalosporinas.

Clavulin es se contraindica en los pacientes con un historial previo de disfunción hepática/ictericia asociada con la administración de clavulin.

Advertencias y Precauciones:

Antes de iniciar la terapia con Clavulin ES, debe llevarse a cabo una investigación cuidadosa sobre reacciones previas de hipersensibilidad a penicilinas, cefalosporinas u otros alérgenos.

En pacientes bajo terapia con penicilina, se han comunicado reacciones de hipersensibilidad graves y ocasionalmente mortales (anafilactoides). Es más probable que estos tipos de reacciones se presenten en individuos con algún historial de hipersensibilidad a la penicilina. Si se presenta alguna reacción alérgica, debe suspenderse la terapia con Clavulin es e instituirse una terapia alternativa adecuada. Los pacientes que presentan reacciones anafilactoides graves requieren inmediatamente un tratamiento de emergencia con adrenalina. También puede requerirse oxígeno, esteroides intravenosos y tratamiento de las vías respiratorias, con inclusión de intubación.

Se debe evitar el uso de Clavulin es si se sospecha mononucleosis infecciosa, ya que este padecimiento se ha asociado con la ocurrencia de exantema morbiliforme después de la administración de amoxicilina.

Ocasionalmente, su uso por periodos prolongados también puede dar lugar a una proliferación de microorganismos no sensibles.

Se ha reportado colitis pseudomembranosa con el uso de antibióticos, y puede variar en cuanto a gravedad desde leve hasta riesgoso para la vida. Por lo tanto, es importante tener presente su diagnóstico en pacientes que desarrollan

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

diarrea durante o después de recibir antibióticos. Aunque es poco probable que ocurra con antibióticos aplicados tópicamente, si se presenta diarrea prolongada o significativa, o si el paciente experimenta calambres abdominales, se debe discontinuar inmediatamente el tratamiento y los pacientes deben ser estudiados.

Por lo general, Clavulin Es es bien tolerado y posee el bajo nivel de toxicidad que caracteriza al grupo de antibióticos pertenecientes a las penicilinas. Durante las terapias prolongadas, se recomienda instituir una evaluación periódica de las funciones por sistemas de órganos, con inclusión de las funciones renal, hepática y hematopoyética.

En raras ocasiones se ha reportado una prolongación anormal en el tiempo de protrombina (incremento en INR) en pacientes que reciben Clavulin y anticoagulantes orales. Se debe instituir una vigilancia adecuada cuando se prescriban anticoagulantes de manera concurrente. Es posible que se requiera ajustar la dosis de los anticoagulantes orales para mantener el nivel deseado de anticoagulación.

Clavulin Es debe administrarse cuidadosamente en los pacientes que exhiben indicios de disfunción hepática.

En aquellos pacientes con insuficiencia renal, debe ajustarse la dosificación de Clavulin de acuerdo con el grado de deterioro. No pueden hacerse recomendaciones de dosificación para la administración de Clavulin ES en pacientes con insuficiencia renal.

En muy raras ocasiones, y particularmente en la terapia parenteral, se ha observado cristaluria en pacientes con diuresis reducida. Durante la administración de dosis altas de amoxicilina, se recomienda mantener una ingesta de líquidos y una diuresis adecuadas, con el fin de reducir la posibilidad de ocurrencia de cristaluria asociada con la administración de amoxicilina.

Clavulin ES contiene aspartame (cada 5 ml de suspensión contienen 7 mg de fenilalanina), por lo que debe tenerse precaución en aquellos pacientes con fenilcetonuria.

Nuevas Interacciones: No se recomienda el uso concomitante de probenecid. El probenecid disminuye la secreción tubular renal de amoxicilina. Su uso

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

concomitante con Clavulin ES puede ocasionar una demora y un aumento en los niveles sanguíneos de amoxicilina, mas no de clavulanato.

El uso concomitante de alopurinol, durante el tratamiento con amoxicilina, puede aumentar la probabilidad de ocurrencia de reacciones alérgicas en la piel. No existen datos sobre el uso concomitante de Clavulin ES y alopurinol.

Al igual que otros antibióticos, Clavulin es capaz de afectar la microflora intestinal, produciendo una disminución en la reabsorción de estrógenos y reduciendo la eficacia de los anticonceptivos orales combinados.

En la literatura existen casos raros de incrementos en el índice internacional normalizado, en pacientes mantenidos bajo terapia con acenocumarol o warfarina, y que tienen un ciclo prescrito de amoxicilina. Si se requiere la coadministración, se debe vigilar cuidadosamente el tiempo de protrombina o el índice internacional normalizado al adicionar o retirar la administración de Clavulin.

Después del inicio de amoxicilina mas ácido Clavulánico oral, en pacientes recibiendo micofenolato de mofetil, se ha reportado una reducción de aproximadamente 50% en la concentración pre-dosis del metabolito activo ácido micofenólico. El cambio en el nivel pre-dosificación puede no representar exactamente los cambios en la exposición general al MPA.

Precauciones Especiales de Almacenamiento

El polvo para suspensión oral debe almacenarse en un recipiente bien sellado, en un lugar seco a una temperatura igual o menor a 30°C.

Las suspensiones reconstituidas deben almacenarse en un refrigerador (2-8°C) y utilizarse dentro de los 10 días posteriores.

