

COMISIÓN REVISORA

SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS

ACTA No. 21

SESIÓN ORDINARIA - PRESENCIAL

06, 07 Y 08 DE OCTUBRE DE 2014

ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM
2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR
3. TEMAS A TRATAR
 - 3.1. EVALUACIONES FARMACOLÓGICAS
 - 3.1.1. MEDICAMENTO NUEVO
 - 3.1.2. PRODUCTO NUEVO
 - 3.1.3. PRODUCTO BIOLÓGICO
 - 3.1.4. NUEVA ASOCIACIÓN
 - 3.1.5. NUEVA FORMA FARMACÉUTICA
 - 3.1.6. NUEVA CONCENTRACIÓN
 - 3.1.7. INCLUSIÓN EN NORMAS FARMACOLÓGICAS
 - 3.1.9. NUEVA DOSIFICACIÓN
 - 3.2. ESTUDIOS FARMACOCINÉTICOS
 - 3.3. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES
 - 3.4. MODIFICACIÓN DE CONTRAINDICACIONES
 - 3.5. MODIFICACIÓN DE CONDICIÓN DE VENTA

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

Acta No. 21 de 2014

Página 1 de 362

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

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

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

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

2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR

No aplica

3. TEMAS A TRATAR

3.1.1. MEDICAMENTO NUEVO.

3.1.1.1. BRINTELLIX

Expediente : 20080353
Radicado : 2014093405
Fecha : 2014/07/29
Interesado : Lundbeck Colombia S.A.S.
Fabricante : H. Lundbeck A/S

Composición: Cada comprimido recubierto contiene vortioxetina 1-[2-(2,4-dimetil-fenilsulfanil)-fenil]-piperazina como bromhidrato en 5 mg; 10 mg 15 mg y 20 mg.

Forma farmacéutica: Comprimido recubierto

Presentaciones comerciales: 5 mg; 10 mg 15 mg y 20 mg; en En Blister PVC/PVdC-Aluminio por 7, 14 y 28 Comprimidos

Acta No. 21 de 2014

Página 2 de 362

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Indicaciones: Brintellix está indicado para el tratamiento del trastorno depresivo mayor en adultos

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la vortioxetina o a cualquiera de los excipientes enumerados en la fórmula. Está contraindicado el uso concomitante de vortioxetina con inhibidores irreversibles no selectivos de la monoamino oxidasa (IMAO)

Precauciones: Brintellix no está recomendado para el tratamiento de la depresión en pacientes menores de 18 años ya que no se ha establecido la seguridad y eficacia de Brintellix en este grupo etario.

Los pacientes con historia de eventos relacionados con suicidio o que exhiben un grado significativo de ideación suicida antes del comienzo del tratamiento están en mayor riesgo de ideas suicidas o de intentos de suicidio, y deben ser vigilados estrechamente durante el tratamiento.

Al igual que otros antidepresivos, Brintellix debe introducirse con precaución en pacientes con historia de convulsiones o con epilepsia no controlada.

Advertencias: Al igual que cualquier antidepresivo con efecto serotoninérgico, el síndrome serotoninérgico, un cuadro potencialmente fatal, puede producirse con Brintellix, especialmente con el uso concomitante de otros agentes, como los IMAO, que pueden afectar los sistemas neurotransmisores serotoninérgicos.

Al igual que con cualquier antidepresivo con efecto serotoninérgico, pueden aparecer anomalías hemorrágicas, como equimosis, púrpura y hemorragia gastrointestinal. Se aconseja precaución en pacientes que toman anticoagulantes y/o medicamentos que pueden afectar la función plaquetaria (p. ej., AINE o ácido acetil salicílico (ASA)), y en pacientes con tendencias hemorrágicas conocida.

Reacciones adversas: La reacción adversa más frecuente fue náuseas. Las reacciones adversas fueron en su mayoría leves o moderadas y se produjeron en las primeras dos semanas de tratamiento. Estas reacciones fueron, por lo general, transitorias y no requirieron la suspensión del tratamiento. Las reacciones adversas gastrointestinales, como náuseas, ocurrieron con más frecuencia en mujeres que en hombres.

Interacciones: IMAO irreversibles no selectivos. Inhibidor reversible selectivo de MAO-A (moclobemida). IMAO reversible, no selectivo (linezolid). Inhibidor irreversible, selectivo de la MAO-B (selegilina, rasagilina). Medicamentos serotoninérgicos La coadministración con medicamentos serotoninérgicos (p. ej., tramadol, sumatriptán y otros triptanos) puede llevar al síndrome serotoninérgico.

Hierba de San Juan: *Hypericum perforatum*.

Inhibidores de la Citocromo P450. Inductores de la Citocromo P450

Dosificación y Grupo Etario: La dosis inicial recomendada de Brintellix es de 10 mg una vez por día, tomada con o sin comida.

De acuerdo con la respuesta individual, la dosis se puede aumentar a un máximo de 20 mg diarios o reducir a un mínimo de 5 mg diarios.

Después de la resolución de los síntomas depresivos, se recomienda continuar el tratamiento durante un mínimo de 6 meses para consolidar la respuesta antidepressiva. Para uso en Adultos.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química en aplicación del Decreto 2085 de 2002.
- Inserto radicado bajo el número de la referencia
- Información para prescribir radicado bajo el número de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, incluidos estudios preclínicos y clínicos comparativos, 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 comprimido recubierto contiene vortioxetina 1-[2-(2,4-dimetil-fenilsulfanil)-fenil]-piperazina como bromhidrato en 5 mg; 10 mg 15 mg y 20 mg.

Forma farmacéutica: Comprimido recubierto

Indicaciones: Brintellix está indicado para el tratamiento del trastorno depresivo mayor en adultos

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la vortioxetina o a cualquiera de los excipientes enumerados en la fórmula. Está contraindicado el uso concomitante

de vortioxetina con inhibidores irreversibles no selectivos de la monoamino oxidasa (IMAO)

Precauciones: Brintellix no está recomendado para el tratamiento de la depresión en pacientes menores de 18 años ya que no se ha establecido la seguridad y eficacia de Brintellix en este grupo etario.

Los pacientes con historia de eventos relacionados con suicidio o que exhiben un grado significativo de ideación suicida antes del comienzo del tratamiento están en mayor riesgo de ideas suicidas o de intentos de suicidio, y deben ser vigilados estrechamente durante el tratamiento.

Al igual que otros antidepresivos, Brintellix debe introducirse con precaución en pacientes con historia de convulsiones o con epilepsia no controlada.

Advertencias: Al igual que cualquier antidepresivo con efecto serotoninérgico, el síndrome serotoninérgico, un cuadro potencialmente fatal, puede producirse con Brintellix, especialmente con el uso concomitante de otros agentes, como los IMAO, que pueden afectar los sistemas neurotransmisores serotoninérgicos.

Al igual que con cualquier antidepresivo con efecto serotoninérgico, pueden aparecer anomalías hemorrágicas, como equimosis, púrpura y hemorragia gastrointestinal. Se aconseja precaución en pacientes que toman anticoagulantes y/o medicamentos que pueden afectar la función plaquetaria (p. ej., AINE o ácido acetil salicílico (ASA)), y en pacientes con tendencias hemorrágicas conocida.

Reacciones adversas: La reacción adversa más frecuente fue náuseas. Las reacciones adversas fueron en su mayoría leves o moderadas y se produjeron en las primeras dos semanas de tratamiento. Estas reacciones fueron, por lo general, transitorias y no requirieron la suspensión del tratamiento. Las reacciones adversas gastrointestinales, como náuseas, ocurrieron con más frecuencia en mujeres que en hombres.

Interacciones: IMAO irreversibles no selectivos. Inhibidor reversible selectivo de MAO-A (moclobemida). IMAO reversible, no selectivo (linezolid). Inhibidor irreversible, selectivo de la MAO-B (selegilina, rasagilina). Medicamentos serotoninérgicos La coadministración con medicamentos serotoninérgicos (p. ej., tramadol, sumatriptán y otros triptanos) puede llevar al síndrome serotoninérgico.

Hierba de San Juan: *Hypericum perforatum*.

Inhibidores de la Citocromo P450. Inductores de la Citocromo P450

Dosificación y Grupo Etario: La dosis inicial recomendada de Brintellix es de 10 mg una vez por día, tomada con o sin comida.

De acuerdo con la respuesta individual, la dosis se puede aumentar a un máximo de 20 mg diarios o reducir a un mínimo de 5 mg diarios.

Después de la resolución de los síntomas depresivos, se recomienda continuar el tratamiento durante un mínimo de 6 meses para consolidar la respuesta antidepressiva. Para uso en Adultos.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 19.10.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto y la información para prescribir radicado bajo número 2014093405, para el producto de la referencia.

Asimismo, la Sala recomienda declarar el principio activo vortioxetina como nueva entidad química a la luz del Decreto 2085 de 2002.

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.

3.1.1.2. OPSUMIT®

Expediente : 20073590
Radicado : 2014022034/2014096665
Fecha : 2014/08/04
Interesado : Biotoscana S.A
Fabricante : Patheon Italia S.P.A

Composición: Cada tableta contiene macitentan 10.00 mg

Forma farmacéutica: Tabletas recubierta

Indicaciones: En el tratamiento a largo plazo de la hipertensión arterial pulmonar (HAP) en pacientes de clase funcional II a III OMS para reducir la morbilidad y el riesgo de mortalidad.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a macitentan o a cualquiera de sus excipientes. Embarazo. Mujeres en edad potencial de embarazo que no estén usando un método eficaz de contracepción. Antes de iniciar el tratamiento, se debe observar la elevación de las aminotransferasas hepáticas, por ejemplo, aspartato amino-transferasa (AST) y/o alanina aminotransferasa (ALT) en más de tres veces el nivel superior normal.

Advertencias y precauciones:

Función hepática

Las elevaciones de las aminotransferasas hepáticas (AST, ALT) han sido asociadas con HAP y con otros antagonistas de los receptores de endotelina (ERAS). No se debe iniciar Opsumit en pacientes con transaminasas elevadas ($> 3 \times \text{LSN}$) en la línea basal. Debido a la falta de datos, el tratamiento con Opsumit no puede ser recomendado en pacientes con insuficiencia hepática moderada y grave.

Los valores de las enzimas hepáticas deben determinarse antes de iniciar el tratamiento y la prueba debe repetirse según criterio clínico. Si se producen, inexplicables elevaciones de aminotransferasas clínicamente relevantes y persistentes, o si las elevaciones van acompañadas de un aumento de la bilirrubina $> 2 \times \text{LSN}$, o por síntomas clínicos de lesión hepática, se debe suspender Opsumit. El reinicio de tratamiento puede ser considerado después del regreso de los niveles de las enzimas hepáticas dentro del rango normal en pacientes que no han experimentado síntomas clínicos de daño hepático. Se recomienda el consejo de un hepatólogo.

Concentración de Hemoglobina

Al igual que con otras ERAS, el tratamiento con Opsumit puede estar asociado con una disminución de la concentración de hemoglobina. En los estudios controlados con placebo, las disminuciones relacionadas con macitentan en la concentración de hemoglobina se produjeron temprano y los niveles se mantuvieron estables durante el tratamiento crónico. Se han reportado con Opsumit y otras ERAS casos de anemia que requerían transfusiones sanguíneas. No se recomienda el inicio de Opsumit en pacientes con anemia severa antes del tratamiento. Se recomienda que las concentraciones de hemoglobina sean medidas antes de la iniciación del tratamiento y de las pruebas repetidas durante el tratamiento como se indica clínicamente.

Enfermedad pulmonar veno- oclusiva (EPVO)

Acta No. 21 de 2014

Página 7 de 362

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Se han reportado casos de edema pulmonar con vasodilatadores (principalmente prostaciclina) cuando se utilizan en pacientes con enfermedad pulmonar veno-oclusiva. En consecuencia, si se presentan signos de edema pulmonar cuando se administra Opsumit en pacientes con HAP, se debe considerar la posibilidad de enfermedad veno-oclusiva pulmonar asociada.

Función renal

Los pacientes con insuficiencia renal moderada o severa pueden correr un mayor riesgo de sufrir una caída en la presión arterial y anemia durante el tratamiento con Opsumit. Por lo tanto, debe considerarse el control de la presión arterial y de la hemoglobina. No hay experiencia con el uso de Opsumit en pacientes con insuficiencia renal grave o aquellos sometidos a diálisis; por lo tanto, el uso de Opsumit no se recomienda en estos pacientes.

Hipertensión arterial pulmonar en pacientes con infección por VIH, drogas y toxinas
Existe una experiencia limitada del uso de OPSUMIT en pacientes con HAP asociada a infección por el VIH, los medicamentos y toxinas.

Embarazo y período de lactancia

Debido al alto riesgo de mortalidad en madre y feto, el HAP es una contraindicación durante el embarazo. Hay datos muy limitados (casos únicos) relativos al uso de Opsumit® en embarazadas. El riesgo potencial en humanos aún se desconoce. Los estudios experimentales realizados en animales han mostrado teratogenicidad. Debe advertirse a las mujeres que reciben tratamiento con Opsumit® la existencia de riesgo de daño al feto.

Opsumit® está contraindicado durante el embarazo.

El tratamiento con Opsumit® solo se debe iniciar en mujeres en edad fértil cuando se haya descartado la posibilidad de un embarazo, se haya proporcionado asesoramiento adecuado sobre la anticoncepción y se utilicen métodos anticonceptivos fiables.

Las mujeres no deben quedar embarazadas durante el mes posterior a la suspensión de Opsumit®. Debido a un posible fallo en el anticonceptivo hormonal durante el tratamiento con Opsumit® y en vista del riesgo de que la hipertensión pulmonar empeore considerablemente a causa del embarazo, se recomienda realizar pruebas de embarazo mensuales durante el tratamiento con Opsumit® para una detección temprana del embarazo.

Se desconoce si el macitentan se excreta en la leche materna en humanos. En ratas, el macitentan y sus metabolitos se excretan en la leche durante la lactancia. No se recomienda el uso de Opsumit® durante el período de lactancia.

Fertilidad masculina

Se observó el desarrollo de atrofia tubular testicular en los machos después del tratamiento de por vida con macitentan en ratas. La relevancia de este hallazgo para los humanos es desconocido.

Excipientes

Opsumit contiene lactosa monohidrato. Los pacientes con problemas hereditarios poco frecuentes de intolerancia a la galactosa, deficiencia de Lapp-lactasa o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar Opsumit.

Reacciones adversas:

Experiencia a partir de los ensayos clínicos: La seguridad de macitentan ha sido evaluada en un estudio clínico controlado con placebo a largo plazo de 742 pacientes con HAP sintomática, en un estudio clínico controlado con placebo con 379 pacientes con hipertensión esencial, y en un estudio clínico controlado con placebo con 178 pacientes con fibrosis pulmonar idiopática.

La determinación de la frecuencia no tiene en cuenta otros factores como la variación de duración del estudio, las condiciones pre-existentes, y las características basales de los pacientes.

La frecuencia se informa de acuerdo con la clasificación de órganos con la siguiente definición:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$, $<1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $<1/100$), raras ($\geq 1/10000$, $<1/1000$), muy raras ($<1/10000$).

Clasificación de órganos del sistema	HAP Doble-ciego (SERAPHIN)		Agrupado doble-ciego (ver arriba)		Frecuencia
	Macitentan 10 mg (N=242)	Placebo (N=249)	Macitentan 10 mg (N=423)	Placebo (N=370)	
Infecciones e infestaciones					
Nasofaringitis	14%	10%	9%	7%	Muy Común
Bronquitis	12%	6%	10%	6%	Muy Común
Faringitis	6%	3%	4%	2%	Común
Influenza	6%	2%	5%	2%	Común
Infección Tracto Urinario	9%	6%	6%	5%	Común
Gastroenteritis	3%	1%	2%	1%	Común
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático					
Anemia	13%	3%	11%	2%	Muy Común
Trastornos del sistema nervioso					
Dolor de cabeza	14%	9%	11%	10%	Muy

Acta No. 21 de 2014

Página 9 de 362

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

					Común
Trastornos del sistema reproductor y de la mama *	N=194 Mujer	N=184 Mujer	N=249 Mujer	N=230 Mujer	
Trastornos Menstruales (principalmente sangrado)	5%	1%	4%	1%	Común
Quiste ovárico	1.5%	0%	1%	0%	Común

* Incidencias en pacientes femeninos en tratamiento

El edema/retención de fluido ha sido asociado con el uso de ERAs y también es una manifestación clínica de la insuficiencia del ventrículo derecho y la enfermedad subyacente HAP. En un estudio doble ciego a largo plazo en pacientes con HAP, la incidencia de edema en EAs usando macitentan 10 mg en grupos de tratamiento y de placebo fue de 11,0 eventos / 100 pacientes-año con macitentan 10 mg en comparación con 12,5 eventos / 100 pacientes-año con el placebo. La incidencia de edema / retención de líquidos en las personas de edad fue de 15,3 eventos / 100 pacientes-año con macitentan 10 mg en comparación con el 17,7 eventos / 100 pacientes-año en el grupo placebo.

La hipotensión se ha asociado al uso de antagonistas del receptor de endotelina. En un estudio doble ciego a largo plazo en pacientes con HAP, la hipotensión como se informó un EA para 7,0% y el 4,4% de los pacientes con macitentan 10 mg y placebo, respectivamente. Esto corresponde a 3,5 eventos / 100 pacientes-año con macitentan 10 mg en comparación con 2,7 eventos / 100 pacientes-año en el grupo placebo

Anormalidades de laboratorio:

Aminotransferasas hepáticas: La incidencia de elevación de transaminasas (ALT/AST) > 3 x LSN fue del 3,4% en macitentan 10 mg y del 4,5 % en el grupo placebo en un estudio doble ciego en pacientes con HAP. Las elevaciones > 5 x LSN se produjeron en el 2,5% de los pacientes en macitentan 10 mg frente a 2 % de los pacientes tratados con placebo.

Hemoglobina: En un estudio doble ciego en pacientes con HAP, macitentan 10 mg se asoció con una disminución media de la hemoglobina en comparación con el placebo de 1 g / dl. Una disminución del valor inicial en la concentración de hemoglobina por debajo de 10 g / dl se reportó en el 8,7% de los pacientes tratados con 10 mg macitentan y el 3,4 % de los pacientes tratados con placebo.

Glóbulos blancos: En un estudio doble ciego en pacientes con HAP, macitentan 10 mg se asoció con una disminución en el recuento de leucocitos media respecto al valor basal de $0,7 \times 10^9 / L$ versus ningún cambio en los pacientes tratados con placebo.

Acta No. 21 de 2014

Página 10 de 362

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Las plaquetas: En un estudio doble ciego en pacientes con HAP, macitentan 10 mg se asoció con una disminución en el recuento de plaquetas promedio de $17 \times 10^9 / L$, frente a una disminución media de $11 \times 10^9 / L$ en los pacientes tratados con placebo

Interacciones:

El metabolismo de macitentan a su metabolito activo es catalizado por el CYP3A4 y en menor medida por el CYP2C19. Macitentan y su metabolito activo no tienen efectos inhibidores relevantes sobre las enzimas del CYP.

Macitentan no es ni un sustrato ni un inhibidor de las proteínas de resistencia a múltiples fármacos (P-gp, MDR- 1). Macitentan y su metabolito activo no son ni sustratos ni inhibidores de los polipéptidos transportadores (OATP1B1 y OATP1B3) a concentraciones clínicamente relevantes.

En concentraciones clínicamente relevantes macitentan y su metabolito activo no interactúan con las proteínas implicadas en el transporte de sal biliar hepática; es decir, la bomba de exportación de sales biliares (BSEP) y el polipéptido cotransportador de taurocolato de sodio-dependiente (PNCT), que son responsables de las elevaciones de las aminotransferasas hepáticas.

Las investigaciones específicas de las interacciones con otros medicamentos revelaron lo siguiente:

Warfarina: Macitentan administrado como múltiples dosis de 10 mg una vez al día no tuvo ningún efecto sobre la exposición a la S-warfarina (sustrato de CYP2C9) o a la R - warfarina después de una dosis única de 25 mg de warfarina. El efecto farmacodinámico de la warfarina en el Cociente Internacional Normalizado (INR) no fue afectado por macitentan. Los datos correspondientes no están disponibles para el acenocumarol y el fenprocumón.

Sildenafil: En estado de equilibrio, la exposición a sildenafil 20 mg tres veces al día durante la administración concomitante de macitentan 10 mg una vez al día, se incrementó en un 15 % para el AUC y en un 26% para Cmax. La exposición al metabolito activo de sildenafil se incrementó en un 8 % para el AUC y en un 10% para Cmax durante la administración concomitante de macitentan. Sildenafil, un sustrato CYP3A4, no afectó a la farmacocinética de macitentan (incremento del AUC en un 6 % y disminución de la Cmax en un 1 %), mientras que hubo una reducción del 15 % del AUC y una reducción del 18 % de la Cmax para el metabolito activo de macitentan.

Estos cambios no se consideran clínicamente relevantes. En un ensayo controlado con placebo en pacientes con HAP, se demostró la eficacia y la seguridad de macitentan en combinación con sildenafil.

Ketoconazol: En la presencia de ketoconazol 400 mg al día, un fuerte inhibidor de CYP3A4, la exposición expresada como AUC de una dosis oral única de 10 mg de macitentan aumentó en dos veces aproximadamente. El C_{max} aumentó en un 28 % en presencia de ketoconazol. El AUC y el C_{max} del metabolito activo de macitentan se redujeron en un 26 % y en un 51 %, respectivamente. Sin embargo, estos efectos no son considerados como clínicamente relevantes; por consiguiente, Opsumit puede ser combinado con inhibidores potentes de CYP3A4.

Ciclosporina A: El tratamiento concomitante con ciclosporina A 100 mg, b.i.d., un inhibidor combinado de CYP3A4 y OATP, no alteró la exposición en estado estacionario de macitentan (incremento del AUC en un 10 % y disminución de la C_{max} en un 3 %) o de su metabolito activo (disminución en el AUC y la C_{max} en un 3% y 4%, respectivamente) en un grado clínicamente relevante.

Rifampicina: El tratamiento concomitante con rifampicina 600 mg al día, un potente inductor de CYP3A4, redujo la exposición en estado estacionario de macitentan expresado como AUC y la C_{max} en un 79 % y 60 %, pero no afectó la exposición al metabolito activo (no hay cambio en el AUC y en el aumento de la C_{max} en un 17 %). Se debe considerar la disminución de la eficacia de macitentan en la presencia de un potente inductor de CYP3A4 tal como la rifampicina.

Anticonceptivos hormonales: No se han realizado estudios específicos de interacción con anticonceptivos. No se puede excluir la eficacia de los anticonceptivos hormonales. Por esta razón, los anticonceptivos hormonales solos, independientemente de su vía de administración (es decir, oral, intramuscular, transdérmica, formas vaginales e implantables) no se consideran como métodos anticonceptivos confiables.

Dosificación y Grupo Etario:

Posología y forma de administración

Opsumit es eficaz cuando se utiliza como monoterapia o en combinación con fosfodiesterasa-5 inhibidores o prostanoides inhalados/oral.

El tratamiento sólo debe ser iniciado por un médico con experiencia en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar.

Opsumit se debe tomar por vía oral en una dosis de 10 mg una vez al día, con o sin comida.

Las tabletas recubiertas con película no se pueden fragmentar, por consiguiente, deben tragarse enteras.

Dosificación en insuficiencia hepática

Basados en los datos farmacocinéticos, no se requiere ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o grave.

No existe experiencia clínica con el uso de Opsumit en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave. Por lo tanto, no se recomienda el uso de Opsumit en estos pacientes

Dosificación en la insuficiencia renal

Basados en los datos farmacocinéticos, no se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal. No existe experiencia clínica con el uso de Opsumit en pacientes con HAP con insuficiencia renal grave. Por lo tanto, no se recomienda el uso de Opsumit en pacientes con insuficiencia renal grave o en aquellos sometidos a diálisis.

Dosificación en pacientes ancianos: No se requiere ajuste de dosis en pacientes mayores de 65 años.

Niños y adolescentes

La seguridad y eficacia de Opsumit en niños menores de 12 años aún no han sido establecidas. Existe una experiencia limitada en pacientes pediátricos mayores de 12 años de edad. La dosis recomendada es de 10 mg una vez al día.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al concepto emitido mediante Acta No. 09 de 2014, numeral 3.1.1.1., para continuar con la aprobación del 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

Acta No. 21 de 2014

Página 13 de 362

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

2014, numeral 3.1.1.1., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar las Interacciones y el ítem de Embarazo y Lactancia, para el producto de la referencia, quedando así:

Interacciones:

El metabolismo de macitentan a su metabolito activo es catalizado por el CYP3A4 y en menor medida por el CYP2C19. Macitentan y su metabolito activo no tienen efectos inhibidores relevantes sobre las enzimas del CYP.

Macitentan no es ni un sustrato ni un inhibidor de las proteínas de resistencia a múltiples fármacos (P-gp, MDR- 1). Macitentan y su metabolito activo no son ni sustratos ni inhibidores de los polipéptidos transportadores (OATP1B1 y OATP1B3) a concentraciones clínicamente relevantes.

En concentraciones clínicamente relevantes macitentan y su metabolito activo no interactúan con las proteínas implicadas en el transporte de sal biliar hepática; es decir, la bomba de exportación de sales biliares (BSEP) y el polipéptido cotransportador de taurocolato de sodio-dependiente (PNCT), que son responsables de las elevaciones de las aminotransferasas hepáticas.

Las investigaciones específicas de las interacciones con otros medicamentos revelaron lo siguiente:

Warfarina: Macitentan administrado como múltiples dosis de 10 mg una vez al día no tuvo ningún efecto sobre la exposición a la S-warfarina (sustrato de CYP2C9) o a la R - warfarina después de una dosis única de 25 mg de warfarina. El efecto farmacodinámico de la warfarina en el Cociente Internacional Normalizado (INR) no fue afectado por macitentan. Los datos correspondientes no están disponibles para el acenocumarol y el fenprocumol.

Sildenafil: En estado de equilibrio, la exposición a sildenafil 20 mg tres veces al día durante la administración concomitante de macitentan 10 mg una vez al día, se incrementó en un 15 % para el AUC y en un 26% para Cmax. La exposición al metabolito activo de sildenafil se incrementó en un 8 % para el AUC y en un 10% para Cmax durante la administración concomitante de macitentan. Sildenafil, un sustrato CYP3A4, no afectó a la farmacocinética de macitentan (incremento del AUC en un 6 % y disminución de la Cmax en un 1 %), mientras que hubo una reducción del 15 % del AUC y una reducción del 18 % de la Cmax para el metabolito activo de macitentan. Estos cambios no se consideran clínicamente

relevantes. En un ensayo controlado con placebo en pacientes con HAP, se demostró la eficacia y la seguridad de macitentan en combinación con sildenafil.

Ketoconazol: En la presencia de ketoconazol 400 mg al día, un fuerte inhibidor de CYP3A4, la exposición expresada como AUC de una dosis oral única de 10 mg de macitentan aumentó en dos veces aproximadamente. El C_{max} aumentó en un 28 % en presencia de ketoconazol. El AUC y el C_{max} del metabolito activo de macitentan se redujeron en un 26 % y en un 51 %, respectivamente. Sin embargo, estos efectos no son considerados como clínicamente relevantes; por consiguiente, Opsumit puede ser combinado con inhibidores potentes de CYP3A4.

Ciclosporina A: El tratamiento concomitante con ciclosporina A 100 mg, un inhibidor combinado de CYP3A4 y OATP, no alteró la exposición en estado estacionario de macitentan (incremento del AUC en un 10 % y disminución de la C_{max} en un 3 %) o de su metabolito activo (disminución en el AUC y la C_{max} en un 3% y 4%, respectivamente) en un grado clínicamente relevante.

Rifampicina: El tratamiento concomitante con rifampicina 600 mg al día, un potente inductor de CYP3A4, redujo la exposición en estado estacionario de macitentan expresado como AUC y la C_{max} en un 79 % y 60 %, pero no afectó la exposición al metabolito activo (no hay cambio en el AUC y en el aumento de la C_{max} en un 17 %). Se debe considerar la disminución de la eficacia de macitentan en la presencia de un potente inductor de CYP3A4 tal como la rifampicina.

Anticonceptivos hormonales: No se han realizado estudios específicos de interacción con anticonceptivos. No se puede excluir la eficacia de los anticonceptivos hormonales. Por esta razón, los anticonceptivos hormonales solos, independientemente de su vía de administración (es decir, oral, intramuscular, transdérmica, formas vaginales e implantables) no se consideran como métodos anticonceptivos confiables.

Embarazo y período de lactancia:

Opsumit está contraindicado durante el embarazo. Hay datos muy limitados (casos únicos) relativos al uso de Opsumit en embarazadas. El riesgo potencial en humanos aún se desconoce. Los estudios experimentales realizados en animales han mostrado teratogenicidad. Debe advertirse a las mujeres que reciben tratamiento con Opsumit la existencia de riesgo de daño al feto.

3.1.1.3. KYPROLIS®

Expediente : 20062398
Radicado : 2013055462/14035611/2014043724/14049237
Fecha : 2014/04/11-2014/04/14
Interesado : Biotoscana S.A.
Fabricante : DSM Pharmaceuticals Inc.

Composición: Cada vial contiene 60 mg de carfilzomib.

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado.

EL interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto 2014000632, emitido en relación al concepto del Acta No. 39 de 2013, numeral 3.1.1.1., lo anterior para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- La Evaluación Farmacológica del producto Kyprolis®, con las Indicaciones, Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones declaradas en el formulario de Comisión Revisora adjunto a este escrito.
- La información para Prescribir y el Inserto Versión 1, de Julio de 2012.
- La declaración del principio activo Carfilzomib como Nueva Entidad Química, para efectos de la Protección de Datos de prueba, a la luz del Decreto 2085 de 2012.
- La inclusión en Normas Farmacológicas solo después de la concesión del Registro Sanitario.

Finalmente el interesado aclara que mediante radicado No. 2014023446 de 03 de marzo de 2014, se presentó la solicitud de prórroga por un mes adicional para la presentación de la respuesta al auto de referencia 2014000632

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no allego la información solicitada mediante Acta No. 39 de 2013, numeral 3.1.1.1., dentro del plazo solicitado por el mismo, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar el producto de la referencia.

3.1.1.4. SOLIFENACINA SUCCINATO

Expediente : 20073188
Radicado : 2014017248/2014083601
Fecha : 2014/07/10
Interesado : LaFranco S.A.S
Fabricante : LaFranco S.A.S

Composición:

Cada tableta contiene succinato de solifenacina 5 mg
Cada tableta contiene succinato de solifenacina 10 mg

Forma farmacéutica: Tableta

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

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

Precauciones:

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

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

Solifenacina puede provocar visión borrosa, somnolencia y fatiga. La capacidad para conducir y/o utilizar y manipular maquinaria se puede ver disminuida.

Acta No. 21 de 2014

Página 17 de 362

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

En aquellos pacientes en tratamiento con drogas anticolinérgicas, en los que se pretende hacer el cambio hacia la terapia con Solifenacina, se debe dejar un intervalo libre de medicación de mínimo una semana, con el fin de lograr el lavado completo del anterior medicamento y evitar las interferencias con el resultado clínico de Solifenacina. El efecto secundario más frecuente de Solifenacina es la resequedad en la boca, la cual está presente entre el 10 y 20% de los pacientes, dependiendo de la concentración usada (5 mg-10 mg). Sin embargo, este efecto ha sido calificado como leve en la mayoría de las ocasiones y no se ha constituido como una causa de suspensión del tratamiento.

Función renal: 69% de la Solifenacina se excreta por vía renal. En los pacientes que tienen una falla renal grave se incrementa el tiempo de vida media hasta 1.6 veces y el tiempo del área bajo la curva hasta en 2.1 veces. En pacientes con valores de depuración de creatinina ≤ 30 mL/min, la dosis de Solifenacina no debe exceder los 5 miligramos al día.

Función hepática: Solifenacina tiene metabolismo hepático gracias a la acción del complejo CYP3A4. La insuficiencia hepática aumenta el tiempo de vida media de Solifenacina y el tiempo del área bajo la curva. En pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B) el tiempo de vida media se duplica y el área bajo la curva se incrementa en 35%. No se recomienda la administración de Solifenacina en este tipo de pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa.

Ancianos: Solifenacina tiene una exposición crónica 25% mayor en los sujetos de más de 65 años, con respecto a sujetos más jóvenes (18 a 55 años). La dosificación en este grupo de edad no debe exceder los 5 miligramos al día. Dosificaciones mayores deben obedecer al estricto criterio médico y la valoración del cuadro clínico particular del paciente.

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

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

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

Interacciones: La terapia con Solifenacina no debe combinarse con otros medicamentos anticolinérgicos. La medicación concomitante puede dar lugar a efectos terapéuticos no planeados o a la presencia de eventos adversos. En aquellos pacientes en tratamiento anticolinérgico para el control de los síntomas asociados a la hiperactividad vesical en los que se pretende hacer el cambio hacia Solifenacina, se debe dejar una semana libre de medicación, con el fin de prevenir las interferencias con el resultado clínico de Solifenacina.

La administración concomitante de Solifenacina con agonistas colinérgicos, puede reducir la eficacia clínica y el control de síntomas de hiperactividad vesical, esperados con Solifenacina.

Solifenacina puede reducir la eficacia clínica de los medicamentos promotores del peristaltismo intestinal (proquinéticos), como Metoclopramida, Cisaprida o Mosaprida. La administración concomitante de medicamentos que inhiben el CYP3A4 (Ketoconazol, Itraconazol, Retinavir o Nelfinavir) alteran la farmacocinética de Solifenacina e incrementan sus tiempos de área bajo la curva. Dosis de 200 mg de Ketoconazol, pueden duplicar el área bajo la curva de Solifenacina y dosis de 300 mg de aquel principio activo, pueden triplicar el área bajo la curva de Solifenacina. Por lo tanto, en pacientes que se hallen en tratamiento con un medicamento que inhibe el CYP3A4, no se debe recomendar una dosis de Solifenacina mayor a 5 mg/día. De la misma manera, el tratamiento combinado de Solifenacina con un medicamento inhibidor del CYP3A4 está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática o renal

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

Vía de administración: Oral

Condición de venta: Venta con fórmula médica

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al auto No. 2014005608 generado por concepto del Acta No. 07 de 2014, numeral 3.1.1.4., para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación Farmacológica
- Inclusión en Normas Farmacológicas
- Información para prescribir

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 el interesado no allegó información sobre toxicidad aguda, subaguda y crónica, teratogenicidad, carcinogenicidad y mutagenicidad, tal y como se solicitó explícitamente en el concepto emitido en el Acta No. 07 de 2014, numeral 3.1.1.4.

**3.1.1.5. DAKLINZA™ 30mg TABLETAS RECUBIERTAS
DAKLINZA™ 60mg TABLETAS RECUBIERTAS**

Expediente : 20079424
Radicado : 2014083185/2014115337
Fecha : 2014/07/10 2014/09/10
Interesado : Bristol-Myers Squibb de Colombia S.A.
Fabricante : Bristol-Myers Squibb Company

Composición:

Cada tableta contiene 33,0 mg de daclatasvir diclorhidrato equivalente a 30 mg de daclatasvir

Cada tableta contiene 66,0 mg de daclatasvir diclorhidrato equivalente a 60 mg de daclatasvir

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: Daklinza™ (daclatasvir) es un inhibidor del complejo de replicación NS5A del virus de la hepatitis C (VHC) indicado en combinación con otros agentes para el tratamiento de la infección crónica por el VHC.

Contraindicaciones: Daklinza™ (daclatasvir) está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a daclatasvir o a cualquier otro componente de Daklinza™. Daclatasvir está contraindicado en combinación con fármacos que son inductores potentes de la enzima 3A4 del citocromo P450 (CYP3A4). Las contraindicaciones a otros agentes del régimen también se aplican a la terapia de combinación con daclatasvir. Daclatasvir en combinación con peginterferón alfa y ribavirina está contraindicado en mujeres embarazadas y en hombres cuya pareja mujer está embarazada.

Advertencias y precauciones:

Daklinza™ (Daclatasvir) no debe administrarse como monoterapia. Las pacientes deben obtener un resultado negativo en la prueba de embarazo realizada antes de iniciar la terapia con peginterferón alfa y ribavirina, deben usar al menos 2 métodos anticonceptivos efectivos y deben realizarse pruebas de embarazo mensuales. Estudios de daclatasvir en animales han mostrado toxicidad materna y del desarrollo. Daklinza™ no se recomienda durante el embarazo o en mujeres en edad fértil que no usen métodos anticonceptivos. Se debe mantener el uso de métodos anticonceptivos efectivos durante 5 semanas después de completar la terapia con Daklinza™.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas más comunes ($\geq 10\%$) observadas con Daklinza™ en combinación con Sunvepra™ fueron cefalea y fatiga. Las reacciones adversas más comunes ($\geq 15\%$) observadas con Daklinza™ en combinación con Sunvepra™, peginterferón alfa y ribavirina fueron fatiga, cefalea, prurito, astenia, enfermedad tipo influenza, insomnio, anemia, erupción cutánea, alopecia, irritabilidad y náuseas.

Interacciones: Potenciales de otros fármacos para afectar a Daklinza™

Daclatasvir es un sustrato de CYP3A4. Por lo tanto, los inductores moderados o potentes de CYP3A4 pueden disminuir los niveles plasmáticos y el efecto terapéutico de daclatasvir. Los inhibidores potentes de CYP3A4 (por ejemplo, claritromicina, eritromicina, itraconazol, ketoconazol, ritonavir) pueden aumentar los niveles plasmáticos de daclatasvir.

Potencial de Daklinza™ para afectar a otros fármacos

Daclatasvir es un inhibidor del transportador de glicoproteína P (P-gp), el anión orgánico que transporta el polipéptido (OATP) 1B1 y 1B3, y la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP). La administración de Daklinza™. Puede aumentar la exposición

sistémica a los productos medicinales que son sustratos de P-gp, OATP 1B1 o 1B3, o BCRP, que pueden aumentar o prolongar su efecto terapéutico y las reacciones adversas. Se debe tener precaución si el producto medicinal tiene un estrecho rango terapéutico.

-Interacciones medicamentosas establecidas y potencialmente significativas

Remítase a la respectiva información sobre prescripción para los otros agentes del régimen para obtener información sobre interacciones medicamentosas. Se deberá seguir la recomendación más conservadora.

- Otros fármacos

Sobre la base de los resultados de los estudios de interacciones medicamentosas, no se recomienda ningún ajuste de dosis cuando se administra Daklinza™ con asunaprevir, ciclosporina, escitalopram, etinil estradiol+norgestimato, etinil estradiol+acetato de noretindrona, famotidina, metadona, midazolam, omeprazol, peginterferón alfa, ribavirina, simeprevir, sofosbuvir, tacrolimus o tenofovir.