Instrucciones para su Uso/Manejo

Al momento de su preparación, debe reconstituirse el polvo seco para formar una suspensión oral, tal como se detalla más adelante:

- Antes de usarse, verifique que el sello de garantía se encuentre intacto.
- Voltee y agite el frasco para aflojar el polvo.
- Llene el frasco con agua (según se indica adelante). Voltee y agite bien.
- Alternativamente, llene con agua hasta justo abajo de la marca en la etiqueta del frasco.
- Voltee y agite bien, luego llene con agua hasta la marca. Voltee y agite otra vez.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

- Agite bien antes de cada administración.

Cada 5 ml contendrán 600 mg de amoxicilina, como trihidrato, y 42.9 mg de clavulanato como sal potásica.

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.**
- **Interacciones.**
- **Inserto Versión número: GDS21/IP118, Fecha de emisión 18 de Enero de 2013.**
- **Información Para Prescribir Versión número: GDS21/IP118, Fecha de emisión 18 de Enero de 2013.**

Contraindicaciones:

Clavulin es se contraindica en aquellos pacientes con un historial de hipersensibilidad a los agentes betalactámicos, p.ej., penicilinas y cefalosporinas.

Clavulin es se contraindica en los pacientes con un historial previo de disfunción hepática/ictericia asociada con la administración de clavulin.

Advertencias y Precauciones:

Antes de iniciar la terapia con Clavulin ES, debe llevarse a cabo una investigación cuidadosa sobre reacciones previas de hipersensibilidad a penicilinas, cefalosporinas u otros alérgenos.

En pacientes bajo terapia con penicilina, se han comunicado reacciones de hipersensibilidad graves y ocasionalmente mortales (anafilactoides). Es más probable que estos tipos de reacciones se presenten en individuos con algún historial de hipersensibilidad a la penicilina. Si se presenta alguna reacción alérgica, debe suspenderse la terapia con Clavulin es e instituirse una terapia alternativa adecuada. Los pacientes que presentan reacciones anafilactoides graves requieren inmediatamente un tratamiento de emergencia con adrenalina. También puede requerirse oxígeno, esteroides intravenosos y tratamiento de las vías respiratorias, con inclusión de intubación.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Se debe evitar el uso de Clavulin es si se sospecha mononucleosis infecciosa, ya que este padecimiento se ha asociado con la ocurrencia de exantema morbiliforme después de la administración de amoxicilina.

Ocasionalmente, su uso por periodos prolongados también puede dar lugar a una proliferación de microorganismos no sensibles.

Se ha reportado colitis pseudomembranosa con el uso de antibióticos, y puede variar en cuanto a gravedad desde leve hasta riesgoso para la vida. Por lo tanto, es importante tener presente su diagnóstico en pacientes que desarrollan diarrea durante o después de recibir antibióticos. Aunque es poco probable que ocurra con antibióticos aplicados tópicamente, si se presenta diarrea prolongada o significativa, o si el paciente experimenta calambres abdominales, se debe discontinuar inmediatamente el tratamiento y los pacientes deben ser estudiados.

Por lo general, Clavulin Es es bien tolerado y posee el bajo nivel de toxicidad que caracteriza al grupo de antibióticos pertenecientes a las penicilinas. Durante las terapias prolongadas, se recomienda instituir una evaluación periódica de las funciones por sistemas de órganos, con inclusión de las funciones renal, hepática y hematopoyética.

En raras ocasiones se ha reportado una prolongación anormal en el tiempo de protrombina (incremento en INR) en pacientes que reciben Clavulin y anticoagulantes orales. Se debe instituir una vigilancia adecuada cuando se prescriban anticoagulantes de manera concurrente. Es posible que se requiera ajustar la dosis de los anticoagulantes orales para mantener el nivel deseado de anticoagulación.

Clavulin Es debe administrarse cuidadosamente en los pacientes que exhiben indicios de disfunción hepática.

En aquellos pacientes con insuficiencia renal, debe ajustarse la dosificación de Clavulin de acuerdo con el grado de deterioro. No pueden hacerse recomendaciones de dosificación para la administración de Clavulin ES en pacientes con insuficiencia renal.

En muy raras ocasiones, y particularmente en la terapia parenteral, se ha observado cristaluria en pacientes con diuresis reducida. Durante la

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

administración de dosis altas de amoxicilina, se recomienda mantener una ingesta de líquidos y una diuresis adecuadas, con el fin de reducir la posibilidad de ocurrencia de cristaluria asociada con la administración de amoxicilina.

Clavulin ES contiene aspartame (cada 5 ml de suspensión contienen 7 mg de fenilalanina), por lo que debe tenerse precaución en aquellos pacientes con fenilcetonuria.

Nuevas Interacciones: No se recomienda el uso concomitante de probenecid. El probenecid disminuye la secreción tubular renal de amoxicilina. Su uso concomitante con Clavulin ES puede ocasionar una demora y un aumento en los niveles sanguíneos de amoxicilina, mas no de clavulanato.

El uso concomitante de alopurinol, durante el tratamiento con amoxicilina, puede aumentar la probabilidad de ocurrencia de reacciones alérgicas en la piel. No existen datos sobre el uso concomitante de Clavulin ES y alopurinol.

Al igual que otros antibióticos, Clavulin es capaz de afectar la microflora intestinal, produciendo una disminución en la reabsorción de estrógenos y reduciendo la eficacia de los anticonceptivos orales combinados.

En la literatura existen casos raros de incrementos en el índice internacional normalizado, en pacientes mantenidos bajo terapia con acenocumarol o warfarina, y que tienen un ciclo prescrito de amoxicilina. Si se requiere la coadministración, se debe vigilar cuidadosamente el tiempo de protrombina o el índice internacional normalizado al adicionar o retirar la administración de Clavulin.