Dosificación y Grupo Etario: 60 mg por vía oral una vez al día, con o sin alimento.

Daklinza™ debe administrarse en combinación con otros agentes.

Regímenes recomendados para pacientes que no recibieron tratamiento previo y para no respondedores a peginterferón alfa y ribavirina:

Genotipo del virus de la hepatitis C (VHC)	Tratamiento	Duración
Genotipo 1b	DAKLINZA™ y SUNVEPRA™	24 semanas
Genotipo 1 ó 4	DAKLINZA™, SUNVEPRA™, peginterferón alfa y ribavirina	24 semanas

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

Acta No. 21 de 2014

Página 22 de 362

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

- Evaluación farmacológica
- IPP: Versión de Abril 2014
- Inserto con Información para el Paciente: Versión de Abril 2014
- Se considere como nueva entidad química al principio activo Daclatasvir

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe aclarar los siguientes ítems, teniendo en cuenta que los diseños de los estudios allegados, en su mayor parte son de etiqueta abierta y no aleatorizados:

1. ¿Cuáles son las subpoblaciones de pacientes que se benefician de la terapia dual y de la terapia quaid?
2. Presentar una síntesis y análisis de las respuestas de los pacientes con polimorfismos NS5A en los diferentes ensayos clínicos.

3.1.1.6. SUNVEPRA™ 100mg CÁPSULAS BLANDAS

Expediente : 20079427
Radicado : 2014083210/2014115341
Fecha : 2014/07/10 2014/09/10
Interesado : Bristol-Myers Squibb de Colombia S.A.
Fabricante : Catalent Pharma Solutions, LLC

Composición: Cada cápsula contiene 100 mg de asunaprevir

Forma farmacéutica: Cápsulas blandas

Indicaciones: Sunvepra™ (Asunaprevir) es un inhibidor de proteasa NS3/4A del virus de la hepatitis C (VHC) indicado para el tratamiento de la infección crónica por el VHC en adultos con enfermedad hepática compensada (incluyendo cirrosis) en combinación con:

- Daklinza™ (Daclatasvir), un inhibidor del complejo de replicación NS5A para pacientes con infección causada por el genotipo 1b del VHC.

- DaklinzaTM, peginterferón alfa y ribavirina para pacientes con infección causada por el genotipo 1 ó 4 del VHC.

Contraindicaciones: SunvepraTM (Asunaprevir) está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a asunaprevir o a cualquier otro componente de SunvepraTM. Contraindicado en pacientes con daño hepático moderado o severo o enfermedad hepática descompensada. Contraindicado en combinación con inhibidores o inductores potentes o moderados de la enzima 3A4 del citocromo P450, sustratos de CYP2D6 con rango terapéutico estrecho, e inhibidores potentes del polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP) 1B1 ó 2B1. Las contraindicaciones a otros agentes del régimen también se aplican a la terapia con asunaprevir. Asunaprevir en combinación con peginterferón alfa y ribavirina está contraindicado en mujeres embarazadas y en hombres cuya pareja mujer está embarazada.

Advertencias y Precauciones:

Asunaprevir no debe administrarse como monoterapia. Las pacientes deben tener una prueba de embarazo negativa antes de iniciar el tratamiento con peginterferón alfa y ribavirina, usar por lo menos 2 métodos efectivos de anticoncepción y tener pruebas de embarazo mensualmente. Las enzimas hepáticas deben monitorearse durante la terapia.

Reacciones adversas: Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 10\%$) observadas con SunvepraTM en combinación con DaklinzaTM fueron dolor de cabeza y fatiga. Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 15\%$) observadas con SunvepraTM en combinación con DaklinzaTM, peginterferón alfa y ribavirina fueron fatiga, dolor de cabeza, prurito, astenia, enfermedad similar a influenza, insomnio, anemia, erupción cutánea, alopecia, irritabilidad y náuseas.

Interacciones:

Potencial de que otros medicamentos afecten a Sunvepra:

CYP3A está involucrada en la eliminación de asunaprevir. Por lo tanto, los inductores moderados o potentes de CYP3A pueden reducir los niveles plasmáticos de asunaprevir, y los inhibidores moderados o potentes de CYP3A pueden incrementar los niveles plasmáticos de asunaprevir. El OATP 1B1 y el 2B1 están involucrados en la distribución hepática de asunaprevir. Por consiguiente, los inhibidores potentes del transporte mediado por el polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP, por su sigla en inglés) pueden incrementar las concentraciones plasmáticas de asunaprevir y reducir su efecto terapéutico al disminuir la distribución al hígado.

Potencial de que Sunvepra™ afecte a otros medicamentos:

Asunaprevir es un inhibidor moderado de CYP2D6, un inhibidor débil de OATP 1B1/1B3/2B1 y del transporte mediado por el transportador de glicoproteína P (P-gp), y un inductor débil de CYP3A. Se debe tener precaución al administrar SUNVEPRA™ con sustratos de estas enzimas o transportadores, y realizar un monitoreo clínico estrecho de los resultados terapéuticos deseados y las reacciones adversas.

Interacciones medicamentosas establecidas y potencialmente significativas:

Se debe consultar los datos sobre interacciones medicamentosas en la respectiva información sobre prescripción de los otros agentes contenidos en el régimen. Se debe seguir la recomendación más conservadora.

Otros medicamentos:

Sobre la base de los resultados de los estudios de interacciones medicamentosas, no se recomienda ajustar la dosis cuando se administra SUNVEPRA™ con daclatasvir, escitalopram, metadona, peginterferón alfa, ribavirina, sertralina, cafeína y otros sustratos de CYP1A2, losartan y otros sustratos de CYP2C9, u omeprazol y otros sustratos de CYP2C19.

Dosificación y Grupo Etario:

La dosis recomendada de Sunvepra™ es de 100mg por vía oral, dos veces al día, con o sin alimentos. Sunvepra™ se debe administrar en combinación con Daklinza™ o con Daklinza™, peginterferón alfa y ribavirina.

La dosis recomendada de Sunvepra™ es de 100 mg por vía oral, dos veces al día, con o sin alimentos. Sunvepra™ se debe administrar en combinación con Daklinza™ o con Daklinza™, peginterferón alfa y ribavirina.

En la siguiente tabla se muestran los regímenes recomendados y la duración del tratamiento:

Genotipo del VHC ^a	Tratamiento	Duración
Genotipo 1b	SUNVEPRA™ y DAKLINZA™	24 semanas
Genotipo 1 ó 4	SUNVEPRA™, DAKLINZA™, peginterferón alfa y ribavirina	24 semanas

^a Sin tratamiento previo o con fracaso a tratamiento previo con peginterferón alfa y ribavirina.

Para mayor información ver la Información para prescribir e inserto para el paciente que se adjunta junto con este radicado.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Información para prescribir versión de Marzo 2014
- Inserto versión de Marzo 2014
- Considere como nueva entidad química al principio activo asunaprevir

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe aclarar los siguientes ítems, teniendo en cuenta que los diseños de los estudios allegados, en su mayor parte son de etiqueta abierta y no aleatorizados:

1. ¿Cuáles son las subpoblaciones de pacientes que se benefician de la terapia dual y de la terapia quaid?
2. Presentar una síntesis y análisis de las respuestas de los pacientes con polimorfismos NS5A en los diferentes ensayos clínicos.

3.1.2. PRODUCTO NUEVO.

3.1.2.1. PEDIAVIT JALEA

Expediente : 19942637
Radicado : 2013135450
Fecha : 2014/08/15
Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

Acta No. 21 de 2014

Página 26 de 362

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Composición: Cada 100 mL contiene ácido ascórbico 1000 mg, gluconato ferroso dihidrato (equiv. a 16 mg/5mL de hierro) 2764 mg, nicotinamida 200 mg, piridoxina clorhidrato (vitamina B6) (equiv. a 1,3mg/5mL de piridoxina) 32 mg, riboflavina 5 fosfato sódica (equiv. a 2mg/5mL de riboflavina) 54,8 mg, tiamina clorhidrato (equiv. a 2,0mg/5mL de tiamina) 50,8 mg, vitamina A palmitato (equivalente a 3400UI/5ml de vitamina A) 40 mg, cianocobalamina(vitamina B12) (1:1000) (equivalente. a 5 µg/5 mL de cianocobalamina) 100 mg, vitamina E sintética/ DL-alfatocoferil acetato (equiv. a 8,33UI/5mL de vitamina E 166,6 mg, vitamina D3 1000000UI/g (equiv. a 500UI/5mL de vit. D) 10 mg

Forma farmacéutica: Jalea

Indicaciones: Suplemento vitamínico con hierro

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes

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 composición cualicuantitativa (concentración de vitaminas) del producto, sus indicaciones, contraindicaciones y advertencias, dosis y condición de venta, dando cumplimiento a lo establecido en la norma farmacológica 21,4,2,3 N10 y teniendo en cuenta que la cantidad reportada de algunas vitaminas sobrepasan los valores de referencia diarios establecidos en el anexo 1 del Decreto 3863 de 2008, por lo tanto es necesario contar con dicha información para continuar con el proceso de evaluación de la solicitud de renovación del Registro Sanitario allegada bajo radicado No. 2013135450 del 20/11/2013.

Indicaciones: Suplemento vitamínico con hierro

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes

Condición de venta: Venta libre

Dosis: niños: una cucharadita Adultos: dos cucharaditas Embarazo y lactancia: Dos cucharaditas

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el producto de la referencia debe ser clasificado como Suplemento Dietario, dadas las siguientes consideraciones:

- Revisada la composición cuali cuantitativa el producto, las concentraciones de vitaminas y oligoelementos no supera los niveles máximos establecidos en el Decreto 3863 de 2008
- El único uso aprobado para el producto de la referencia es como Suplemento vitamínico con hierro

Teniendo en cuenta lo anterior, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora da curso al Grupo de Registros Sanitarios de Fitoterapéuticos, Medicamentos Homeopáticos y Suplementos de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos, para lo de su competencia.

3.1.2.2. PAXIRA 300 mg/50 mL

Expediente : 20071697

Radicado : 2013151839 / 14098044

Fecha : 2014/12/19

Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

Composición: Cada vial por 50 mL contiene paclitaxel 300 mg

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Indicado como terapia de primera línea y subsecuente para el tratamiento de carcinoma avanzado del ovario. Como terapia de primera línea, está indicado en combinación con cisplatino. Alternativo o coadyuvante en el tratamiento de carcinoma avanzado de seno que no ha respondido a otros tratamientos. Tratamiento coadyuvante de cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC).

Contraindicaciones: Pacientes con antecedentes de reacciones de hipersensibilidad al medicamento u otros fármacos formulados en Cremophor el (aceite de ricino polioxietilado). No deberá usarse en pacientes que tienen tumores sólidos con conteos iniciales de neutrófilos de <1500 células/mm³.

El interesado dentro de la solicitud de Registro Sanitario nuevo solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar sobre: 1.) El inserto e información para prescribir allegado mediante escrito

radicado bajo el número de la referencia. 2) Aprobación de indicaciones y contraindicaciones que figuran en el inserto. Las cuales corresponden a las siguientes:

Indicaciones: - Tratamiento primario de cáncer de ovario en combinación con un agente compuesto de platino. – Tratamiento de cáncer ovárico metastático y cáncer de mama metastático, después de la falla del tratamiento estándar. – Tratamiento de cáncer pulmonar de células no pequeñas (CPCNP). – Tratamiento adyuvante de cáncer de mama con ganglios positivos y se administra secuencialmente a doxurubicina y ciclofosfamida. – Tratamiento de cáncer metastático de mama, en combinación con trastuzumab (Herceptin), en pacientes que tienen tumores que sobre expresan HER-2 y que no han recibido quimioterapia previa para su enfermedad metastásica.

Contraindicaciones: No debe utilizarse en pacientes que muestran reacciones de hipersensibilidad a Paclitaxel. Hipersensibilidad a otros medicamentos que contengan aceite de ricino, polioxetilado (cremophor). Embarazo. Lactancia. Pacientes con neutropenia menor de 1500 células /mm³. El estudio de compatibilidad conducido por Hospira avala la dilución de Paclitaxel inyectable con NaCl 5% al 0.9%, Dextrosa al 5% y con una mezcla conteniendo 0.9% de NaCl/5% de Dextrosa, en concentraciones entre 0.3mg/mL y 1.2 mg/mL, y almacenado en bolsas para infusión que no sean de PVC hasta por 27 horas a 15°C – 30°C, con o sin protección de la luz.

El concentrado para inyección no debe utilizarse en pacientes con un historial de reacciones de hipersensibilidad a PEG 35 aceite de ricino o fármacos formulados en PEG 35 aceite de ricino (por ejemplo: ciclosporina para concentrado para inyección y tenipósido para concentrado para inyección). No debe administrarse en pacientes con tumores sólidos que tengan números iniciales de neutrófilos de < 1.5 x 10⁹ células /L.

Precauciones Generales: Paclitaxel debe administrarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el uso de agentes quimioterapéuticos. Es posible un manejo adecuado de complicaciones solo cuando las instalaciones apropiadas para el tratamiento y diagnóstico se encuentren fácilmente disponibles. Paclitaxel debe administrarse antes de un compuesto de platino cuando se administra en combinación con un compuesto de platino. El producto solo se debe administrar por infusión intravenosa y no debe administrarse vía intracerebral, intrapleural o intraoeritoneal. El producto debe diluirse antes de la infusión intravenosa. Antes de la infusión intravenosa de Paclitaxel, debe asegurarse que la sonda permanente se encuentre en la posición correcta ya que podría originarse extravasación, necrosis y/o tromboflebitis con la administración incorrecta.

Mediante radicado 14098044 del 02/10/2014, el interesado presenta a la Sala desistimiento de la Información para prescribir 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 siguiente información para el producto de la referencia, así:

Indicaciones:

- Tratamiento primario de cáncer de ovario en combinación con un agente compuesto de platino.
- Tratamiento de cáncer ovárico metastático y cáncer de mama metastático, después de la falla del tratamiento estándar.
- Tratamiento de cáncer pulmonar de células no pequeñas (CPCNP).
- Tratamiento adyuvante de cáncer de mama con ganglios positivos y se administra secuencialmente a doxurubicina y ciclofosfamida.
- Tratamiento de cáncer metastático de mama, en combinación con trastuzumab (Herceptin), en pacientes que tienen tumores que sobre expresan HER-2 y que no han recibido quimioterapia previa para su enfermedad metastásica.

Contraindicaciones: No debe utilizarse en pacientes que muestran reacciones de hipersensibilidad a Paclitaxel. Hipersensibilidad a otros medicamentos que contengan aceite de ricino, polioxietilado, cremophor. Embarazo. Lactancia. Pacientes con neutropenia menor de 1500 células /mm³.

El estudio de compatibilidad conducido por Hospira avala la dilución de Paclitaxel inyectable con NaCl 5% al 0.9%, Dextrosa al 5% y con una mezcla conteniendo 0.9% de NaCl/5% de Dextrosa, en concentraciones entre 0.3mg/mL y 1.2 mg/mL, y almacenado en bolsas para infusión que no sean de PVC hasta por 27 horas a 15°C – 30°C, con o sin protección de la luz.

El concentrado para inyección no debe utilizarse en pacientes con un historial de reacciones de hipersensibilidad a PEG 35 aceite de ricino o fármacos formulados en PEG 35 aceite de ricino (por ejemplo: ciclosporina para concentrado para inyección y tenipósido para concentrado para inyección). No debe administrarse en pacientes con tumores sólidos que tengan números iniciales de neutrófilos de < 1.5 x 10⁹ células /L.

Precauciones Generales: Paclitaxel debe administrarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el uso de agentes quimioterapéuticos. Es posible un

manejo adecuado de complicaciones solo cuando las instalaciones apropiadas para el tratamiento y diagnóstico se encuentren fácilmente disponibles. Paclitaxel debe administrarse antes de un compuesto de platino cuando se administra en combinación con un compuesto de platino. El producto solo se debe administrar por infusión intravenosa y no debe administrarse vía intracerebral, intrapleural o intraoeritoneal. El producto debe diluirse antes de la infusión intravenosa. Antes de la infusión intravenosa de Paclitaxel, debe asegurarse que la sonda permanente se encuentre en la posición correcta ya que podría originarse extravasación, necrosis y/o tromboflebitis con la administración incorrecta.

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el Inserto radicado bajo número 2013151839, para el producto de la referencia.

Por último, la Sala acusa recibo del desistimiento de la Información para prescribir para el producto de la referencia y procede de conformidad.

3.1.3. PRODUCTO BIOLÓGICO

3.1.3.1. BETAFAC[®] 500 UI/10 mL

Expediente : 20027584
Radicado : 2014083967
Fecha : 2014/08/05
Interesado : Laboratorios Biopas S.A

Composición:

Cada vial por 10 mL contiene 500 UI de factor de coagulación humana IX.

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Factor IX de coagulación humano está indicado para el tratamiento y profilaxis de hemorragias en pacientes con hemofilia B (déficit congénito de factor IX).

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

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, conceptuar sobre la Actualización de los datos de fraccionamiento del plasma con origen Francia, 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 actualización anual de los datos relativos al plasma para fraccionamiento, recolectado en Francia; para el producto de la referencia por cuanto no afecta la seguridad y eficacia del mismo.

3.1.3.2. BERIATE 1000 U.I.

Expediente : 228736
Radicado : 2014061198
Fecha : 2014/08/15
Interesado : CSL Behring GMBH

Composición: Cada vial contiene factor VIII de coagulación humano 1000,00000 IU

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Tratamiento de la hemofilia A, en la que este demostrada una deficiencia de la actividad del factor VIII

Contraindicaciones: Adminístrese con precaución durante el embarazo.

El grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos y Productos Biológicos, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos conceptuar sobre:

1. Inclusión de un paso de filtración viral adicional en el proceso de fabricación, filtración a 19nm.
2. Incremento en la capacidad de producción del principio activo por duplicación de los pasos de fabricación hasta la etapa de ultrafiltración y unión de los dializados.
3. Incremento en la capacidad de producción del principio activo por incremento en la cantidad de crioprecipitado usado como materia de partida (incremento aproximado de 1,3 veces).

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora no tiene

Acta No. 21 de 2014

Página 32 de 362

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

requerimientos adicionales a los propuestos por el Grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos y se acoge a sus recomendaciones.

3.1.3.3. ALBUMINA HUMANA GRIFOLS 20%

Expediente : 1980854
Radicado : 2014093450
Fecha : 2014/08/29
Interesado : Instituto Grifols S.A.

Composición: Cada mL de solución inyectable contiene albumina humana 0,20 g

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Prevención o tratamiento del síndrome hipovolémico.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento o en pacientes con antecedentes de reacción alérgica a la albúmina. Adminístrese con precaución a pacientes con hipertensión. Enfermedad cardíaca, infección pulmonar severa, anemias crónicas y pacientes deshidratados.

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:

1. El cambio del procedimiento de prueba para la determinación de citrato: Sustitución del procedimiento de prueba para la determinación de citrato mediante el método enzimático por un método de cromatografía iónica.
2. El cambio del procedimiento de prueba para la identificación de producto terminado: Automatización del método de inmunoelectroforesis (método de identificación de producto terminado) como alternativa del método manual.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora no tiene requerimientos adicionales a los propuestos por el Grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos y se acoge a sus recomendaciones.

3.1.3.4. VIALEBEX ®20 g/100 mL

Expediente : 20049988
Radicado : 2014083964
Fecha : 2014/07/11
Interesado : Laboratorios Biopas S.A

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

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.

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:

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, conceptuar sobre la Actualización de los datos de fraccionamiento del plasma con origen Francia, 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 actualización anual de los datos relativos al plasma para fraccionamiento, recolectado en Francia; para el producto de la referencia por cuanto no afecta la seguridad y eficacia del mismo.

3.1.3.5. EMOCLOT 500 U.I

Expediente : 64094
Radicado : 2014012599

Acta No. 21 de 2014

Página 34 de 362

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Fecha : 2014/02/28
Interesado : Grupo de Registros Sanitarios - Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

Composición: Cada 10 mL de solución reconstituida contiene factor antihemofílico humano (Factor VIII) 500 IU

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Profilaxis y tratamiento de la hemofilia.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes. Úsese bajo estricta vigilancia médica. Uso exclusivamente hospitalario.

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:

1. Fabricantes de la pasta de Crio
 - a) Kedrion s.p.a, bolognana, gallicano, lucca
 - b) Talecris Biotherapeutics Inc., Clayton, USA
 - c) CAF- CAF-DCF scrl, Belgium
 - d) Human BioPlazma, Hungary
 2. cambio en el nombre del fabricante aprobado de pasta de crio
- A: Grifols Therapeutics Inc.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora no tiene requerimientos adicionales a los propuestos por el Grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos y se acoge a sus recomendaciones.

3.1.3.6. EMOCLOT 1000 U.I.

Expediente : 64092
Radicado : 2014013183
Fecha : 2014/02/10
Interesado : Kedrion S.P.A

Acta No. 21 de 2014

Página 35 de 362

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Composición: Cada vial contiene factor antihemofílico humano (Factor VIII) 1000 UI

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable.

Indicaciones: Tratamiento de la hemofilia a. En la que esté demostrada una deficiencia de la actividad del factor VIII.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes, adminístrese con precaución 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:

1. Fabricantes de la pasta de crio
 - a) Kedrion S.P.A, Bolognana, Gallicano, Lucca
 - b) Talecris Biotherapeutics Inc., Clayton, USA
 - c) CAF- CAF-DCF srl, Belgium
 - d) Human BioPlazma, Hungary
2. Cambio en el nombre del fabricante aprobado de pasta de crio
A: Grifols Therapeutics Inc.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora no tiene requerimientos adicionales a los propuestos por el Grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos y se acoge a sus recomendaciones.

3.1.4. NUEVA ASOCIACIÓN

3.1.4.1. TRIUMEQ TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20081132
Radicado : 2014102105
Fecha : 2014/08/15
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.
Fabricante : Glaxo Operations UK Ltd

Acta No. 21 de 2014

Página 36 de 362

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Composición: Cada comprimido recubierto contiene 50 mg de dolutegravir como dolutegravir sódico, 600 mg de abacavir como sulfato de abacavir y 300 mg de lamivudina

Forma farmacéutica: Tabletas recubiertas

Presentaciones comerciales: Frasco de polietileno de alta densidad (HDPE) blancos redondos, opacos por 30 unidades

Indicaciones: Triumeq está indicado como un régimen completo para el tratamiento del Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) en adultos mayores de 18 años de edad, quienes no han recibido tratamiento antirretroviral previamente o están infectados con VIH sin resistencia, documentada o por sospecha clínica, a cualquiera de los tres agentes antirretrovirales en Triumeq

Contraindicaciones: Triumeq está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a Dolutegravir, abacavir o lamivudina, o a cualquiera de los excipientes. Triumeq está contraindicado en combinación con dofetilida o pilsicainida.

Precauciones y Advertencias:

Reacciones de hipersensibilidad:

Hipersensibilidad a abacavir:

En general, en los estudios clínicos realizados antes de la introducción del escrutinio del alelo HLA-B*5701, aproximadamente 5% de los sujetos que recibieron abacavir, desarrollaron una reacción de hipersensibilidad, que en casos raros han sido fatales.

- Factores de riesgo:

Los estudios han demostrado que la portación del alelo *HLA B*5701* se asocia con un aumento significativo del riesgo de una reacción de hipersensibilidad a abacavir. En el estudio prospectivo CNA106030 (PREDICT-1), el uso de escrutinio antes del tratamiento para el alelo *HLA B*5701* y la posterior evitación de abacavir en pacientes con este alelo, disminuyó la incidencia de sospecha clínica de reacciones de hipersensibilidad a abacavir de 7.8% (66 de 847) a 3.4% (27 de 803) ($p < 0.0001$), así como la incidencia de reacciones de hipersensibilidad confirmadas mediante la prueba de parche cutáneo de 2.7% (23 de 842) a 0.0% (0 de 802) ($p < 0.0001$). En base a este estudio, se calcula que 48% a 61% de los pacientes con el alelo *HLA B*5701*,

Acta No. 21 de 2014

Página 37 de 362

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

desarrollarán una reacción de hipersensibilidad durante el curso del tratamiento con abacavir en comparación con 0% a 4% de los pacientes que no tienen el alelo *HLA B*5701*.

Los médicos deben considerar el escrutinio sobre la portación del alelo *HLA B*5701* en cualquier paciente infectado con VIH sin exposición previa a abacavir. Se recomienda el escrutinio antes de reiniciar el tratamiento con abacavir en pacientes con un estado desconocido del alelo *HLA-B*5701* quienes han tolerado previamente abacavir. No se recomienda el uso de abacavir en pacientes que se sabe son portadores del alelo *HLA B*5701*, y su uso debe considerarse sólo bajo circunstancias excepcionales en donde el beneficio potencial sobrepase el riesgo, y con supervisión médica estrecha.

En cualquier paciente tratado con abacavir, el diagnóstico clínico de sospecha de reacción de hipersensibilidad debe ser la base para la toma de decisiones clínicas. Incluso en ausencia del alelo *HLA B*5701*, es importante suspender de forma permanente abacavir y no volver a desafiar con abacavir si no puede descartarse una reacción de hipersensibilidad con bases clínicas, debido al potencial de una reacción grave e incluso fatal

- Descripción clínica:

La reacción de hipersensibilidad se caracteriza por la aparición de síntomas que indican involucramiento multi orgánico. La mayoría de los pacientes presentaron fiebre y/o exantema como parte del síndrome.

Algunos de los otros síntomas de hipersensibilidad pueden incluir fatiga, malestar, síntomas gastrointestinales, como náusea, vómito, diarrea o dolor abdominal, y signos y síntomas respiratorios como disnea, dolor de garganta, tos y hallazgos anormales en la radiografía de tórax (principalmente infiltrados, los cuales pueden ser localizados). Los síntomas de esta reacción de hipersensibilidad pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento con abacavir, pero usualmente ocurren en las primeras seis semanas de tratamiento. Los síntomas empeoran con el tratamiento continuo, y pueden poner en riesgo la vida. Estos síntomas usualmente se resuelven al suspender abacavir.

- Manejo clínico:

Independientemente de su estado de *HLA-B*5701*, cualquier paciente que desarrolle signos o síntomas de hipersensibilidad debe contactar a su médico de inmediato buscando recomendaciones. Si se diagnostica una reacción de hipersensibilidad,

Triumeq debe suspenderse de inmediato. Triumeq, o cualquier otro producto medicinal que contenga Abacavir (ej., Ziagen, Kivexa/Epzicom, Trizivir), nunca debe reiniciarse después de una reacción de hipersensibilidad, ya que pueden recurrir síntomas más graves en el lapso de horas, que pueden incluir hipotensión que ponga en riesgo la vida y muerte.

Para evitar un retraso en el diagnóstico y minimizar el riesgo de una reacción de hipersensibilidad que ponga en riesgo la vida, Triumeq debe suspenderse de forma permanente si no puede descartarse hipersensibilidad, incluso cuando sean posibles otros diagnósticos (enfermedades respiratorias, enfermedad similar a la gripe, gastroenteritis o reacciones a otros medicamentos). Triumeq, o cualquier otro producto medicinal que contenga abacavir (ej., Ziagen, Kivexa/Epzicom, Trizivir), no debe reiniciarse incluso si recurren los síntomas después de re-empezar el desafío con otro(s) medicamento(s) alternativo(s).

Se incluye en el empaque de Triumeq una Cartilla de Alerta con información para el paciente acerca de esta reacción de hipersensibilidad.

- Consideraciones especiales después de interrumpir el tratamiento con Triumeq Independientemente del estado HLA-B*5701 del paciente, si se ha suspendido el tratamiento con cualquier producto que contenga abacavir y se está considerando reiniciar el tratamiento con Triumeq, debe evaluarse la razón de la suspensión para garantizar que el paciente no tiene síntomas de una reacción de hipersensibilidad. Si no puede descartarse una reacción de hipersensibilidad, no debe reiniciarse Triumeq ni cualquier otro producto medicinal que contenga abacavir (ej. ziagen, kivexa/epzicom, trizivir).

Se han presentado reportes infrecuentes de reacciones de hipersensibilidad después de reintroducir abacavir, cuando la interrupción estuvo precedida por un solo síntoma clave de hipersensibilidad (exantema, fiebre, malestar/fatiga, síntomas gastrointestinales o algún síntoma respiratorio). Si se toma la decisión de reiniciar Triumeq en estos pacientes, esto debe ser realizado solamente bajo supervisión médica directa.

En ocasiones muy raras, se han reportado reacciones de hipersensibilidad en pacientes que reiniciaron la terapia y que no tenían síntomas precedentes de una reacción de hipersensibilidad. Si se toma la decisión de reiniciar Triumeq, esto debe ser realizado sólo si el paciente u otras personas tienen acceso rápido a cuidado médico.

Se recomienda escrutinio para portadores del alelo HLA-B*5701 antes de reiniciar abacavir en pacientes con un estado desconocido del HLA-B*5701, quienes habían tolerado previamente abacavir. No se recomienda el reinicio de abacavir en dichos pacientes positivos para el alelo HLA-B*5701, y debe considerarse solamente bajo circunstancias excepcionales, en las que el potencial beneficio sobrepasa el riesgo, y bajo supervisión médica estrecha.

- Información esencial para el paciente:

Los médicos que prescriben deben asegurarse que los pacientes están completamente informados con respecto a la siguiente información sobre las reacciones de hipersensibilidad.

- Los pacientes deben tener en cuenta la posibilidad de una reacción de hipersensibilidad a Triumeq que puede resultar en una reacción que ponga en riesgo la vida o la muerte, y que el riesgo de una reacción de hipersensibilidad aumenta si son positivos para HLA-B*5701.
- Los pacientes también deben ser informados de que los pacientes negativos para el HLA-B*5701 también pueden experimentar una reacción de hipersensibilidad a abacavir. Por lo tanto, Cualquier paciente que desarrolle signos o síntomas consistentes con una posible reacción de hipersensibilidad a abacavir debe contactar a su médico inmediatamente.
- Debe recordarse a los pacientes que son hipersensibles a abacavir que nunca deben tomar ni ningún otro producto medicinal que contenga abacavir (ej., ziagen, kivexa/epzicom, trizivir) nuevamente, independientemente de su estado *HLA-B*5701*.
- Para evitar el reinicio de Triumeq en pacientes que han presentado una reacción de hipersensibilidad, debe pedírseles que devuelvan los comprimidos o solución oral restantes de Triumeq a la farmacia.
- Debe aconsejarse a los pacientes que han suspendido Triumeq por cualquier razón, y particularmente debido a posibles reacciones adversas o enfermedades, que contacten a su médico antes de reiniciarlo.
- Debe recordarse a cada paciente que lea el Prospecto del Empaque incluido en el empaque de Triumeq. Se les debe recordar la importancia de retirar la Cartilla de Alerta incluida en el empaque, y portarla en todo momento.

Hipersensibilidad a Dolutegravir:

Se han reportado reacciones de hipersensibilidad con inhibidores de integrasas, incluyendo Dolutegravir, caracterizadas por exantema, hallazgos constitucionales y algunas veces, disfunción orgánica, incluyendo lesión hepática. Suspenda Triumeq y otros agentes sospechosos de inmediato si desarrolla signos o síntomas de reacciones de hipersensibilidad (incluyendo, sin limitarse a, exantema grave o exantema acompañado de fiebre, malestar general, fatiga, dolor muscular o articular, ampollas, lesiones orales, conjuntivitis, edema facial, hepatitis, eosinofilia, angioedema). Debe monitorearse el estado clínico, incluyendo las aminotransferasas hepáticas, y debe iniciarse el tratamiento adecuado. Si se retrasa la suspensión del tratamiento con Triumeq u otros agentes sospechosos después del inicio de la hipersensibilidad, esto puede resultar en una reacción que ponga en riesgo la vida.

Acidosis/ hepatomegalia grave con esteatosis:

La acidosis láctica y la hepatomegalia grave con esteatosis, incluyendo casos fatales, se han reportado con el uso de antirretrovirales análogos de los nucleósidos, ya sean solos o combinados, incluyendo abacavir y lamivudina. La mayoría de estos casos se han presentado en mujeres.

Las características clínicas que pueden indicar el desarrollo de acidosis láctica, incluyen debilidad generalizada, anorexia, y pérdida súbita e inexplicable de peso, síntomas gastrointestinales y síntomas respiratorios (disnea y taquipnea).

Debe tenerse precaución al administrar Triumeq, particularmente en aquellos con factores de riesgo conocidos para enfermedad hepática. Debe suspenderse el tratamiento con Triumeq en cualquier paciente que desarrolle hallazgos clínicos o de laboratorio sugestivos de acidosis láctica con o sin hepatitis (que pueden incluir hepatomegalia y esteatosis, incluso en ausencia de aumentos marcados de las transaminasas).

Lipodistrofia:

Se han observado por separado o juntos, redistribución/acumulación de la grasa corporal, incluyendo obesidad central, aumento de la grasa dorso cervical (joroba de búfalo), adelgazamiento periférico, adelgazamiento facial, aumento de mamas, aumento de los niveles de lípidos en suero y de glucosa en sangre, en algunos pacientes que reciben tratamiento combinado con antirretrovirales al tiempo que todos los miembros de las clases de productos medicinales que son inhibidores de proteasas e inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa, se han asociado con uno o más de estos eventos adversos específicos, vinculados a un síndrome general comúnmente llamado

lipodistrofia, los datos indican que existen diferencias en el riesgo entre miembros individuales de las clases terapéuticas respectivas.

Además, el síndrome de lipodistrofia tiene una etiología multifactorial; por ejemplo estado de la enfermedad por VIH, edad más avanzada y mayor duración del tratamiento antirretroviral, todos juegan papeles importantes, posiblemente sinérgicos.

Actualmente se desconocen las consecuencias a largo plazo de estos eventos.

La exploración clínica debe incluir la evaluación de signos físicos de redistribución de la grasa. Debe tomarse en cuenta la medición de los lípidos en suero y de la glucosa en sangre. Los trastornos de lípidos deben manejarse según se considere clínicamente adecuado.

Síndrome de reconstitución inmune:

En pacientes infectados con VIH con deficiencia inmune grave en el momento de iniciar el tratamiento antirretroviral (ART), puede surgir una reacción inflamatoria a infecciones asintomáticas u oportunistas residuales, y ocasionar condiciones clínicas graves o agravamiento de los síntomas. Típicamente, dichas reacciones se han observado en las primeras semanas o meses de iniciado el ART. Los ejemplos relevantes son retinitis por citomegalovirus, infecciones generalizadas y/o focales por micobacterias y neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (*P. carinii*). Cualquier síntoma inflamatorio debe ser evaluado sin demora, e iniciar el tratamiento siempre que sea necesario. También se han reportado trastornos autoinmunes (como enfermedad de Graves, polimiositis y síndrome de Guillain-Barre) en el escenario de reconstitución inmune, sin embargo, el tiempo hasta el inicio es más variable, y puede ocurrir varios meses después de iniciado el tratamiento, y algunas veces puede tener una presentación atípica.

Se observaron aumentos en las pruebas de función hepática consistentes con síndrome de reconstitución inmune en algunos pacientes co infectados con hepatitis B y/o C al iniciar el tratamiento con Dolutegravir. Se recomienda el monitoreo de las pruebas de función hepática en pacientes con co infección por hepatitis B y/o C.

Pacientes co infectados con virus de la hepatitis B (HBV):

Debe tenerse particular cuidado al iniciar o mantener un tratamiento eficaz contra la hepatitis B al iniciar el tratamiento con Triumeq en pacientes co infectados con hepatitis B.

Los estudios clínicos y el uso comercializado de lamivudina, han demostrado que algunos pacientes con enfermedad crónica por HBV pueden experimentar evidencia

clínica o de laboratorio de hepatitis recurrente al suspender lamivudina, lo cual puede tener consecuencias más graves en pacientes con enfermedad hepática descompensada. Si Triumeq se suspende en pacientes co infectados con HBV, debe considerarse el monitoreo periódico tanto de las pruebas de función hepática como de los marcadores de replicación del HBV.

Infecciones oportunistas:

Los pacientes que reciben Triumeq o cualquier otro tratamiento antirretroviral, aún pueden desarrollar infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección por VIH. Por lo tanto, los pacientes deben ser mantenidos bajo observación clínica estrecha por parte de médicos con experiencia en el tratamiento de estas enfermedades asociadas con el VIH.

Transmisión de infecciones:

Debe advertirse a los pacientes que el tratamiento antirretroviral actual, incluyendo Triumeq, no ha demostrado que prevenga el riesgo de transmisión del VIH a otros mediante contacto sexual o contaminación de la sangre. Deben continuar tomando las precauciones pertinentes.

Infarto al miocardio:

En un estudio prospectivo, observacional, epidemiológico, diseñado para investigar el índice de infarto al miocardio en pacientes con tratamiento antirretroviral combinado, el uso de abacavir en los seis meses previos correlacionó con mayor riesgo de infarto al miocardio. En un análisis agrupado de estudios clínicos patrocinados por GSK, no se observó un mayor riesgo de infarto al miocardio con el uso de abacavir. No existe un mecanismo biológico conocido que explique este potencial de aumento. En su totalidad, los datos disponibles de las cohortes observacionales y de los estudios clínicos controlados no son concluyentes con respecto a la relación entre el tratamiento con abacavir y el riesgo de infarto al miocardio.

Como precaución, debe tomarse en cuenta el riesgo de base para enfermedad cardiaca coronaria al prescribir tratamientos antirretrovirales, incluyendo abacavir, y deben realizarse acciones que minimicen todos los factores de riesgo modificables (ej., hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus y tabaquismo).

Interacciones farmacológicas:

Debe tenerse precaución al co administrar medicamentos (con y sin prescripción) que puedan cambiar la exposición a Dolutegravir, abacavir, lamivudina o a medicamentos que vean afectada su exposición por Triumeq.

Triumeq no debe administrarse de forma concurrente con otros productos medicinales que contengan cualquiera de los mismos componentes activos (Dolutegravir, abacavir, y/o lamivudina).

No se recomienda la co administración de Dolutegravir con etravirina (ETR), a menos que el paciente también esté recibiendo de forma concomitante atazanavir + ritonavir (ATV+RTV), lopinavir + ritonavir (LPV+RTV) o darunavir + ritonavir (DRV+RTV).

Debido a que la dosis recomendada de Tivicay es de 50 mg dos veces al día en pacientes que toman efavirenz, nevirapina, rifampicina y tipranavir/ritonavir, no se recomienda el uso de Triumeq en pacientes que toman estos medicamentos.

Dolutegravir no debe co administrarse con antiácidos que contienen cationes polivalentes. Se recomienda administrar Triumeq 2 horas antes o 6 horas después de estos agentes.