Después del inicio de amoxicilina mas ácido Clavulánico oral, en pacientes recibiendo micofenolato de mofetil, se ha reportado una reducción de aproximadamente 50% en la concentración pre-dosis del metabolito activo ácido micofenólico. El cambio en el nivel pre-dosificación puede no representar exactamente los cambios en la exposición general al MPA.

Precauciones Especiales de Almacenamiento

El polvo para suspensión oral debe almacenarse en un recipiente bien sellado, en un lugar seco a una temperatura igual o menor a 30°C.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Las suspensiones reconstituidas deben almacenarse en un refrigerador (2-8°C) y utilizarse dentro de los 10 días posteriores.

Instrucciones para su Uso/Manejo

Al momento de su preparación, debe reconstituirse el polvo seco para formar una suspensión oral, tal como se detalla más adelante:

- Antes de usarse, verifique que el sello de garantía se encuentre intacto.
- Voltee y agite el frasco para aflojar el polvo.
- Llene el frasco con agua (según se indica adelante). Voltee y agite bien.
- Alternativamente, llene con agua hasta justo abajo de la marca en la etiqueta del frasco.
- Voltee y agite bien, luego llene con agua hasta la marca. Voltee y agite otra vez.
- Agite bien antes de cada administración.

Cada 5 ml contendrán 600 mg de amoxicilina, como trihidrato, y 42.9 mg de clavulanato como sal potásica.

3.4.34. CLAVULIN 500 mg TABLETAS CLAVULIN 250 mg SUSPENSIÓN

Expediente : 32566 / 32820
Radicado : 2013074732
Fecha : 2013/07/09
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.

Composición: Cada 100 mL contienen Amoxicilina (como amoxicilina trihidrato) 5.0 g y ácido clavulánico (como clavulanato de potasio) 1.25 g.
Cada tableta contiene Amoxicilina 500 mg y clavulanato de potasio equivalente a ácido clavulánico 125 mg.

Forma farmacéutica: polvo para reconstituir a suspensión oral y tableta cubierta con película

Indicaciones: Clavulin es un agente antibiótico que exhibe claramente un amplio espectro de actividad contra los patógenos bacterianos que

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

comúnmente se presentan en la práctica general y en los hospitales. La acción inhibidora de B-lactamasas, que posee el clavulanato, extiende el espectro de la amoxicilina trihidratada para que así pueda abarcar un mayor número de organismos, con inclusión de muchos resistentes a otros antibióticos betalactámicos. Clavulin debe utilizarse de conformidad con las directrices locales oficiales sobre prescripción de antibióticos y datos locales sobre sensibilidad. Las formulaciones orales de Clavulin, para un régimen de dosificación de tres veces al día, se indican en el tratamiento a corto plazo de infecciones de origen bacteriano en los siguientes sitios:- infecciones de las vías respiratorias superiores (con inclusión de ENT, por sus siglas en inglés) p.ej., amigdalitis, sinusitis, otitis media.

- Infecciones de las vías respiratorias inferiores, p.ej., exacerbación aguda de bronquitis crónica, neumonía lobular y bronconeumonía.
- Infecciones de las vías genitourinarias, p.ej., cistitis, uretritis, pielonefritis.
- Infecciones cutáneas y de los tejidos blandos, p.ej., forúnculos, abscesos, celulitis, heridas infectadas.
- Infecciones de los huesos y articulaciones, p.ej., osteomielitis.
- Infecciones dentales, p.ej., abscesos dentoalveolares
- Otras infecciones, p.ej., sepsis intrabdominal. la sensibilidad a Clavulin mostrará variación con respecto a la geografía y el tiempo.

Los datos locales sobre sensibilidad deben consultarse donde se encuentren disponibles, y, cuando sea necesario, se deben llevar a cabo muestreos microbiológicos y pruebas sobre sensibilidad. Las infecciones ocasionadas por microorganismos sensibles a la amoxicilina trihidratada pueden tratarse con la formulación clavulin, debido a su contenido de amoxicilina trihidratada. Por tanto, las infecciones mixtas ocasionadas tanto por microorganismos sensibles a la amoxicilina trihidratada, como por microorganismos productores de b-lactamasas que exhiben sensibilidad a la formulación Clavulin, pueden tratarse con Clavulin.

Contraindicaciones: Clavulin se contraindica en aquellos pacientes con un historial de hipersensibilidad a los agentes betalactámicos, p.ej., penicilinas y cefalosporinas. Clavulin se contraindica en los pacientes con un historial previo de disfunción hepática/ictericia asociada con la administración de Clavulin. **Precauciones y advertencias:** antes de iniciar la terapia con Clavulin, debe llevarse a cabo una investigación cuidadosa sobre reacciones previas de hipersensibilidad a penicilinas, cefalosporinas u otros alérgenos. En pacientes

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

bajo terapia con penicilina, se han comunicado reacciones de hipersensibilidad graves y ocasionalmente mortales (anafilactoides).

Es más probable que estos tipos de reacciones se presenten en individuos con algún historial de hipersensibilidad a la penicilina. Se debe evitar el uso de Clavulin si se sospecha mononucleosis infecciosa, ya que este padecimiento se ha asociado con la ocurrencia de exantema morbiliforme después de la administración de amoxicilina trihidratada. Ocasionalmente, su uso por periodos prolongados puede dar lugar a una proliferación de microorganismos no sensibles. En raras ocasiones se ha reportado una prolongación anormal en el tiempo de protombina (incremento en INR) en pacientes que reciben Clavulin y anticoagulantes orales. Se debe instituir una vigilancia adecuada cuando se prescriban anticoagulantes de manera concurrente. Es posible que se requiera ajustar la dosis de los anticoagulantes orales para mantener el nivel deseado de anticoagulación. En algunos pacientes que reciben Clavulin, se han observado cambios en las pruebas de función hepática.