Se recomienda administrar Triumeq 2 horas antes o 6 horas después de tomar suplementos de calcio o hierro, o de forma alterna, administrarlo con los alimentos.

Las concentraciones de metformina pueden aumentar con Dolutegravir. Pueden considerarse dosis más bajas de metformina en pacientes tratados con Triumeq y metformina.

Reacciones adversas: Triumeq contiene Dolutegravir, abacavir y lamivudina, por lo que pueden esperarse los eventos adversos asociados con estos. Para muchos de los eventos adversos enlistados, no está claro si están relacionados con la sustancia activa, el amplio rango de otros productos medicinales utilizados para el manejo de la infección por VIH, o si son resultado del proceso de la enfermedad de base.

Hipersensibilidad a abacavir:

En general, en los estudios clínicos realizados antes de la introducción del escrutinio para el alelo *HLA-B*5701*, aproximadamente 5% de los sujetos que recibieron abacavir, desarrollaron una reacción de hipersensibilidad, que en casos raros han sido fatales.

Esta reacción se caracteriza por la aparición de síntomas que indican falla orgánica múltiple /involucramiento de los sistemas corporales.

Casi todos los pacientes que desarrollan reacciones de hipersensibilidad presentarán fiebre y/o exantema (usualmente maculopapular o urticaria) como parte del síndrome, sin embargo, han ocurrido reacciones sin exantema o fiebre.

Los síntomas pueden ocurrir en cualquier momento mientras están siendo tratados con abacavir, pero usualmente aparecen en las primeras seis semanas de iniciado el tratamiento (mediana de tiempo hasta el inicio de 11 días).

Los signos y síntomas de esta reacción de hipersensibilidad se enlistan abajo. Aquellos reportados en al menos 10% de los pacientes con una reacción de hipersensibilidad se muestran subrayadas.

<i>Piel:</i>	<u>Exantema</u> (usualmente maculopapular o urticaria)
<i>Tracto gastrointestinal:</i>	<u>náusea, vómito, diarrea, dolor abdominal</u> , úlceras bucales
<i>Tracto respiratorio:</i>	<u>disnea, tos</u> , dolor de garganta, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, insuficiencia respiratoria
<i>Misceláneos:</i>	<u>fiebre, fatiga, malestar</u> , edema, linfadenopatía, hipotensión, conjuntivitis, anafilaxia
<i>Neurológicos /psiquiátricos:</i>	<u>cefalea</u> , parestesia
<i>Hematológicos:</i>	Linfopenia
<i>Hígado/páncreas:</i>	<u>Aumento en las pruebas de función hepática</u> , insuficiencia hepática
<i>Musculoesquelético:</i>	<u>mialgia</u> , raramente miolisis, artralgia, aumento de creatina fosfoquinasa
<i>Urología:</i>	aumento de creatinina, insuficiencia renal

En algunos pacientes con hipersensibilidad, inicialmente se pensó que tenían enfermedad respiratoria (neumonía, bronquitis, faringitis), una enfermedad similar a la gripe, gastroenteritis o reacciones a otros medicamentos. Este retraso en el diagnóstico de hipersensibilidad ha ocasionado que se continúe o reinicie el tratamiento con abacavir, ocasionando una reacción de hipersensibilidad más severa o la muerte. Por lo tanto, debe considerarse cuidadosamente el diagnóstico de reacción de hipersensibilidad en pacientes que se presentan con síntomas de estas enfermedades. Si no puede descartarse la reacción de hipersensibilidad, no deberá iniciarse el tratamiento con Triumeq ni con otros productos medicinales que contengan abacavir (ej., Ziagen, Kivexa/Epzicom, Trizivir).

Los síntomas relacionados con esta reacción de hipersensibilidad empeoran si se continúa el tratamiento, y usualmente se resuelven al suspender abacavir.

El reinicio de abacavir después de una reacción de hipersensibilidad, resulta en una reaparición rápida de los síntomas en el lapso de horas. Esta recurrencia de la reacción

de hipersensibilidad puede ser más grave que la presentación inicial, y puede incluir hipotensión que ponga en riesgo la vida y la muerte. Independientemente del estado del *HLA-B*5701*, los pacientes que desarrollan esta reacción de hipersensibilidad deben suspender Triumeq y nunca deben ser desafiados nuevamente con Triumeq, ni con otros productos medicinales que contengan abacavir (ej., *Ziagen*, *Kivexa/Epzicom*, *Trizivir*).

Se han presentado reportes infrecuentes de reacciones de hipersensibilidad después de reintroducir abacavir, cuando la interrupción estuvo precedida por un solo síntoma clave de hipersensibilidad (exantema, fiebre, malestar /fatiga, síntoma gastrointestinal o respiratorio).

En ocasiones muy raras, se han reportado reacciones de hipersensibilidad en pacientes que han reiniciado el tratamiento, quienes no tenían síntomas previos de una reacción de hipersensibilidad.

Muchos de los eventos adversos enlistados ocurren frecuentemente (náusea, vómito, diarrea, fiebre, letargia, exantema) en pacientes con hipersensibilidad a abacavir. Por lo tanto, los pacientes con cualquiera de estos síntomas deben ser evaluados cuidadosamente buscando la presencia de esta reacción de hipersensibilidad. Si se ha suspendido Triumeq en los pacientes debido a que experimentaron cualquiera de estos síntomas y se debe tomar la decisión de reiniciar abacavir, esto debe ser realizado sólo bajo supervisión médica directa.

Las reacciones adversas al fármaco de Dolutegravir, abacavir o lamivudina se enlistan en las tablas que se encuentran abajo por clase de sistema orgánico MedDRA y por frecuencia. La frecuencia se define como muy comunes ($\geq 1/10$), comunes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), poco comunes ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$), raras ($\geq 1/10,000$, $< 1/1000$) y muy raras ($< 1/10,000$), incluyendo reportes aislados

Interacciones:

Debido a que Triumeq contiene Dolutegravir, abacavir y lamivudina, puede ocurrir con Triumeq cualquier interacción identificada con estos agentes de forma individual. Debido a las distintas vías de metabolismo y eliminación, no se esperan interacciones farmacológicas clínicamente significativas entre Dolutegravir, abacavir y lamivudina. En una comparación cruzada entre estudios, las exposiciones a abacavir y lamivudina fueron similares al administrar Triumeq en comparación con Kivexa solo.

Efecto de Dolutegravir, abacavir y lamivudina sobre la farmacocinética de otros agentes:

In vitro, Dolutegravir no demostró una inhibición directa, o demostró una inhibición débil ($IC_{50} > 50 \mu M$) de las enzimas del citocromo P450 (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 CYP3A, uridina difosfato glucuronosil transferasa (UGT)1A1 o UGT2B7, o los transportadores Pgp, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1 MRP2, o MRP4. *In vitro*, Dolutegravir no induce a CYP1A2, CYP2B6 o CYP3A4. *In vivo*, Dolutegravir no tuvo un efecto sobre midazolam, un sustrato del CYP3A4. En base a estos datos, no se espera que Dolutegravir afecte la farmacocinética de los fármacos que son sustratos de estas enzimas o transportadores. En los estudios de interacción farmacológica, Dolutegravir no tuvo un efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de los siguientes: Tenofovir, ritonavir, metadona, efavirenz, lopinavir, atazanavir, darunavir, etravirina, fosamprenavir, rilpivirina, bocepravir, telaprevir, y anticonceptivos orales que contienen norelgestromina y etinil estradiol.

In vitro, Dolutegravir inhibió al transportador renal de cationes orgánicos 2 (OCT2) ($IC_{50} = 1.93 \mu M$), al transportador de extrusión multifármacos y de toxinas (MATE) 1 ($IC_{50} = 6.34 \mu M$) y a MATE2-K ($IC_{50} = 24.8 \mu M$). Dada la exposición *in vivo* a Dolutegravir, tiene un bajo potencial de afectar el transporte de sustratos de MATE2-K *in vivo*. *In vivo*, Dolutegravir puede aumentar las concentraciones plasmáticas de los fármacos cuya excreción es dependiente de OCT2 o MATE1 (dofetilida, pilsicainida o metformina)

In vitro, Dolutegravir inhibió a los transportadores renales basolaterales: transportador de aniones orgánicos (OAT) 1 ($IC_{50} = 2.12 \mu M$) y OAT3 ($IC_{50} = 1.97 \mu M$). Sin embargo, Dolutegravir no tuvo un efecto notable sobre la farmacocinética *in vivo* de los sustratos del OAT tenofovir y paraaminohipurato, por lo que existió poca propensión de ocasionar interacciones farmacológicas mediante la inhibición de los transportadores OAT.

Abacavir y lamivudina no inhibieron ni indujeron a las enzimas CYP (como CYP 3A4, CYP 2C9 o CYP 2D6).

Efecto de otros agentes sobre la farmacocinética de Dolutegravir, abacavir y lamivudina:

Dolutegravir se elimina principalmente mediante el metabolismo de UGT1A1. Dolutegravir también es un sustrato de UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, Pgp, y BCRP; por lo tanto, los fármacos que inducen estas enzimas o transportadores, en teoría pueden disminuir la concentración plasmática de Dolutegravir y disminuir el efecto terapéutico de TRIUMEQ. La co administración de Dolutegravir y otros fármacos que inhiben a UGT1A1, UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, y/o Pgp, puede aumentar la concentración plasmática de Dolutegravir.

Efavirenz, nevirapina, rifampicina y tipranavir/ritonavir, cada uno, disminuyeron las concentraciones plasmáticas de Dolutegravir de forma significativa, y requirieron un ajuste de la dosis de Dolutegravir a 50 mg dos veces al día. Etravirina también disminuyó las concentraciones plasmáticas, pero el efecto de etravirina fue mitigado por la co administración de los inhibidores de CYP3A4 lopinavir/ritonavir, darunavir/ritonavir, y se espera que sea mitigado por atazanavir/ritonavir. Por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis de Dolutegravir al co administrarlo con etravirina y lopinavir/ritonavir, darunavir/ritonavir, o atazanavir/ritonavir. Otro inductor, fosamprenavir en combinación con ritonavir, disminuyó las concentraciones plasmáticas de Dolutegravir, pero no requiere un ajuste de la dosis de Dolutegravir. Un estudio de interacción farmacológica con el inhibidor de UGT1A1, atazanavir, no resultó en un aumento clínicamente significativo de las concentraciones plasmáticas de Dolutegravir. Tenofovir, ritonavir, lopinavir/ritonavir, darunavir/ritonavir, rilpivirina, boceprevir, telaprevir, prednisona, rifabutina, y omeprazol, no tuvieron un efecto o este fue mínimo sobre la farmacocinética de Dolutegravir, por lo que no es necesario ajustar la dosis de Dolutegravir cuando se co administra con estos fármacos.

La probabilidad de interacciones metabólicas con abacavir y lamivudina es baja. Abacavir y lamivudina no se metabolizaron de forma significativa mediante las enzimas CYP. Las principales vías del metabolismo de abacavir en humanos son por el alcohol deshidrogenasa y por la glucuronidación para producir 5'-ácido carboxílico y 5'-glucurónido, los cuales representan cerca del 66% de la dosis administrada. Estos metabolitos se excretan en la orina. La probabilidad de interacciones metabólicas con lamivudina es baja, debido al metabolismo limitado y a la unión a proteínas plasmáticas, así como a la eliminación casi completa por vía renal. Lamivudina se elimina principalmente mediante secreción activa de cationes orgánicos. Debe considerarse la posibilidad de interacciones con otros productos medicinales administrados de forma concurrente, particularmente cuando la principal vía de eliminación es renal.

Triumeq es un régimen completo para el tratamiento de la infección por VIH. Es un comprimido con dosis fijas y no deberá prescribirse en pacientes que requieren ajustes de la dosis debido a medicamentos concomitantes que ocasionan interacciones. Las preparaciones por separado de Tivicay, Ziagen o Epivir, deben administrarse en los casos en los que se requiere ajustar la dosis. En estos casos, el médico debe ver la información individual del producto para estos productos medicinales.

Se presentan las interacciones farmacológicas seleccionadas en las Tablas 1, 2 y 3. Las recomendaciones están basadas tanto en estudios interacciones farmacológicas o en las interacciones predichas debido a la magnitud esperada de la interacción y el potencial de eventos adversos serios o la pérdida de eficacia.

Tabla 1: Interacciones farmacológicas estudiadas con Dolutegravir

Clase del fármaco concomitante: Nombre del fármaco	Efecto sobre la concentración de dolutegravir o del fármaco concomitante	Comentario clínico
Agentes antivirales contra el VIH-1		
Inhibidor no nucleósido de la transcriptasa reversa: Etravirina (ETR)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 71% C _{max} ↓ 52% C _t ↓ 88% ETR ↔	Etravirina disminuyó la concentración plasmática de dolutegravir, lo cual puede resultar en pérdida de la respuesta virológica y posible resistencia a dolutegravir. <i>TRIUMEQ</i> no debe utilizarse con etravirina sin la co administración de atazanavir/ritonavir o lopinavir/ritonavir.
Inhibidor no nucleósido de la transcriptasa reversa: Efavirenz (EFV)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 57% C _{max} ↓ 39% C _t ↓ 75% EFV ↔	Efavirenz disminuyó las concentraciones plasmáticas de dolutegravir. Debido a que la dosis de dolutegravir es de 50 mg dos veces al día cuando se co administra con efavirenz, no se recomienda la co administración de efavirenz con <i>TRIUMEQ</i> .

Inhibidor no nucleósido de la transcriptasa reversa: Nevirapina	Dolutegravir ↓		La co administración con nevirapina tiene el potencial de disminuir la concentración plasmática de dolutegravir debido a la inducción enzimática, y no ha sido estudiada. El efecto de nevirapina sobre la exposición a dolutegravir probablemente es similar o menor al de efavirenz. Debido a que la dosis de dolutegravir es de 50 mg dos veces al día cuando se co administra con nevirapina, no se recomienda la coadministración de nevirapina con <i>TRIUMEQ</i> .
Inhibidor de proteasas: Atazanavir (ATV)	Dolutegravir AUC ↑ 91% C _{max} ↑ 50% C _t ↑ 180%	↑	Atazanavir aumentó la concentración plasmática de dolutegravir. No es necesario ajustar la dosis.
Inhibidor de proteasas: Atazanavir/ritonavir (ATV+RTV)	Dolutegravir AUC ↑ 62% C _{max} ↑ 34% C _t ↑ 121%	↑	Atazanavir/ritonavir aumentó la concentración plasmática de dolutegravir. No es necesario ajustar la dosis.
	ATV ↔ RTV ↔	↔	
Inhibidor de proteasas: Tipranavir/ritonavir (TPV+RTV)	Dolutegravir AUC ↓ 59% C _{max} ↓ 47% C _t ↓ 76%	↓	Tipranavir/ritonavir disminuye las concentraciones de dolutegravir. Debido a que la dosis de dolutegravir es de 50 mg dos veces al día cuando se co administra con tipranavir/ritonavir, no se recomienda la co administración de tipranavir/ritonavir con <i>TRIUMEQ</i> .
	TPV ↔ RTV ↔	↔	
Inhibidor de proteasas: Fosamprenavir/ritonavir (FPV+RTV)	Dolutegravir AUC ↓ 35% C _{max} ↓ 24% C _t ↓ 49%	↓	Fosamprenavir/ritonavir disminuyen las concentraciones de dolutegravir, pero en base a datos limitados, no resultó en una disminución de la eficacia en los estudios de Fase III. No es necesario ajustar la dosis en pacientes vírgenes a INI.
	FPV ↔ RTV ↔	↔	
Inhibidor de proteasas: Nelfinavir	Dolutegravir ↔		Esta interacción no ha sido estudiada. Aunque es un inhibidor de CYP3A4, en base a los datos de otros inhibidores, no se espera un aumento. No es necesario ajustar la dosis.
Inhibidor de proteasas: Lopinavir/ritonavir (LPV+RTV)	DTG AUC ↔ C _{max} ↔ C _t ↔	↔	Lopinavir/ritonavir no cambiaron la concentración plasmática de dolutegravir en un grado clínicamente relevante. No es necesario ajustar la dosis.

	LPV RTV ↔	↔	
Inhibidor de proteasas: Darunavir/ritonavir (DRV+RTV)	Dolutegravir AUC ↓ 32% C _{max} ↓ 11% C _t ↓ 38%	↓	Darunavir/ritonavir no cambiaron la concentración plasmática de dolutegravir en un grado clínicamente relevante. No es necesario ajustar la dosis.
	DRV RTV ↔	↔	
Inhibidor nucleósido de la transcriptasa reversa: Tenofovir (TDF)	Dolutegravir ↔ TDF ↔		Tenofovir no cambió la concentración plasmática de dolutegravir en un grado clínicamente relevante. No es necesario ajustar la dosis.
Inhibidor de proteasas: Lopinavir/ritonavir + Etravirina (LPV/RTV+ETR)	Dolutegravir AUC ↑ 10% C _{max} ↑ 7% C _t ↑ 28%	↔	Lopinavir/ritonavir y etravirina no cambiaron la concentración plasmática de dolutegravir en un grado clínicamente relevante. No es necesario ajustar la dosis.
	LPV RTV ETR ↔	↔	
Inhibidor de proteasas: Darunavir/ritonavir + Etravirina (DRV/RTV+ETR)	Dolutegravir AUC ↓ 25% C _{max} ↓ 12% C _t ↓ 36%	↓	Darunavir/ritonavir y etravirina no cambiaron la concentración plasmática de dolutegravir en un grado clínicamente relevante. No es necesario ajustar la dosis.
	DRV RTV ETR ↔	↔	
Otros agentes			
Dofetilida Pilsicainida	Dofetilida ↑ Pilsicainida ↑		La co administración de dolutegravir tiene el potencial de aumentar la concentración plasmática de dofetilida o pilsicainida mediante la inhibición del transportador OCT2; no se ha estudiado la co administración. La co administración de dofetilida o pilsicainida con dolutegravir está contraindicada, debido a toxicidad potencialmente letal ocasionada por una concentración alta de dofetilida o pilsicainida.
Oxcarbacepina Fenitoína Fenobarbital	Dolutegravir ↓		La coadministración con estos inductores metabólicos puede disminuir la concentración plasmática de dolutegravir, y no ha sido estudiada. Debe evitarse la co administración con estos inductores metabólicos.

Carbamazepina			
Hierba de San Juan			
Antiácidos que contienen cationes polivalentes (ej., Mg, Al)	Dolutegravir AUC ↓ C _{max} ↓ C ₂₄ ↓ 74%	↓ 74% 72%	La co administración de antiácidos que contienen cationes polivalentes disminuyó la concentración plasmática de dolutegravir. Se recomienda administrar dolutegravir 2 horas antes o 6 horas después de tomar productos antiácidos que contienen cationes polivalentes.
Suplementos de calcio	Dolutegravir AUC ↓ C _{max} ↓ C ₂₄ ↓ 39%	↓ 39% 37%	Se recomienda administrar <i>TRIUMEQ</i> 2 horas antes o 6 horas después de tomar productos que contienen calcio, o de forma alternativa, administrar con los alimentos.
Suplementos de hierro	Dolutegravir AUC ↓ C _{max} ↓ C ₂₄ ↓ 56%	↓ 54% 57%	Se recomienda administrar <i>TRIUMEQ</i> 2 horas antes o 6 horas después de tomar productos que contienen hierro, o de forma alternativa, administrar con los alimentos.
Metformina	Metformina ↑		La co administración de dolutegravir tiene el potencial de aumentar la concentración plasmática de metformina mediante la inhibición del transportador OCT2; la co administración no ha sido estudiada. Pueden considerarse dosis más bajas de metformina en pacientes tratados con dolutegravir y metformina.
Rifampicina	Dolutegravir AUC ↓ C _{max} ↓ C _τ ↓ 72%	↓ 54% 43%	Rifampicina disminuyó la concentración plasmática de dolutegravir. Debido a que la dosis de dolutegravir es de 50 mg dos veces al día cuando se co administra con rifampicina, no se recomienda la co administración de rifampicina con <i>TRIUMEQ</i> .
Anticonceptivos orales (Etinilestradiol (EE) y Norelgestromina (NGMN))	Efecto de dolutegravir: EE AUC ↑ C _{max} ↓ C _τ ↑ 2% Efecto de dolutegravir: NGMN AUC ↓ C _{max} ↓ C _τ ↓ 7%	↔ 3% 1% ↔ 2% 11%	Dolutegravir no cambió las concentraciones plasmáticas de etinil estradiol ni de norelgestromina en un grado clínicamente relevante. No es necesario ajustar la dosis de los anticonceptivos orales cuando se co administran con dolutegravir.
Metadona	Efecto de dolutegravir:		Dolutegravir no cambió las concentraciones plasmáticas de metadona en un grado clínicamente relevante. No es necesario

Metadona	↔	ajustar la dosis de metadona cuando se co administra con dolutegravir.
AUC ↓	2%	
C _{max} ↔	0%	
C _τ ↓ 1%		

Abreviaturas: ↑ = Aumento; ↓ = disminución; ↔ = sin cambio significativo; AUC = área por debajo de la curva de concentración versus tiempo; C_{max} = concentración máxima observada, C_τ = concentración al final del intervalo de dosificación

Tabla 2: Interacciones farmacológicas estudiadas con abacavir

Clase de fármaco concomitante: Nombre del fármaco	Efecto sobre la concentración de abacavir o del fármaco concomitante	Comentario clínico
Metadona (40 a 90 mg una vez al día durante 14 días /600 mg dosis única, luego 600 mg dos veces al día durante 14 días)	Abacavir AUC ↔ C _{max} ↓35% Metadona CL/F ↑22%	Los cambios en la farmacocinética de abacavir no se consideran clínicamente relevantes. Los cambios en la farmacocinética de metadona no se consideran clínicamente relevantes en la mayoría de los pacientes, sin embargo, puede ser necesaria la re titulación ocasional de las dosis de metadona .
Etanol	Abacavir AUC ↑41% Etanol AUC ↔	Debido al perfil de seguridad de abacavir, estos hallazgos no se consideran clínicamente significativos.

Abreviaturas: ↑ = Aumento; ↓ = disminución; ↔ = sin cambio significativo; AUC = área por debajo de la curva de concentración versus tiempo; C_{max} = concentración máxima observada, CL/F = eliminación aparente

Tabla 3: Interacciones farmacológicas estudiadas con lamivudina

Clase de fármaco concomitante: Nombre del fármaco	Efecto sobre la concentración de lamivudina o del fármaco concomitante	Comentario clínico
Trimetoprim/sulfametoxazol (Co-trimoxazol) (160 mg/800 mg una vez al día durante 5 días/300 mg dosis única)	Lamivudina: AUC ↑40% Trimetoprim: AUC ↔ Sulfametoxazol: AUC ↔	A menos que el paciente tenga insuficiencia renal, no es necesario ajustar la dosis de lamivudina (<i>ver Dosis y Administración</i>). Lamivudina no tiene efectos sobre la farmacocinética de trimetoprim ni sulfametoxazol. No se ha estudiado el efecto de la co administración de lamivudina con dosis más altas de co-trimoxazol utilizadas para el tratamiento de la neumonía por <i>Pneumocystis jirovecii</i> (<i>P. carinii</i>) y de la toxoplasmosis. No se recomienda el uso de <i>TRIUMEQ</i> en sujetos con CrCl <50 ml/min.
Emtricitabina		Lamivudina puede inhibir la fosforilación intracelular de emtricitabina cuando los dos productos medicinales se utilizan de forma concurrente. Además, el mecanismo de
		resistencia viral de lamivudina y emtricitabina está mediado por la mutación del mismo gen viral de transcriptasa reversa (M184V), por lo que la eficacia terapéutica de estos fármacos en terapia combinada puede ser limitada. No se recomienda el uso de lamivudina en combinación con emtricitabina o con combinaciones de dosis fijas que contienen emtricitabina.
Zalcitabina		Lamivudina puede inhibir la fosforilación intracelular de zalcitabina cuando los dos productos medicinales se utilizan de forma concurrente. Por lo tanto, no se recomienda el uso de <i>TRIUMEQ</i> en combinación con zalcitabina.

Abreviaturas: ↑ = Aumento; ↓ = disminución; ↔ = sin cambio significativo; AUC = área por debajo de la curva de concentración versus tiempo

Dosificación y Grupo Etario:

El tratamiento con Triumeq solo debe ser iniciado por un médico experimentado en el manejo de la infección por VIH.

Triumeq no debe administrarse a adultos o adolescentes que pesen menos de 40 kg, debido a que es un comprimido de dosis fija que no puede ser dividido.

Triumeq puede tomarse con o sin alimentos.

Acta No. 21 de 2014

Página 54 de 362

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Triumeq es un comprimido de dosis fija y no debe ser prescrito en pacientes que requieran ajustes de la dosis, como aquellos con una depuración de creatinina menor de 50 ml/min. Las preparaciones por separado de Tivicay, Ziagen o Epivir deben administrarse en casos en los que está indicada la suspensión o el ajuste de la dosis. En estos casos, el médico debe remitirse a la información individual del producto para estos productos medicinales.

Debido a que la dosis recomendada de Dolutegravir es de 50 mg dos veces al día en pacientes con resistencia a los inhibidores de integrasas, no se recomienda el uso de *Tivicay* en pacientes con resistencia a los inhibidores de integrasas.

Poblaciones:

- **Adultos:**

La dosis recomendada de Triumeq en adultos es de un comprimido una vez al día.

- **Niños y adolescentes**

Actualmente, Triumeq no está recomendado para el tratamiento de niños ni adolescentes. Los médicos deben ver la información individual del producto para Tivicay, Ziagen y Epivir.

- **Ancianos:**

Existen datos limitados disponibles sobre el uso de Tivicay, Ziagen y Epivir en pacientes de 65 años y mayores. Sin embargo, no existe evidencia de que los pacientes ancianos requieran una dosis distinta en comparación con pacientes adultos más jóvenes. Al tratar pacientes ancianos, debe tomarse en cuenta la frecuencia más alta de disminución de la función hepática, renal y cardíaca, uso de productos medicinales o enfermedades concomitantes.

- **Insuficiencia renal:**

Al tiempo que no es necesario ajustar la dosis de Dolutegravir o abacavir en pacientes con insuficiencia renal, se requiere una disminución de la dosis de Epivir debido a una menor eliminación. Por lo tanto, no se recomienda el uso de Triumeq en pacientes con una depuración de creatinina menor de 50 ml/min.

- **Insuficiencia hepática:**

Puede ser necesario disminuir la dosis de Ziagen en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh grado A). Debido a que no es posible disminuir la dosis de Triumeq, deben utilizarse las preparaciones por separado de Tivicay, Ziagen y Epivir

cuando se considere necesario. Triumeq no se recomienda en pacientes con insuficiencia hepática moderada y severa (Child-Pugh grado B o C)

Vía de administración: Oral

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de la nueva asociación
- Aprobación información para prescribir versión e inserto versión GDS02/IPI02 de fecha 24 Enero de 2014
- Aprobación de tarjeta de alerta (adjunta al envase secundario) basada en información para prescribir versión GDS02/IPI02 de fecha 24 Enero de 2014

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

Composición: Cada comprimido recubierto contiene 50 mg de dolutegravir como dolutegravir sódico, 600 mg de abacavir como sulfato de abacavir y 300 mg de lamivudina

Forma farmacéutica: Tabletas recubiertas

Indicaciones: Triumeq está indicado como un régimen completo para el tratamiento del Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) en adultos mayores de 18 años de edad, quienes no han recibido tratamiento antirretroviral previamente o están infectados con VIH sin resistencia (documentada o por sospecha clínica) a cualquiera de los tres agentes antirretrovirales en Triumeq

Contraindicaciones: Triumeq está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a Dolutegravir, abacavir o lamivudina, o a cualquiera de los excipientes.

Triumeq está contraindicado en combinación con dofetilida o pilsicainida.

Precauciones y Advertencias:

Reacciones de hipersensibilidad:

Hipersensibilidad a abacavir:

En general, en los estudios clínicos realizados antes de la introducción del escrutinio del alelo HLA-B*5701, aproximadamente 5% de los sujetos que recibieron abacavir, desarrollaron una reacción de hipersensibilidad, que en casos raros han sido fatales.

- Factores de riesgo:

Los estudios han demostrado que la portación del alelo *HLA B*5701* se asocia con un aumento significativo del riesgo de una reacción de hipersensibilidad a abacavir. En el estudio prospectivo CNA106030 (PREDICT-1), el uso de escrutinio antes del tratamiento para el alelo *HLA B*5701* y la posterior evitación de abacavir en pacientes con este alelo, disminuyó la incidencia de sospecha clínica de reacciones de hipersensibilidad a abacavir de 7.8% (66 de 847) a 3.4% (27 de 803) ($p < 0.0001$), así como la incidencia de reacciones de hipersensibilidad confirmadas mediante la prueba de parche cutáneo de 2.7% (23 de 842) a 0.0% (0 de 802) ($p < 0.0001$). En base a este estudio, se calcula que 48% a 61% de los pacientes con el alelo *HLA B*5701*, desarrollarán una reacción de hipersensibilidad durante el curso del tratamiento con abacavir en comparación con 0% a 4% de los pacientes que no tienen el alelo *HLA B*5701*.

Los médicos deben considerar el escrutinio sobre la portación del alelo *HLA B*5701* en cualquier paciente infectado con VIH sin exposición previa a abacavir. Se recomienda el escrutinio antes de reiniciar el tratamiento con abacavir en pacientes con un estado desconocido del alelo *HLA-B*5701* quienes han tolerado previamente abacavir. No se recomienda el uso de abacavir en pacientes que se sabe son portadores del alelo *HLA B*5701*, y su uso debe considerarse sólo bajo circunstancias excepcionales en donde el beneficio potencial sobrepase el riesgo, y con supervisión médica estrecha.

En cualquier paciente tratado con abacavir, el diagnóstico clínico de sospecha de reacción de hipersensibilidad debe ser la base para la toma de decisiones clínicas. Incluso en ausencia del alelo *HLA B*5701*, es importante suspender de forma permanente abacavir y no volver a desafiar con abacavir si no puede descartarse una reacción de hipersensibilidad con bases clínicas, debido al potencial de una reacción grave e incluso fatal

- Descripción clínica:

La reacción de hipersensibilidad se caracteriza por la aparición de síntomas que indican involucramiento multi orgánico. La mayoría de los pacientes presentaron fiebre y/o exantema como parte del síndrome.

Algunos de los otros síntomas de hipersensibilidad pueden incluir fatiga, malestar, síntomas gastrointestinales, como náusea, vómito, diarrea o dolor abdominal, y signos y síntomas respiratorios como disnea, dolor de garganta, tos y hallazgos anormales en la radiografía de tórax (principalmente infiltrados, los cuales pueden ser localizados). Los síntomas de esta reacción de hipersensibilidad pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento con abacavir, pero usualmente ocurren en las primeras seis semanas de tratamiento. Los síntomas empeoran con el tratamiento continuo, y pueden poner en riesgo la vida. Estos síntomas usualmente se resuelven al suspender abacavir.

- Manejo clínico:

Independientemente de su estado de HLA-B*5701, cualquier paciente que desarrolle signos o síntomas de hipersensibilidad debe contactar a su médico de inmediato buscando recomendaciones. Si se diagnostica una reacción de hipersensibilidad, Triumeq debe suspenderse de inmediato. Triumeq, o cualquier otro producto medicinal que contenga Abacavir (ej., Ziagen, Kivexa/Epzicom, Trizivir), nunca debe reiniciarse después de una reacción de hipersensibilidad, ya que pueden recurrir síntomas más graves en el lapso de horas, que pueden incluir hipotensión que ponga en riesgo la vida y muerte.

Para evitar un retraso en el diagnóstico y minimizar el riesgo de una reacción de hipersensibilidad que ponga en riesgo la vida, Triumeq debe suspenderse de forma permanente si no puede descartarse hipersensibilidad, incluso cuando sean posibles otros diagnósticos (enfermedades respiratorias, enfermedad similar a la gripe, gastroenteritis o reacciones a otros medicamentos). Triumeq, o cualquier otro producto medicinal que contenga abacavir (ej., Ziagen, Kivexa/Epzicom, Trizivir), no debe reiniciarse incluso si recurren los síntomas después de re-emprender el desafío con otro(s) medicamento(s) alternativo(s).

Se incluye en el empaque de Triumeq una Cartilla de Alerta con información para el paciente acerca de esta reacción de hipersensibilidad.

- **Consideraciones especiales después de interrumpir el tratamiento con Triumeq**

Independientemente del estado HLA-B*5701 del paciente, si se ha suspendido el tratamiento con cualquier producto que contenga abacavir y se está considerando reiniciar el tratamiento con Triumeq, debe evaluarse la razón de la suspensión para garantizar que el paciente no tiene síntomas de una reacción de hipersensibilidad. Si no puede descartarse una reacción de hipersensibilidad, no debe reiniciarse Triumeq ni cualquier otro producto medicinal que contenga abacavir (ej. ziagen, kivexa/epzicom, trizivir).

Se han presentado reportes infrecuentes de reacciones de hipersensibilidad después de reintroducir abacavir, cuando la interrupción estuvo precedida por un solo síntoma clave de hipersensibilidad (exantema, fiebre, malestar/fatiga, síntomas gastrointestinales o algún síntoma respiratorio). Si se toma la decisión de reiniciar Triumeq en estos pacientes, esto debe ser realizado solamente bajo supervisión médica directa.

En ocasiones muy raras, se han reportado reacciones de hipersensibilidad en pacientes que reiniciaron la terapia y que no tenían síntomas precedentes de una reacción de hipersensibilidad. Si se toma la decisión de reiniciar Triumeq, esto debe ser realizado sólo si el paciente u otras personas tienen acceso rápido a cuidado médico.

Se recomienda escrutinio para portadores del alelo HLA-B*5701 antes de reiniciar abacavir en pacientes con un estado desconocido del HLA-B*5701, quienes habían tolerado previamente abacavir. No se recomienda el reinicio de abacavir en dichos pacientes positivos para el alelo HLA-B*5701, y debe considerarse solamente bajo circunstancias excepcionales, en las que el potencial beneficio sobrepasa el riesgo, y bajo supervisión médica estrecha.

- **Información esencial para el paciente:**

Los médicos que prescriben deben asegurarse que los pacientes están completamente informados con respecto a la siguiente información sobre las reacciones de hipersensibilidad.

- Los pacientes deben tener en cuenta la posibilidad de una reacción de hipersensibilidad a Triumeq que puede resultar en una reacción que ponga en riesgo la vida o la muerte, y que el riesgo de una reacción de hipersensibilidad aumenta si son positivos para HLA-B*5701.

- Los pacientes también deben ser informados de que los pacientes negativos para el HLA-B*5701 también pueden experimentar una reacción de hipersensibilidad a abacavir. Por lo tanto, Cualquier paciente que desarrolle signos o síntomas consistentes con una posible reacción de hipersensibilidad a abacavir debe contactar a su médico inmediatamente.
- Debe recordarse a los pacientes que son hipersensibles a abacavir que nunca deben tomar ni ningún otro producto medicinal que contenga abacavir (ej., ziagen, kivexa/epzicom, trizivir) nuevamente, independientemente de su estado **HLA-B*5701**.
- Para evitar el reinicio de Triumeq en pacientes que han presentado una reacción de hipersensibilidad, debe pedírseles que devuelvan los comprimidos o solución oral restantes de Triumeq a la farmacia.
- Debe aconsejarse a los pacientes que han suspendido Triumeq por cualquier razón, y particularmente debido a posibles reacciones adversas o enfermedades, que contacten a su médico antes de reiniciarlo.
- Debe recordarse a cada paciente que lea el Prospecto del Empaque incluido en el empaque de Triumeq. Se les debe recordar la importancia de retirar la Cartilla de Alerta incluida en el empaque, y portarla en todo momento.

Hipersensibilidad a Dolutegravir:

Se han reportado reacciones de hipersensibilidad con inhibidores de integrasas, incluyendo Dolutegravir, caracterizadas por exantema, hallazgos constitucionales y algunas veces, disfunción orgánica, incluyendo lesión hepática. Suspenda Triumeq y otros agentes sospechosos de inmediato si desarrolla signos o síntomas de reacciones de hipersensibilidad (incluyendo, sin limitarse a, exantema grave o exantema acompañado de fiebre, malestar general, fatiga, dolor muscular o articular, ampollas, lesiones orales, conjuntivitis, edema facial, hepatitis, eosinofilia, angioedema). Debe monitorearse el estado clínico, incluyendo las aminotransferasas hepáticas, y debe iniciarse el tratamiento adecuado. Si se retrasa la suspensión del tratamiento con Triumeq u otros agentes sospechosos después del inicio de la hipersensibilidad, esto puede resultar en una reacción que ponga en riesgo la vida.

Acidosis/ hepatomegalia grave con esteatosis:

Acta No. 21 de 2014

Página 60 de 362

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

La acidosis láctica y la hepatomegalia grave con esteatosis, incluyendo casos fatales, se han reportado con el uso de antirretrovirales análogos de los nucleósidos, ya sean solos o combinados, incluyendo abacavir y lamivudina. La mayoría de estos casos se han presentado en mujeres.

Las características clínicas que pueden indicar el desarrollo de acidosis láctica, incluyen debilidad generalizada, anorexia, y pérdida súbita e inexplicable de peso, síntomas gastrointestinales y síntomas respiratorios (disnea y taquipnea).

Debe tenerse precaución al administrar Triumeq, particularmente en aquellos con factores de riesgo conocidos para enfermedad hepática. Debe suspenderse el tratamiento con Triumeq en cualquier paciente que desarrolle hallazgos clínicos o de laboratorio sugestivos de acidosis láctica con o sin hepatitis (que pueden incluir hepatomegalia y esteatosis, incluso en ausencia de aumentos marcados de las transaminasas).

Lipodistrofia:

Se han observado por separado o juntos, redistribución/acumulación de la grasa corporal, incluyendo obesidad central, aumento de la grasa dorso cervical (joroba de búfalo), adelgazamiento periférico, adelgazamiento facial, aumento de mamas, aumento de los niveles de lípidos en suero y de glucosa en sangre, en algunos pacientes que reciben tratamiento combinado con antirretrovirales al tiempo que todos los miembros de las clases de productos medicinales que son inhibidores de proteasas e inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa, se han asociado con uno o más de estos eventos adversos específicos, vinculados a un síndrome general comúnmente llamado lipodistrofia, los datos indican que existen diferencias en el riesgo entre miembros individuales de las clases terapéuticas respectivas.

Además, el síndrome de lipodistrofia tiene una etiología multifactorial; por ejemplo estado de la enfermedad por VIH, edad más avanzada y mayor duración del tratamiento antirretroviral, todos juegan papeles importantes, posiblemente sinérgicos.

Actualmente se desconocen las consecuencias a largo plazo de estos eventos.