La importancia clínica de estos cambios es incierta, pero Clavulin debe administrarse cuidadosamente en los pacientes que exhiben indicios de disfunción hepática. En raras ocasiones se ha comunicado ictericia colestásica, la cual puede ser severa, pero generalmente reversible. Los signos y síntomas pueden hacerse evidentes hasta que transcurren seis semanas a partir de la suspensión del tratamiento. En aquellos pacientes con insuficiencia renal, debe realizarse un ajuste en la dosificación de Clavulin. En muy raras ocasiones, y particularmente en la terapia parenteral, se ha observado cristaluria en pacientes con diuresis reducida. Durante la administración de dosis altas de amoxicilina trihidratada, se recomienda mantener una ingesta de líquidos y una diuresis adecuadas, con el fin de reducir la posibilidad de ocurrencia de cristaluria asociada con la administración de amoxicilina trihidratada. Las formulaciones Clavulin en suspensión contienen 12.5 mg de aspartame por cada dosis de 5 ml, constituyendo una fuente de fenilalanina, por lo que deben emplearse con precaución en aquellos pacientes con fenilcetonuria.

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 en Contraindicaciones, Precauciones o Advertencias.
- Interacciones.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

- Inserto Versión número: GDS21/IP112, Fecha de emisión: 18 de Enero de 2013.
- Información Para Prescribir Versión número: GDS21/IP112, Fecha de emisión: 18 de Enero de 2013

Nuevas Contraindicaciones, Precauciones o Advertencias.

Contraindicaciones:

Clavulin se contraindica en aquellos pacientes con un historial de hipersensibilidad a los agentes betalactámicos, p.ej., penicilinas y cefalosporinas.

Clavulin se contraindica en los pacientes con un historial previo de disfunción hepática/ictericia asociada con la administración de Clavulin.

Advertencias y Precauciones:

Antes de iniciar la terapia con Clavulin, debe llevarse a cabo una investigación cuidadosa sobre reacciones previas de hipersensibilidad a penicilinas, cefalosporinas u otros alérgenos.

En pacientes bajo terapia con penicilina, se han comunicado reacciones de hipersensibilidad graves y ocasionalmente mortales (anafilactoides). Es más probable que estos tipos de reacciones se presenten en individuos con algún historial de hipersensibilidad a la penicilina.

Se debe evitar el uso de Clavulin si se sospecha mononucleosis infecciosa, ya que este padecimiento se ha asociado con la ocurrencia de exantema morbiliforme después de la administración de amoxicilina trihidratada.

Ocasionalmente, su uso por periodos prolongados puede dar lugar a una proliferación de microorganismos no sensibles.

Se ha reportado colitis pseudomembranosa con el uso de antibióticos, y puede variar en cuanto a gravedad desde leve hasta riesgoso para la vida. Por lo tanto, es importante tener presente su diagnóstico en pacientes que desarrollan diarrea durante o después de recibir antibióticos. Aunque es poco probable que ocurra con antibióticos aplicados tópicamente, si se presenta diarrea prolongada o significativa, o si el paciente experimenta calambres abdominales, se debe discontinuar inmediatamente el tratamiento y los pacientes deben ser estudiados.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

En raras ocasiones se ha reportado una prolongación anormal en el tiempo de protrombina (incremento en INR) en pacientes que reciben Clavulin y anticoagulantes orales. Se debe instituir una vigilancia adecuada cuando se prescriban anticoagulantes de manera concurrente. Es posible que se requiera ajustar la dosis de los anticoagulantes orales para mantener el nivel deseado de anticoagulación.

En algunos pacientes que reciben Clavulin, se han observado cambios en las pruebas de función hepática. La importancia clínica de estos cambios es incierta, pero Clavulin debe administrarse cuidadosamente en los pacientes que exhiben indicios de disfunción hepática.

En raras ocasiones se ha comunicado ictericia colestásica, la cual puede ser severa, pero generalmente reversible. Los signos y síntomas pueden hacerse evidentes hasta que transcurren seis semanas a partir de la suspensión del tratamiento.

En aquellos pacientes con insuficiencia renal, debe realizarse un ajuste en la dosificación de Clavulin siguiendo las recomendaciones de la sección Dosis y Administración.

En muy raras ocasiones, y particularmente en la terapia parenteral, se ha observado cristaluria en pacientes con diuresis reducida. Durante la administración de dosis altas de amoxicilina trihidratada, se recomienda mantener una ingesta de líquidos y una diuresis adecuadas, con el fin de reducir la posibilidad de ocurrencia de cristaluria asociada con la administración de amoxicilina trihidratada.

Las formulaciones Clavulin en suspensión contienen 12.5 mg de aspartame por cada dosis de 5 ml, constituyendo una fuente de fenilalanina, por lo que deben emplearse con precaución en aquellos pacientes con fenilcetonuria.

Nuevas Interacciones: No se recomienda el uso concomitante de probenecid. El probenecid disminuye la secreción tubular renal de amoxicilina. Su uso concomitante con Clavulin puede ocasionar una demora y un aumento en los niveles sanguíneos de amoxicilina, mas no de clavulanato.

El uso concomitante de alopurinol, durante el tratamiento con amoxicilina, puede aumentar la probabilidad de ocurrencia de reacciones alérgicas en la piel. No existen datos sobre el uso concomitante de Clavulin y alopurinol.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Al igual que otros antibióticos, Clavulin es capaz de afectar la microflora intestinal, produciendo una disminución en la reabsorción de estrógenos y reduciendo la eficacia de los anticonceptivos orales combinados.

En la literatura existen casos raros de incrementos en el índice internacional normalizado, en pacientes mantenidos bajo terapia con acenocumarol o warfarina, y que tienen un ciclo prescrito de amoxicilina. Si se requiere la coadministración, se debe vigilar cuidadosamente el tiempo de protrombina o el índice internacional normalizado al adicionar o retirar la administración de Clavulin.

Después del inicio de amoxicilina mas ácido clavulánico oral, en pacientes recibiendo micofenolato de mofetil, se ha reportado una reducción de aproximadamente 50% en la concentración pre-dosis del metabolito activo ácido micofenólico. El cambio en el nivel pre-dosificación puede no representar exactamente los cambios en la exposición general al MPA

Precauciones Especiales de Almacenamiento

Precauciones Especiales de Almacenamiento

Las presentaciones orales de Clavulin deben almacenarse en un lugar seco a una temperatura igual o menor a 30°C.

Los frascos de Clavulin en tabletas deben mantenerse herméticamente cerrados, asimismo, las tabletas deben colocarse en recipientes a prueba de humedad.

Una vez reconstituida, la formulación Clavulin en suspensión debe almacenarse en un refrigerador (mas no congelarse) y utilizarse dentro de los 7 días posteriores.

Instrucciones para su Uso/Manejo

Clavulin 375 mg y 500 mg en tabletas: Ninguna

Clavulin 156 mg y 312 mg en suspensión: Al momento de su preparación, debe reconstituirse el polvo seco para formar una suspensión oral, tal como se detalla más adelante:

- Antes de usarse, verifique que el sello de garantía se encuentre intacto.
- Voltee y agite el frasco para aflojar el polvo.
- Llene el frasco con agua (según se indica adelante). Voltee y agite bien.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

- Alternativamente, llene con agua hasta justo abajo de la marca en la etiqueta del frasco.
- Voltee y agite bien, luego llene con agua hasta la marca. Voltee y agite otra vez.
- Agite bien antes de cada administración.

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:

- **Modificación en Contraindicaciones, Precauciones o Advertencias.**
- **Interacciones.**
- **Inserto Versión número: GDS21/IPI12, Fecha de emisión: 18 de Enero de 2013.**
- **Información Para Prescribir Versión número: GDS21/IPI12, Fecha de emisión: 18 de Enero de 2013**

Nuevas Contraindicaciones, Precauciones o Advertencias.

Contraindicaciones:

Clavulin se contraindica en aquellos pacientes con un historial de hipersensibilidad a los agentes betalactámicos, p.ej., penicilinas y cefalosporinas.

Clavulin se contraindica en los pacientes con un historial previo de disfunción hepática/ictericia asociada con la administración de Clavulin.

Advertencias y Precauciones:

Antes de iniciar la terapia con Clavulin, debe llevarse a cabo una investigación cuidadosa sobre reacciones previas de hipersensibilidad a penicilinas, cefalosporinas u otros alérgenos.

En pacientes bajo terapia con penicilina, se han comunicado reacciones de hipersensibilidad graves y ocasionalmente mortales (anafilactoides). Es más probable que estos tipos de reacciones se presenten en individuos con algún historial de hipersensibilidad a la penicilina.

Se debe evitar el uso de Clavulin si se sospecha mononucleosis infecciosa, ya que este padecimiento se ha asociado con la ocurrencia de

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

exantema morbiliforme después de la administración de amoxicilina trihidratada.

Ocasionalmente, su uso por periodos prolongados puede dar lugar a una proliferación de microorganismos no sensibles.

Se ha reportado colitis pseudomembranosa con el uso de antibióticos, y puede variar en cuanto a gravedad desde leve hasta riesgoso para la vida. Por lo tanto, es importante tener presente su diagnóstico en pacientes que desarrollan diarrea durante o después de recibir antibióticos. Aunque es poco probable que ocurra con antibióticos aplicados tópicamente, si se presenta diarrea prolongada o significativa, o si el paciente experimenta calambres abdominales, se debe discontinuar inmediatamente el tratamiento y los pacientes deben ser estudiados.

En raras ocasiones se ha reportado una prolongación anormal en el tiempo de protrombina (incremento en INR) en pacientes que reciben Clavulin y anticoagulantes orales. Se debe instituir una vigilancia adecuada cuando se prescriban anticoagulantes de manera concurrente. Es posible que se requiera ajustar la dosis de los anticoagulantes orales para mantener el nivel deseado de anticoagulación.

En algunos pacientes que reciben Clavulin, se han observado cambios en las pruebas de función hepática. La importancia clínica de estos cambios es incierta, pero Clavulin debe administrarse cuidadosamente en los pacientes que exhiben indicios de disfunción hepática.

En raras ocasiones se ha comunicado ictericia colestásica, la cual puede ser severa, pero generalmente reversible. Los signos y síntomas pueden hacerse evidentes hasta que transcurren seis semanas a partir de la suspensión del tratamiento.

En aquellos pacientes con insuficiencia renal, debe realizarse un ajuste en la dosificación de Clavulin siguiendo las recomendaciones de la sección Dosis y Administración.