La exploración clínica debe incluir la evaluación de signos físicos de redistribución de la grasa. Debe tomarse en cuenta la medición de los lípidos en suero y de la glucosa en sangre. Los trastornos de lípidos deben manejarse según se considere clínicamente adecuado.

Síndrome de reconstitución inmune:

En pacientes infectados con VIH con deficiencia inmune grave en el momento de iniciar el tratamiento antirretroviral (ART), puede surgir una reacción inflamatoria a infecciones asintomáticas u oportunistas residuales, y ocasionar condiciones clínicas graves o agravamiento de los síntomas. Típicamente, dichas reacciones se han observado en las primeras semanas o meses de iniciado el ART. Los ejemplos relevantes son retinitis por citomegalovirus, infecciones generalizadas y/o focales por micobacterias y neumonía por *Pneumocystis jiroveci* (*P. carinii*). Cualquier síntoma inflamatorio debe ser evaluado sin demora, e iniciar el tratamiento siempre que sea necesario. También se han reportado trastornos autoinmunes (como enfermedad de Graves, polimiositis y síndrome de Guillain-Barre) en el escenario de reconstitución inmune, sin embargo, el tiempo hasta el inicio es más variable, y puede ocurrir varios meses después de iniciado el tratamiento, y algunas veces puede tener una presentación atípica.

Se observaron aumentos en las pruebas de función hepática consistentes con síndrome de reconstitución inmune en algunos pacientes co infectados con hepatitis B y/o C al iniciar el tratamiento con Dolutegravir. Se recomienda el monitoreo de las pruebas de función hepática en pacientes con co infección por hepatitis B y/o C.

Pacientes co infectados con virus de la hepatitis B (HBV):

Debe tenerse particular cuidado al iniciar o mantener un tratamiento eficaz contra la hepatitis B al iniciar el tratamiento con Triumeq en pacientes co infectados con hepatitis B.

Los estudios clínicos y el uso comercializado de lamivudina, han demostrado que algunos pacientes con enfermedad crónica por HBV pueden experimentar evidencia clínica o de laboratorio de hepatitis recurrente al suspender lamivudina, lo cual puede tener consecuencias más graves en pacientes con enfermedad hepática descompensada. Si Triumeq se suspende en pacientes co infectados con HBV, debe considerarse el monitoreo periódico tanto de las pruebas de función hepática como de los marcadores de replicación del HBV.

Infecciones oportunistas:

Los pacientes que reciben Triumeq o cualquier otro tratamiento antirretroviral, aún pueden desarrollar infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección por VIH. Por lo tanto, los pacientes deben ser mantenidos bajo

observación clínica estrecha por parte de médicos con experiencia en el tratamiento de estas enfermedades asociadas con el VIH.

Transmisión de infecciones:

Debe advertirse a los pacientes que el tratamiento antirretroviral actual, incluyendo Triumeq, no ha demostrado que prevenga el riesgo de transmisión del VIH a otros mediante contacto sexual o contaminación de la sangre. Deben continuar tomando las precauciones pertinentes.

Infarto al miocardio:

En un estudio prospectivo, observacional, epidemiológico, diseñado para investigar el índice de infarto al miocardio en pacientes con tratamiento antirretroviral combinado, el uso de abacavir en los seis meses previos correlacionó con mayor riesgo de infarto al miocardio. En un análisis agrupado de estudios clínicos patrocinados por GSK, no se observó un mayor riesgo de infarto al miocardio con el uso de abacavir. No existe un mecanismo biológico conocido que explique este potencial de aumento. En su totalidad, los datos disponibles de las cohortes observacionales y de los estudios clínicos controlados no son concluyentes con respecto a la relación entre el tratamiento con abacavir y el riesgo de infarto al miocardio.

Como precaución, debe tomarse en cuenta el riesgo de base para enfermedad cardíaca coronaria al prescribir tratamientos antirretrovirales, incluyendo abacavir, y deben realizarse acciones que minimicen todos los factores de riesgo modificables (ej., hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus y tabaquismo).

Interacciones farmacológicas:

Debe tenerse precaución al co administrar medicamentos (con y sin prescripción) que puedan cambiar la exposición a Dolutegravir, abacavir, lamivudina o a medicamentos que vean afectada su exposición por Triumeq.

Triumeq no debe administrarse de forma concurrente con otros productos medicinales que contengan cualquiera de los mismos componentes activos (Dolutegravir, abacavir, y/o lamivudina).

No se recomienda la co administración de Dolutegravir con etravirina (ETR), a menos que el paciente también esté recibiendo de forma concomitante atazanavir + ritonavir (ATV+RTV), lopinavir + ritonavir (LPV+RTV) o darunavir + ritonavir (DRV+RTV).

Debido a que la dosis recomendada de Tivicay es de 50 mg dos veces al día en pacientes que toman efavirenz, nevirapina, rifampicina y tipranavir/ritonavir, no se recomienda el uso de Triumeq en pacientes que toman estos medicamentos.

Dolutegravir no debe co administrarse con antiácidos que contienen cationes polivalentes. Se recomienda administrar Triumeq 2 horas antes o 6 horas después de estos agentes.

Se recomienda administrar Triumeq 2 horas antes o 6 horas después de tomar suplementos de calcio o hierro, o de forma alterna, administrarlo con los alimentos.

Las concentraciones de metformina pueden aumentar con Dolutegravir. Pueden considerarse dosis más bajas de metformina en pacientes tratados con Triumeq y metformina.

Reacciones adversas: Triumeq contiene Dolutegravir, abacavir y lamivudina, por lo que pueden esperarse los eventos adversos asociados con estos. Para muchos de los eventos adversos enlistados, no está claro si están relacionados con la sustancia activa, el amplio rango de otros productos medicinales utilizados para el manejo de la infección por VIH, o si son resultado del proceso de la enfermedad de base.

Hipersensibilidad a abacavir:

En general, en los estudios clínicos realizados antes de la introducción del escrutinio para el alelo *HLA-B*5701*, aproximadamente 5% de los sujetos que recibieron abacavir, desarrollaron una reacción de hipersensibilidad, que en casos raros han sido fatales.

Esta reacción se caracteriza por la aparición de síntomas que indican falla orgánica múltiple /involucramiento de los sistemas corporales.

Casi todos los pacientes que desarrollan reacciones de hipersensibilidad presentarán fiebre y/o exantema (usualmente maculopapular o urticaria) como parte del síndrome, sin embargo, han ocurrido reacciones sin exantema o fiebre.

Los síntomas pueden ocurrir en cualquier momento mientras están siendo tratados con abacavir, pero usualmente aparecen en las primeras seis semanas de iniciado el tratamiento (mediana de tiempo hasta el inicio de 11 días).

Los signos y síntomas de esta reacción de hipersensibilidad se enlistan abajo. Aquellos reportados en al menos 10% de los pacientes con una reacción de hipersensibilidad se muestran subrayadas.

Piel:	Exantema (usualmente maculopapular o urticaria)
Tracto gastrointestinal:	<u>náusea, vómito, diarrea, dolor abdominal</u> , úlceras bucales
Tracto respiratorio:	<u>disnea, tos</u> , dolor de garganta, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, insuficiencia respiratoria
Misceláneos:	<u>fiebre, fatiga, malestar, edema</u> , linfadenopatía, hipotensión, conjuntivitis, anafilaxia
Neurológicos	<u>cefalea</u> , parestesia
Psiquiátricos:	
Hematológicos:	Linfopenia
Hígado/páncreas:	<u>Aumento en las pruebas de función hepática</u> , insuficiencia hepática
Musculoesquelético:	<u>mialgia</u> , raramente miolisis, artralgia, aumento de creatina fosfoquinasa
Urología:	aumento de creatinina, insuficiencia renal

En algunos pacientes con hipersensibilidad, inicialmente se pensó que tenían enfermedad respiratoria (neumonía, bronquitis, faringitis), una enfermedad similar a la gripe, gastroenteritis o reacciones a otros medicamentos. Este retraso en el diagnóstico de hipersensibilidad ha ocasionado que se continúe o reinicie el tratamiento con abacavir, ocasionando una reacción de hipersensibilidad más severa o la muerte. Por lo tanto, debe considerarse cuidadosamente el diagnóstico de reacción de hipersensibilidad en pacientes que se presentan con síntomas de estas enfermedades. Si no puede descartarse la reacción de hipersensibilidad, no deberá iniciarse el tratamiento con Triumeq ni con otros productos medicinales que contengan abacavir (ej., Ziagen, Kivexa/Epzicom, Trizivir).

Los síntomas relacionados con esta reacción de hipersensibilidad empeoran si se continúa el tratamiento, y usualmente se resuelven al suspender abacavir.

El reinicio de abacavir después de una reacción de hipersensibilidad, resulta en una reaparición rápida de los síntomas en el lapso de horas. Esta recurrencia de la reacción de hipersensibilidad puede ser más grave que la presentación inicial, y puede incluir hipotensión que ponga en riesgo la vida y la muerte. Independientemente del estado del *HLA-B*5701*, los pacientes que desarrollan esta reacción de hipersensibilidad deben suspender Triumeq y nunca deben ser desafiados nuevamente con Triumeq, ni con otros productos medicinales que contengan abacavir (ej., Ziagen, Kivexa/Epzicom, Trizivir).

Acta No. 21 de 2014

Página 65 de 362

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Se han presentado reportes infrecuentes de reacciones de hipersensibilidad después de reintroducir abacavir, cuando la interrupción estuvo precedida por un solo síntoma clave de hipersensibilidad (exantema, fiebre, malestar /fatiga, síntoma gastrointestinal o respiratorio).

En ocasiones muy raras, se han reportado reacciones de hipersensibilidad en pacientes que han reiniciado el tratamiento, quienes no tenían síntomas previos de una reacción de hipersensibilidad.

Muchos de los eventos adversos enlistados ocurren frecuentemente (náusea, vómito, diarrea, fiebre, letargia, exantema) en pacientes con hipersensibilidad a abacavir. Por lo tanto, los pacientes con cualquiera de estos síntomas deben ser evaluados cuidadosamente buscando la presencia de esta reacción de hipersensibilidad. Si se ha suspendido Triumeq en los pacientes debido a que experimentaron cualquiera de estos síntomas y se debe tomar la decisión de reiniciar abacavir, esto debe ser realizado sólo bajo supervisión médica directa.

Las reacciones adversas al fármaco de Dolutegravir, abacavir o lamivudina se enlistan en las tablas que se encuentran abajo por clase de sistema orgánico MedDRA y por frecuencia. La frecuencia se define como muy comunes ($\geq 1/10$), comunes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), poco comunes ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$), raras ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$) y muy raras ($< 1/10,000$), incluyendo reportes aislados

Interacciones:

Debido a que Triumeq contiene Dolutegravir, abacavir y lamivudina, puede ocurrir con Triumeq cualquier interacción identificada con estos agentes de forma individual. Debido a las distintas vías de metabolismo y eliminación, no se esperan interacciones farmacológicas clínicamente significativas entre Dolutegravir, abacavir y lamivudina. En una comparación cruzada entre estudios, las exposiciones a abacavir y lamivudina fueron similares al administrar Triumeq en comparación con Kivexa solo.

Efecto de Dolutegravir, abacavir y lamivudina sobre la farmacocinética de otros agentes:

In vitro, Dolutegravir no demostró una inhibición directa, o demostró una inhibición débil ($IC_{50} > 50 \mu M$) de las enzimas del citocromo P450 (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 CYP3A, uridina difosfato

glucuronosil transferasa (UGT)1A1 o UGT2B7, o los transportadores Pgp, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1 MRP2, o MRP4. *In vitro*, Dolutegravir no induce a CYP1A2, CYP2B6 o CYP3A4. *In vivo*, Dolutegravir no tuvo un efecto sobre midazolam, un sustrato del CYP3A4. En base a estos datos, no se espera que Dolutegravir afecte la farmacocinética de los fármacos que son sustratos de estas enzimas o transportadores.

En los estudios de interacción farmacológica, Dolutegravir no tuvo un efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de los siguientes: Tenofovir, ritonavir, metadona, efavirenz, lopinavir, atazanavir, darunavir, etravirina, fosamprenavir, rilpivirina, bocepravir, telaprevir, y anticonceptivos orales que contienen norelgestromina y etinil estradiol.

In vitro, Dolutegravir inhibió al transportador renal de cationes orgánicos 2 (OCT2) (IC₅₀ = 1.93 µM), al transportador de extrusión multifármacos y de toxinas (MATE) 1 (IC₅₀ = 6.34 µM) y a MATE2-K (IC₅₀ = 24.8 µM). Dada la exposición *in vivo* a Dolutegravir, tiene un bajo potencial de afectar el transporte de sustratos de MATE2-K *in vivo*. *In vivo*, Dolutegravir puede aumentar las concentraciones plasmáticas de los fármacos cuya excreción es dependiente de OCT2 o MATE1 (dofetilida, pilsicainida o metformina)

In vitro, Dolutegravir inhibió a los transportadores renales basolaterales: transportador de aniones orgánicos (OAT) 1 (IC₅₀ = 2.12 µM) y OAT3 (IC₅₀ = 1.97 µM). Sin embargo, Dolutegravir no tuvo un efecto notable sobre la farmacocinética *in vivo* de los sustratos del OAT tenofovir y paraaminohipurato, por lo que existió poca propensión de ocasionar interacciones farmacológicas mediante la inhibición de los transportadores OAT.

Abacavir y lamivudina no inhibieron ni indujeron a las enzimas CYP (como CYP 3A4, CYP 2C9 o CYP 2D6).

Efecto de otros agentes sobre la farmacocinética de Dolutegravir, abacavir y lamivudina:

Dolutegravir se elimina principalmente mediante el metabolismo de UGT1A1. Dolutegravir también es un sustrato de UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, Pgp, y BCRP; por lo tanto, los fármacos que inducen estas enzimas o transportadores, en teoría pueden disminuir la concentración plasmática de Dolutegravir y disminuir el efecto terapéutico de *Triumeq*. La co administración de Dolutegravir y otros fármacos que inhiben a UGT1A1, UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, y/o Pgp, puede aumentar la concentración plasmática de Dolutegravir.

Efavirenz, nevirapina, rifampicina y tipranavir/ritonavir, cada uno, disminuyeron las concentraciones plasmáticas de Dolutegravir de forma significativa, y requirieron un ajuste de la dosis de Dolutegravir a 50 mg dos veces al día. Etravirina también disminuyó las concentraciones plasmáticas, pero el efecto de etravirina fue mitigado por la co administración de los inhibidores de CYP3A4 lopinavir/ritonavir, darunavir/ritonavir, y se espera que sea mitigado por atazanavir/ritonavir. Por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis de Dolutegravir al co administrarlo con etravirina y lopinavir/ritonavir, darunavir/ritonavir, o atazanavir/ritonavir. Otro inductor, fosamprenavir en combinación con ritonavir, disminuyó las concentraciones plasmáticas de Dolutegravir, pero no requiere un ajuste de la dosis de Dolutegravir. Un estudio de interacción farmacológica con el inhibidor de UGT1A1, atazanavir, no resultó en un aumento clínicamente significativo de las concentraciones plasmáticas de Dolutegravir. Tenofovir, ritonavir, lopinavir/ritonavir, darunavir/ritonavir, rilpivirina, boceprevir, telaprevir, prednisona, rifabutina, y omeprazol, no tuvieron un efecto o este fue mínimo sobre la farmacocinética de Dolutegravir, por lo que no es necesario ajustar la dosis de Dolutegravir cuando se co administra con estos fármacos.

La probabilidad de interacciones metabólicas con abacavir y lamivudina es baja. Abacavir y lamivudina no se metabolizaron de forma significativa mediante las enzimas CYP. Las principales vías del metabolismo de abacavir en humanos son por el alcohol deshidrogenasa y por la glucuronidación para producir 5'-ácido carboxílico y 5'-glucurónido, los cuales representan cerca del 66% de la dosis administrada. Estos metabolitos se excretan en la orina. La probabilidad de interacciones metabólicas con lamivudina es baja, debido al metabolismo limitado y a la unión a proteínas plasmáticas, así como a la eliminación casi completa por vía renal. Lamivudina se elimina principalmente mediante secreción activa de cationes orgánicos. Debe considerarse la posibilidad de interacciones con otros productos medicinales administrados de forma concurrente, particularmente cuando la principal vía de eliminación es renal.

Triumeq es un régimen completo para el tratamiento de la infección por VIH. Es un comprimido con dosis fijas y no deberá prescribirse en pacientes que requieren ajustes de la dosis debido a medicamentos concomitantes que ocasionan interacciones. Las preparaciones por separado de Tivicay, Ziagen o Epivir, deben administrarse en los casos en los que se requiere ajustar la dosis. En estos casos, el médico debe ver la información individual del producto para estos productos medicinales.

Se presentan las interacciones farmacológicas seleccionadas en las Tablas 1, 2 y 3. Las recomendaciones están basadas tanto en estudios interacciones farmacológicas o en las interacciones predichas debido a la magnitud esperada de la interacción y el potencial de eventos adversos serios o la pérdida de eficacia.

Tabla 1: Interacciones farmacológicas estudiadas con Dolutegravir

Clase del fármaco concomitante: Nombre del fármaco	Efecto sobre la concentración de dolutegravir o del fármaco concomitante	Comentario clínico
Agentes antivirales contra el VIH-1		
Inhibidor no nucleósido de la transcriptasa reversa: Etravirina (ETR)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 71% C _{max} ↓ 52% C _t ↓ 88% ETR ↔	Etravirina disminuyó la concentración plasmática de dolutegravir, lo cual puede resultar en pérdida de la respuesta virológica y posible resistencia a dolutegravir. <i>TRIUMEVQ</i> no debe utilizarse con etravirina sin la coadministración de atazanavir/ritonavir, darunavir/ritonavir o de lopinavir/ritonavir.
Inhibidor no nucleósido de la transcriptasa reversa: Efavirenz (EFV)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 57% C _{max} ↓ 39% C _t ↓ 75% EFV ↔	Efavirenz disminuyó las concentraciones plasmáticas de dolutegravir. Debido a que la dosis de dolutegravir es de 50 mg dos veces al día cuando se co administra con efavirenz, no se recomienda la co administración de efavirenz con <i>TRIUMEVQ</i> .