En muy raras ocasiones, y particularmente en la terapia parenteral, se ha observado cristaluria en pacientes con diuresis reducida. Durante la administración de dosis altas de amoxicilina trihidratada, se recomienda mantener una ingesta de líquidos y una diuresis adecuadas, con el fin de

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

reducir la posibilidad de ocurrencia de cristaluria asociada con la administración de amoxicilina trihidratada.

Las formulaciones Clavulin en suspensión contienen 12.5 mg de aspartame por cada dosis de 5 ml, constituyendo una fuente de fenilalanina, por lo que deben emplearse con precaución en aquellos pacientes con fenilcetonuria.

Nuevas Interacciones: No se recomienda el uso concomitante de probenecid. El probenecid disminuye la secreción tubular renal de amoxicilina. Su uso concomitante con Clavulin puede ocasionar una demora y un aumento en los niveles sanguíneos de amoxicilina, mas no de clavulanato.

El uso concomitante de alopurinol, durante el tratamiento con amoxicilina, puede aumentar la probabilidad de ocurrencia de reacciones alérgicas en la piel. No existen datos sobre el uso concomitante de Clavulin y alopurinol.

Al igual que otros antibióticos, Clavulin es capaz de afectar la microflora intestinal, produciendo una disminución en la reabsorción de estrógenos y reduciendo la eficacia de los anticonceptivos orales combinados.

En la literatura existen casos raros de incrementos en el índice internacional normalizado, en pacientes mantenidos bajo terapia con acenocumarol o warfarina, y que tienen un ciclo prescrito de amoxicilina. Si se requiere la coadministración, se debe vigilar cuidadosamente el tiempo de protrombina o el índice internacional normalizado al adicionar o retirar la administración de Clavulin.

Después del inicio de amoxicilina mas ácido clavulánico oral, en pacientes recibiendo micofenolato de mofetil, se ha reportado una reducción de aproximadamente 50% en la concentración pre-dosis del metabolito activo ácido micofenólico. El cambio en el nivel pre-dosificación puede no representar exactamente los cambios en la exposición general al MPA

Precauciones Especiales de Almacenamiento

Precauciones Especiales de Almacenamiento

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Las presentaciones orales de Clavulin deben almacenarse en un lugar seco a una temperatura igual o menor a 30°C.

Los frascos de Clavulin en tabletas deben mantenerse herméticamente cerrados, asimismo, las tabletas deben colocarse en recipientes a prueba de humedad.

Una vez reconstituida, la formulación Clavulin en suspensión debe almacenarse en un refrigerador (mas no congelarse) y utilizarse dentro de los 7 días posteriores.

Instrucciones para su Uso/Manejo

Clavulin 375 mg y 500 mg en tabletas: Ninguna

Clavulin 156 mg y 312 mg en suspensión: Al momento de su preparación, debe reconstituirse el polvo seco para formar una suspensión oral, tal como se detalla más adelante:

- Antes de usarse, verifique que el sello de garantía se encuentre intacto.
- Voltee y agite el frasco para aflojar el polvo.
- Llene el frasco con agua (según se indica adelante). Voltee y agite bien.
- Alternativamente, llene con agua hasta justo abajo de la marca en la etiqueta del frasco.
- Voltee y agite bien, luego llene con agua hasta la marca. Voltee y agite otra vez.
- Agite bien antes de cada administración.

3.4.35. VISIONEER® 1000 mg

Expediente : 20029768

Radicado : 2013079962

Fecha : 2013/07/26

Interesado : Pfizer S.A.S

Composición: Cada tableta contiene 1000 mg de levetiracetam.

Forma farmacéutica: Tableta cubierta con película

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Indicaciones: Monoterapia en el tratamiento de las crisis parciales con o sin generalización secundaria en pacientes epilépticos desde los 16 años de edad recientemente diagnosticados. Indicado como terapia coadyuvante en: el tratamiento de las crisis parciales con o sin generalización secundaria en pacientes epilépticos adultos y niños desde los 4 años de edad. en el tratamiento de crisis mioclónicas en adultos y adolescentes desde los 12 años de edad con epilepsia mioclónica juvenil, el tratamiento de crisis tónico clónicas en adultos y niños desde los 4 años de edad con epilepsia generalizada idiopática.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al levetiracetam y a otros derivados de la pirrolidona o a algunos de los excipientes. Se recomienda ajustar las dosis en los pacientes con función renal comprometida. Niños menores de 4 años. 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 la modificación de las contraindicaciones, solicitadas por el interesado mediante escrito radicado bajo el número de la referencia, teniendo en cuenta el concepto emitido en el Acta No. 55 de 2012, numeral 3.6.1.

Nuevas Contraindicaciones: Hipersensibilidad al levetiracetam y a otros derivados de la pirrolidona o a algunos de los excipientes. Se recomienda ajustar las dosis en los pacientes con función renal comprometida. Niños menores de 4 años. Embarazo y lactancia. Puede causar ideas de autolesión o suicidio.

- Información para prescribir basada en CDS versión 1.0 de 10 de mayo de 2011

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presentó respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 55 de 2012, numeral 3.6.1., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la modificación de Contraindicaciones para el producto de la referencia, así:

Nuevas Contraindicaciones: Hipersensibilidad al levetiracetam y a otros derivados de la pirrolidona o a algunos de los excipientes. Se recomienda

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

ajustar las dosis en los pacientes con función renal comprometida. Niños menores de 4 años. Embarazo y lactancia. Puede causar ideas de autolesión o suicidio.

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar la Información para prescribir basada en CDS versión 1.0 de 10 de mayo de 2011 y dar por terminado el llamado a revisión de oficio para el producto de la referencia.

3.4.36. ZOMIG® 2.5 mg

Expediente : 20057938
Radicado : 13059304
Fecha : 25/01/2013
Interesado : Astra Zeneca Uk Limited

Composición: Cada tableta recubierta contiene zolmitriptano 2.5 mg.

Forma farmacéutica: Tabletas recubiertas

Indicaciones: Tratamiento agudo de la migraña con o sin aura.

Contraindicaciones: Está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a uno de los componentes del producto. No debe administrarse en pacientes con hipertensión no controlada, menores de 18 años, embarazo, lactancia, ancianos, insuficiencia hepática.

Precauciones y Advertencias: Debe usarse únicamente si se ha establecido un diagnóstico claro de migraña. Debe descartarse cuidadosamente cualquier otra enfermedad neurológica potencialmente grave. Se carece de información sobre la utilización del Producto en la migraña hemiplejica obasilar. No debe administrarse en pacientes con síndrome de Wolff-Parkinson -White o con arritmias asociadas con otras vías de conducción cardiaca accesorias.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al concepto emitido en el Acta No. 25 de 2013, numeral 3.4.1, en el sentido de:

- Informar que AstraZeneca acoge la solicitud de la honorable Sala de ajustar el texto de la información para prescribir del producto para incluir

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

en la sección de advertencias “Pacientes que reciben inhibidores deMAO en las dos semanas anteriores a la administración” y para aclarar que la Contraindicación en el embarazo para el activo es Clase C.

En cuanto a la solicitud de allegar el inserto ajustado aclara que teniendo en cuenta que tanto las contraindicaciones y advertencias así como la demás información aplicable a este producto se encuentra contenida en la caja plegadiza, el producto no incluye inserto. Debido a esto AstraZeneca no ha solicitado aprobación para un inserto que acompañe al producto. Aclara que el diseño de la caja plegadiza del producto será actualizado para incluir el texto de las contraindicaciones y advertencias mencionadas, y posteriormente será presentada para aprobación del grupo técnico mediante un alcance al radicado del estudio de evaluación y aprobación del registro sanitario del producto

Por otra parte solicita aclaración con respecto a la solicitud de la Sala de ajustar el texto de las indicaciones ya que el producto no está indicado en “cefalea en racimo”. Tal como se evidencia en la solicitud presentada mediante radicado 2013007274 del 25 de Enero de 2013, origen del mencionado concepto, la única indicación del producto Zomig® 2.5 mg tabletas es “Tratamiento agudo de la migraña con o sin aura”. Además esta es la única indicación que fue incluida en el texto de la información para prescribir que fue allegada en dicho radicado. En ningún aparte del texto de la información para prescribir presentado se hace mención alguna a la indicación de “cefalea en racimo”.

Es posible que la confusión se haya presentado porque la presentación en aerosol nasal del producto Zomig® ha demostrado eficacia en la “cefalea de racimo” y cuenta con la aprobación de esta indicación en los países en los que se comercializa. Sin embargo aclaramos que la presentación nasal no se encuentra registrada en Colombia y que la solicitud que fue presentada mediante el radicado 2013007274 del 25 de Enero de 2013 solamente hace referencia al producto Zomig® 2.5 mg tabletas, el cual reiteramos solamente tiene la indicación Tratamiento agudo de la migraña con o sin aura”.

Por lo tanto consideran que no se hace necesario realizar ajuste alguno en las indicaciones incluidas en el texto de la información para prescribir.

Teniendo en cuenta esta respuesta, solicitamos emitir concepto favorable para las solicitudes presentadas a continuación en los numerales 2 y 3.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Teniendo en cuenta que en el concepto expresado por la Sala especializada de medicamentos y productos biológicos de la Comisión Revisora en el Acta 25/2013 numeral 3.4.1 por un lado se solicitó especificar en la sección de contraindicaciones de la Información para prescribir que la contraindicación en el embarazo es Clase C pero por otro lado en el texto de las nuevas contraindicaciones aprobadas mediante la mencionada Acta solo se incluyó “Embarazo y Lactancia”, solicitamos efectuar la siguiente corrección para que el texto de las contraindicaciones aprobado para el producto quede totalmente alineado con el texto incluido en la información para prescribir que estamos presentando en el anexo 4:

Contraindicaciones

- Zomig está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a cualquiera de los componentes del producto
- Hipertensión no controlada
- Menores de 18 años
- Ancianos
- Cardiopatía isquémica
- Vasoespasmo coronario /angina de Prinzmetal.
- Antecedente de accidente cerebrovascular (ACV) o accidente isquémico transitorio (AIT).
- Administración concomitante de Zomig con ergotamina o derivados de ergotamina u otros agonistas del receptor 5-HT₁
- Embarazo clase C y lactancia Advertencias Especiales y Precauciones Especiales de Uso
- Insuficiencia hepática.
- Debe usarse únicamente si se ha establecido un diagnóstico claro de migraña.
- Debe descartarse cuidadosamente cualquier otra enfermedad neurológica potencialmente grave. No existen datos sobre el uso de Zomig en la migraña hemipléjica o basilar.
- No debe administrarse en pacientes con síndrome de Wolff-Parkinson-White sintomático o con arritmias asociadas con otras vías de conducción cardíaca accesorias.
- Pacientes que reciben inhibidores de MAO en las dos semanas anteriores a la administración de Zomig.

Aprobación de la Información para prescribir

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Teniendo en cuenta la modificación requerida por la honorable Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora en el Acta No. 25 de 2013, numeral 3.4. en el sentido de actualizar el texto de las Contraindicaciones y Advertencias con la adición de “clase C” en la contraindicación de embarazo y con la inclusión de la advertencia “Pacientes que reciben inhibidores de MAO en las dos semanas anteriores a la administración de Zomig.”, me permito solicitar:

Aprobación del texto de la información para prescribir clave 2-2013, fecha de preparación de la versión Julio de 2013, el cual corresponde a una versión actualizada de la información para prescribir presentada mediante el radicado que dio origen al concepto expresado en el Acta No. 25 de 2013, numeral 3.4.1

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presentó respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 25 de 2013, numeral 3.4.1., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar las Contraindicaciones del productos de la referencia, quedando así:

Contraindicaciones

- Zomig está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a cualquiera de los componentes del producto
- Hipertensión no controlada
- Menores de 18 años
- Ancianos
- Cardiopatía isquémica
- Vasoespasmo coronario /angina de Prinzmetal.
- Antecedente de accidente cerebrovascular (ACV) o accidente isquémico transitorio (AIT).
- Administración concomitante de Zomig con ergotamina o derivados de ergotamina u otros agonistas del receptor 5-HT1
- Embarazo clase C y lactancia Advertencias Especiales y Precauciones Especiales de Uso
- Insuficiencia hepática.
- Debe usarse únicamente si se ha establecido un diagnóstico claro de migraña.

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

- Debe descartarse cuidadosamente cualquier otra enfermedad neurológica potencialmente grave. No existen datos sobre el uso de Zomig en la migraña hemipléjica o basilar.
- No debe administrarse en pacientes con síndrome de Wolff-Parkinson-White sintomático o con arritmias asociadas con otras vías de conducción cardíaca accesorias.
- Pacientes que reciben inhibidores de MAO en las dos semanas anteriores a la administración de Zomig.

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el texto de la información para prescribir clave 2-2013, fecha de preparación de la versión Julio de 2013 para el producto de la referencia.

**3.4.37. ATOVAROL CBG 10 mg
 ATOVAROL CBG 20 mg
 ATOVAROL CBG 40 mg**

Expediente : 19942638 / 19943098 / 19964318
Radicado : 13059255
Fecha : 19/07/2013
Interesado : Procaps S.A.

Composición: Cada cápsula contiene: atorvastatina cálcica equivalente a atorvastatina base 10 mg.

Forma farmacéutica: Cápsula blanda

Indicaciones: Coadyuvante en el manejo de las dislipoproteinemias.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a sus componentes, enfermedad hepática o elevación persistentes de las transaminasas séricas (mas de tres veces del límite normal superior), embarazo y lactancia. Utilícese con precaución en pacientes con historia de enfermedad hepática o de consumo importante de alcohol. Las mujeres de edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo adecuado y no tener planes de quedar embarazadas.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al concepto emitido en al Acta

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

No. 25 de 2013 numeral 3.4.3, en el sentido de que el texto aprobado para las tres concentraciones sea unificado, quedando así:

“Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula. Se deberá evaluar el riesgo/beneficio de utilizar Atorvastatina cuando existen los siguientes problemas médicos: enfermedades metabólicas o endocrinas severas, desbalance severo de electrolitos; hipotensión; infecciones agudas severas; convulsiones descontroladas; cirugía mayor o trauma ya que estas condiciones podrían predisponer al desarrollo de insuficiencia renal secundaria o rabdomiolisis. Enfermedad hepática o alcoholismo. Producto de uso delicado, adminístrese por prescripción y bajo estricta vigilancia médica. No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia, ni durante la lactancia. A menos que el médico lo indique. Tómese las medidas necesarias para evitar el embarazo durante el tratamiento. No usar asociado con Gemfibrozilo, por el riesgo de producir enfermedades musculares graves. No exceda la dosis prescrita”

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda la unificación de Contraindicaciones para el producto Atovarol CBG en las concentraciones de 10 mg, 20 mg y 40 mg, quedando así:

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula. Se deberá evaluar el riesgo/beneficio de utilizar Atorvastatina cuando existen los siguientes problemas médicos: enfermedades metabólicas o endocrinas severas, desbalance severo de electrolitos; hipotensión; infecciones agudas severas; convulsiones descontroladas; cirugía mayor o trauma ya que estas condiciones podrían predisponer al desarrollo de insuficiencia renal secundaria o rabdomiolisis. Enfermedad hepática o alcoholismo. Producto de uso delicado, adminístrese por prescripción y bajo estricta vigilancia médica. No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia, ni durante la lactancia. A menos que el médico lo indique. Tómese las medidas necesarias para evitar el embarazo durante el tratamiento. No usar asociado con Gemfibrozilo, por el riesgo de producir enfermedades musculares graves. No exceda la dosis prescrita

Siendo las 13:30 horas del 19 de septiembre de 2013, se da por terminada la

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

sesión ordinaria virtual 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

MARIO FRANCISCO GUERRERO PABÓN
Miembro SEMPB Comisión Revisora

FABIO ANCIZAR ARISTIZABAL GUTIERREZ
Miembro SEMPB Comisión Revisora

LUCÍA DEL ROSARIO ARTEAGA DE GARCÍA
Miembro SEMPB Comisión Revisora

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

CLAUDIA YANETH NIÑO CORDERO
Coordinadora del Grupo de apoyo de las
Salas Especializadas de la Comisión Revisora

Revisó: CARLOS AUGUSTO SÁNCHEZ ESTUPIÑAN
Director de Medicamentos y Productos Biológicos
Secretario Técnico SEMPB Comisión Revisora

Acta No. 42 de 2013 Segunda Parte

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1