Inhibidor no nucleósido de la transcriptasa reversa: Nevirapina	Dolutegravir ↓		La co administración con nevirapina tiene el potencial de disminuir la concentración plasmática de dolutegravir debido a la inducción enzimática, y no ha sido estudiada. El efecto de nevirapina sobre la exposición a dolutegravir probablemente es similar o menor al de efavirenz. Debido a que la dosis de dolutegravir es de 50 mg dos veces al día cuando se co administra con nevirapina, no se recomienda la coadministración de nevirapina con <i>TRIUMEQ</i> .
Inhibidor de proteasas: Atazanavir (ATV)	Dolutegravir AUC ↑ 91% C _{max} ↑ 50% C _t ↑ 180%	↑	Atazanavir aumentó la concentración plasmática de dolutegravir. No es necesario ajustar la dosis.
Inhibidor de proteasas: Atazanavir/ritonavir (ATV+RTV)	Dolutegravir AUC ↑ 62% C _{max} ↑ 34% C _t ↑ 121%	↑	Atazanavir/ritonavir aumentó la concentración plasmática de dolutegravir. No es necesario ajustar la dosis.
	ATV ↔ RTV ↔	↔	
Inhibidor de proteasas: Tipranavir/ritonavir (TPV+RTV)	Dolutegravir AUC ↓ 59% C _{max} ↓ 47% C _t ↓ 76%	↓	Tipranavir/ritonavir disminuye las concentraciones de dolutegravir. Debido a que la dosis de dolutegravir es de 50 mg dos veces al día cuando se co administra con tipranavir/ritonavir, no se recomienda la co administración de tipranavir/ritonavir con <i>TRIUMEQ</i> .
	TPV ↔ RTV ↔	↔	
Inhibidor de proteasas: Fosamprenavir/ritonavir (FPV+RTV)	Dolutegravir AUC ↓ 35% C _{max} ↓ 24% C _t ↓ 49%	↓	Fosamprenavir/ritonavir disminuyen las concentraciones de dolutegravir, pero en base a datos limitados, no resultó en una disminución de la eficacia en los estudios de Fase III. No es necesario ajustar la dosis en pacientes vírgenes a INI.
	FPV ↔ RTV ↔	↔	
Inhibidor de proteasas: Nelfinavir	Dolutegravir ↔		Esta interacción no ha sido estudiada. Aunque es un inhibidor de CYP3A4, en base a los datos de otros inhibidores, no se espera un aumento. No es necesario ajustar la dosis.
Inhibidor de proteasas: Lopinavir/ritonavir (LPV+RTV)	DTG AUC ↔ C _{max} ↔ C _t ↔	↔	Lopinavir/ritonavir no cambiaron la concentración plasmática de dolutegravir en un grado clínicamente relevante. No es necesario ajustar la dosis.

	LPV RTV ↔	↔	
Inhibidor de proteasas: Darunavir/ritonavir (DRV+RTV)	Dolutegravir AUC ↓ 32% C _{max} ↓ 11% C _t ↓ 38%	↓	Darunavir/ritonavir no cambiaron la concentración plasmática de dolutegravir en un grado clínicamente relevante. No es necesario ajustar la dosis.
	DRV RTV ↔	↔	
Inhibidor nucleósido de la transcriptasa reversa: Tenofovir (TDF)	Dolutegravir ↔ TDF ↔		Tenofovir no cambió la concentración plasmática de dolutegravir en un grado clínicamente relevante. No es necesario ajustar la dosis.
Inhibidor de proteasas: Lopinavir/ritonavir + Etravirina (LPV/RTV+ETR)	Dolutegravir AUC ↑ 10% C _{max} ↑ 7% C _t ↑ 28%	↔	Lopinavir/ritonavir y etravirina no cambiaron la concentración plasmática de dolutegravir en un grado clínicamente relevante. No es necesario ajustar la dosis.
	LPV RTV ETR ↔	↔	
Inhibidor de proteasas: Darunavir/ritonavir + Etravirina (DRV/RTV+ETR)	Dolutegravir AUC ↓ 25% C _{max} ↓ 12% C _t ↓ 36%	↓	Darunavir/ritonavir y etravirina no cambiaron la concentración plasmática de dolutegravir en un grado clínicamente relevante. No es necesario ajustar la dosis.
	DRV RTV ETR ↔	↔	
Otros agentes			
Dofetilida Pilsicainida	Dofetilida ↑ Pilsicainida ↑		La co administración de dolutegravir tiene el potencial de aumentar la concentración plasmática de dofetilida o pilsicainida mediante la inhibición del transportador OCT2; no se ha estudiado la co administración. La co administración de dofetilida o pilsicainida con dolutegravir está contraindicada, debido a toxicidad potencialmente letal ocasionada por una concentración alta de dofetilida o pilsicainida.
Oxcarbacepina Fenitoína Fenobarbital	Dolutegravir ↓		La coadministración con estos inductores metabólicos puede disminuir la concentración plasmática de dolutegravir, y no ha sido estudiada. Debe evitarse la co administración con estos inductores metabólicos.

Carbamazepina			
Hierba de San Juan			
Antiácidos que contienen cationes polivalentes (ej., Mg, Al)	Dolutegravir AUC ↓ C _{max} ↓ C ₂₄ ↓ 74%	↓ 74% 72%	La co administración de antiácidos que contienen cationes polivalentes disminuyó la concentración plasmática de dolutegravir. Se recomienda administrar dolutegravir 2 horas antes o 6 horas después de tomar productos antiácidos que contienen cationes polivalentes.
Suplementos de calcio	Dolutegravir AUC ↓ C _{max} ↓ C ₂₄ ↓ 39%	↓ 39% 37%	Se recomienda administrar <i>TRIUMEQ</i> 2 horas antes o 6 horas después de tomar productos que contienen calcio, o de forma alternativa, administrar con los alimentos.
Suplementos de hierro	Dolutegravir AUC ↓ C _{max} ↓ C ₂₄ ↓ 56%	↓ 54% 57%	Se recomienda administrar <i>TRIUMEQ</i> 2 horas antes o 6 horas después de tomar productos que contienen hierro, o de forma alternativa, administrar con los alimentos.
Metformina	Metformina ↑		La co administración de dolutegravir tiene el potencial de aumentar la concentración plasmática de metformina mediante la inhibición del transportador OCT2; la co administración no ha sido estudiada. Pueden considerarse dosis más bajas de metformina en pacientes tratados con dolutegravir y metformina.
Rifampicina	Dolutegravir AUC ↓ C _{max} ↓ C _τ ↓ 72%	↓ 54% 43%	Rifampicina disminuyó la concentración plasmática de dolutegravir. Debido a que la dosis de dolutegravir es de 50 mg dos veces al día cuando se co administra con rifampicina, no se recomienda la co administración de rifampicina con <i>TRIUMEQ</i> .
Anticonceptivos orales (Etinilestradiol (EE) y Norelgestromina (NGMN))	Efecto de dolutegravir: EE AUC ↑ C _{max} ↓ C _τ ↑ 2% Efecto de dolutegravir: NGMN AUC ↓ C _{max} ↓ C _τ ↓ 7%	↔ 3% 1% ↔ 2% 11%	Dolutegravir no cambió las concentraciones plasmáticas de etinil estradiol ni de norelgestromina en un grado clínicamente relevante. No es necesario ajustar la dosis de los anticonceptivos orales cuando se co administran con dolutegravir.
Metadona	Efecto de dolutegravir:		Dolutegravir no cambió las concentraciones plasmáticas de metadona en un grado clínicamente relevante. No es necesario

	Metadona	↔	ajustar la dosis de metadona cuando se co administra con dolutegravir.
	AUC ↓	2%	
	C _{max} ↔	0%	
	C _τ ↓ 1%		

Abreviaturas: ↑ = Aumento; ↓ = disminución; ↔ = sin cambio significativo; AUC = área por debajo de la curva de concentración versus tiempo; C_{max} = concentración máxima observada, C_τ = concentración al final del intervalo de dosificación

Tabla 2: Interacciones farmacológicas estudiadas con abacavir

Clase de fármaco concomitante: Nombre del fármaco	Efecto sobre la concentración de abacavir o del fármaco concomitante	Comentario clínico
Metadona (40 a 90 mg una vez al día durante 14 días /600 mg dosis única, luego 600 mg dos veces al día durante 14 días)	Abacavir AUC ↔ C _{max} ↓35% Metadona CL/F ↑22%	Los cambios en la farmacocinética de abacavir no se consideran clínicamente relevantes. Los cambios en la farmacocinética de metadona no se consideran clínicamente relevantes en la mayoría de los pacientes, sin embargo, puede ser necesaria la re titulación ocasional de las dosis de metadona .
Etanol	Abacavir AUC ↑41% Etanol AUC ↔	Debido al perfil de seguridad de abacavir, estos hallazgos no se consideran clínicamente significativos.

Abreviaturas: ↑ = Aumento; ↓ = disminución; ↔ = sin cambio significativo; AUC = área por debajo de la curva de concentración versus tiempo; C_{max} = concentración máxima observada, CL/F = eliminación aparente

Tabla 3: Interacciones farmacológicas estudiadas con lamivudina

Clase de fármaco concomitante: Nombre del fármaco	Efecto sobre la concentración de lamivudina o del fármaco concomitante	Comentario clínico
Trimetoprim/sulfameto- xazol (Co-trimoxazol) (160 mg/800 mg una vez al día durante 5 días/300 mg dosis única)	Lamivudina: AUC ↑40% Trimetoprim: AUC ↔ Sulfametoxazol: AUC ↔	A menos que el paciente tenga insuficiencia renal, no es necesario ajustar la dosis de lamivudina (<i>ver Dosis y Administración</i>). Lamivudina no tiene efectos sobre la farmacocinética de trimetoprim ni sulfametoxazol. No se ha estudiado el efecto de la co administración de lamivudina con dosis más altas de co-trimoxazol utilizadas para el tratamiento de la neumonía por <i>Pneumocystis jirovecii</i> (<i>P. carinii</i>) y de la toxoplasmosis. No se recomienda el uso de <i>TRIUMEQ</i> en sujetos con CrCl <50 ml/min.
Emtricitabina		Lamivudina puede inhibir la fosforilación intracelular de emtricitabina cuando los dos productos medicinales se utilizan de forma concurrente. Además, el mecanismo de
		resistencia viral de lamivudina y emtricitabina está mediado por la mutación del mismo gen viral de transcriptasa reversa (M184V), por lo que la eficacia terapéutica de estos fármacos en terapia combinada puede ser limitada. No se recomienda el uso de lamivudina en combinación con emtricitabina o con combinaciones de dosis fijas que contienen emtricitabina.
Zalcitabina		Lamivudina puede inhibir la fosforilación intracelular de zalcitabina cuando los dos productos medicinales se utilizan de forma concurrente. Por lo tanto, no se recomienda el uso de <i>TRIUMEQ</i> en combinación con zalcitabina.

Abreviaturas: ↑ = Aumento; ↓ = disminución; ↔ = sin cambio significativo; AUC = área por debajo de la curva de concentración versus tiempo

Dosificación y Grupo Etario:

El tratamiento con Triumeq solo debe ser iniciado por un médico experimentado en el manejo de la infección por VIH.

Triumeq no debe administrarse a adultos o adolescentes que pesen menos de 40 kg, debido a que es un comprimido de dosis fija que no puede ser dividido.

Triumeq puede tomarse con o sin alimentos.

Acta No. 21 de 2014

Página 74 de 362

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Triumeq es un comprimido de dosis fija y no debe ser prescrito en pacientes que requieran ajustes de la dosis, como aquellos con una depuración de creatinina menor de 50 ml/min. Las preparaciones por separado de Tivicay, Ziagen o Epivir deben administrarse en casos en los que está indicada la suspensión o el ajuste de la dosis. En estos casos, el médico debe remitirse a la información individual del producto para estos productos medicinales.

Debido a que la dosis recomendada de Dolutegravir es de 50 mg dos veces al día en pacientes con resistencia a los inhibidores de integrasas, no se recomienda el uso de *Tivicay* en pacientes con resistencia a los inhibidores de integrasas.

Poblaciones:

- **Adultos:**

La dosis recomendada de Triumeq en adultos es de un comprimido una vez al día.

- **Niños y adolescentes**

Actualmente, Triumeq no está recomendado para el tratamiento de niños ni adolescentes. Los médicos deben ver la información individual del producto para Tivicay, Ziagen y Epivir.

- **Ancianos:**

Existen datos limitados disponibles sobre el uso de Tivicay, Ziagen y Epivir en pacientes de 65 años y mayores. Sin embargo, no existe evidencia de que los pacientes ancianos requieran una dosis distinta en comparación con pacientes adultos más jóvenes. Al tratar pacientes ancianos, debe tomarse en cuenta la frecuencia más alta de disminución de la función hepática, renal y cardíaca, uso de productos medicinales o enfermedades concomitantes.

- **Insuficiencia renal:**

Al tiempo que no es necesario ajustar la dosis de Dolutegravir o abacavir en pacientes con insuficiencia renal, se requiere una disminución de la dosis de Epivir debido a una menor eliminación. Por lo tanto, no se recomienda el uso de Triumeq en pacientes con una depuración de creatinina menor de 50 ml/min.

- **Insuficiencia hepática:**

Puede ser necesario disminuir la dosis de Ziagen en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh grado A). Debido a que no es posible disminuir la dosis de Triumeq, deben utilizarse las preparaciones por separado de Tivicay, Ziagen y

Epivir cuando se considere necesario. Triumeq no se recomienda en pacientes con insuficiencia hepática moderada y severa (Child-Pugh grado B o C)

Vía de administración: Oral

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 4.1.3.0.N30

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

Por último, la Sala recomienda aprobar la información para prescribir versión GDS02 / IPI02, el inserto versión GDS02/IPI02 de fecha 24 Enero de 2014 y la tarjeta de alerta (adjunta al envase secundario) basada en la información para prescribir versión GDS02/IPI02 de fecha 24 Enero de 2014, para el producto de la referencia.

3.1.4.2. INYECCIÓN DE PLASMA-LYTE A

Expediente : 20081180
Radicado : 2014102482
Fecha : 2014/08/15
Interesado : Laboratorios Baxter S.A.
Fabricante : Baxter Hospitalar Ltda

Composición: Cada 100 mL contienen cloruro de sodio 526 mg, acetato de sodio trihidrato 368 mg, gluconato de sodio 502 mg, cloruro de potasio 37 mg, cloruro de magnesio 30 mg.

Forma farmacéutica: Solución para inyección

Indicaciones: Aporte de agua y electrolitos o agente alcalinizante.

Contraindicaciones: Ninguna conocida

Precauciones:

Acta No. 21 de 2014

Página 76 de 362

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Durante la terapia prolongada o cuando la condición del paciente lo justifique, es necesario realizar evaluaciones clínicas y determinaciones periódicas de laboratorio para monitorear cambios en el balance de fluidos, las concentraciones electrolíticas, y el equilibrio ácido-base.

Debe ser usada con precaución. El exceso de administración puede ocasionar alcalosis metabólica.

Se debe tener precaución en la administración a pacientes que estén recibiendo corticosteroides o corticotropina.

Embarazo: Efectos teratogénicos. Categoría C. No se han realizado estudios de reproducción animal con este producto. Tampoco se conoce si el producto pueda causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada o si pueda afectar la capacidad de reproducción. Plasma-Lyte A solamente se debe administrar a una mujer embarazada si es claramente necesario.

Advertencias:

Se debe utilizar con mucho cuidado, en todo caso, en los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia renal severa, y en estados clínicos en los que existe edema con retención de sodio.

Se debe utilizar con mucho cuidado, en todo caso, en pacientes con hiperkalemia, falla renal severa, y en condiciones en las cuales la retención de potasio está presente.

Se debe utilizar con mucho cuidado en pacientes con alcalosis metabólica o respiratoria. La administración de acetato o gluconato se debe hacer con mucho cuidado en aquellas condiciones en las cuales hay un nivel incrementado o una utilización disminuida de estos iones, como la insuficiencia hepática severa.

La administración intravenosa puede causar sobrecarga de líquidos y/o soluto que resulta en la dilución de la concentración de electrolitos séricos, sobre hidratación estados congestionados, o edema pulmonar. El riesgo de estados dilucionales es inversamente proporcional a las concentraciones de electrolitos de la inyección. El riesgo de sobrecarga de soluto que causan estados congestionados con edema periférico y pulmonar es directamente proporcional a las concentraciones de electrolitos en la inyección. En pacientes con función renal disminuida, la administración de Inyección de Plasma-Lyte A puede causar retención de sodio o potasio.

Reacciones adversas: Las reacciones que pueden ocurrir debido a la solución o la técnica de administración incluyen respuesta febril, infección en el sitio de inyección,

trombosis venosa o flebitis que se extiende desde el sitio de inyección, extravasación e hipervolemia.

Interacciones: Con corticoides, esteroides y carbenoxolona, diuréticos ahorradores de potasio, IECAs, antagonistas del receptor de la angiotensina II, tacrolimus, ciclosporina, bloqueadores neuromusculares, acetilcolina, antibacterianos aminoglicósidos y nifedipina, drogas ácidas como salicilatos, barbituratos y litio, drogas alcalinas, notablemente simpaticomiméticas y estimulantes.

Dosificación y Grupo Etario:

Como lo indique el médico. La dosis y la velocidad de administración dependen de la edad, el peso y la condición clínica y biológica del paciente y la terapia concomitante.

Plasma-Lyte puede ser usado durante el embarazo y la lactancia dentro de los rangos fisiológicos, siempre y cuando sea controlado el balance de electrolitos y de fluidos.

Adultos (incluidos los ancianos y adolescentes):

La dosis recomendada es de 0.5-3L por 24 h, dado normalmente a una velocidad de infusión de 40 mL/Kg por 24 horas. Para la reposición de fluidos intraoperatorio, la velocidad de infusión puede ser mayor, alrededor de 15 mL/Kg por hora.

Bebés y niños: Para los bebés y niños la dosis depende del peso corporal:

- 0-10 Kg de peso corporal: 100 mL / Kg cada 24 h
- 10 a 20 Kg de peso corporal: 1000 mL + (50 mL / Kg durante 10 Kg) por 24 h
- 20 Kg de peso corporal: 1500 mL + (20 mL / Kg durante 20 Kg) por 24 h

En los pacientes pediátricos la velocidad de infusión varía según la edad: 6-8 mL / Kg por hora para los niños, 4-6 ml / kg por hora para los más pequeños, y 2-4 mL / Kg por hora para los escolares. Estas pautas de dosificación se basan en el rango de edad de los lactantes y niños pequeños se definen como de 28 días a 23 meses (un niño es un niño que puede caminar), y que para los niños y escolares como 2-11 años.

Vía de administración: Intravenosa

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

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

Composición: Cada 100 mL contienen cloruro de sodio 526 mg, acetato de sodio trihidrato 368 mg, gluconato de sodio 502 mg, cloruro de potasio 37 mg, cloruro de magnesio 30 mg.

Forma farmacéutica: Solución para inyección

Indicaciones: Aporte de agua y electrolitos

Contraindicaciones y Advertencias:

Se debe utilizar con mucho cuidado, en todo caso, en los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia renal severa, y en estados clínicos en los que existe edema con retención de sodio.

Se debe utilizar con mucho cuidado, en todo caso, en pacientes con hiperkalemia, falla renal severa, y en condiciones en las cuales la retención de potasio está presente.

Se debe utilizar con mucho cuidado en pacientes con alcalosis metabólica o respiratoria. La administración de acetato o gluconato se debe hacer con mucho cuidado en aquellas condiciones en las cuales hay un nivel incrementado o una utilización disminuida de estos iones, como la insuficiencia hepática severa.

La administración intravenosa puede causar sobrecarga de líquidos y/o soluto que resulta en la dilución de la concentración de electrolitos séricos, sobre hidratación estados congestionados, o edema pulmonar. El riesgo de estados dilucionales es inversamente proporcional a las concentraciones de electrolitos de la inyección. El riesgo de sobrecarga de soluto que causan estados congestionados con edema periférico y pulmonar es directamente proporcional a las concentraciones de electrolitos en la inyección. En pacientes con función renal disminuida, la administración de Inyección de Plasma-Lyte A puede causar retención de sodio o potasio.

Reacciones adversas: Las reacciones que pueden ocurrir debido a la solución o la técnica de administración incluyen respuesta febril, infección en el sitio de inyección, trombosis venosa o flebitis que se extiende desde el sitio de inyección, extravasación e hipervolemia.

Precauciones:

Durante la terapia prolongada o cuando la condición del paciente lo justifique, es necesario realizar evaluaciones clínicas y determinaciones periódicas de laboratorio para monitorear cambios en el balance de fluidos, las concentraciones electrolíticas, y el equilibrio ácido-base.

Debe ser usada con precaución. El exceso de administración puede ocasionar alcalosis metabólica.

Se debe tener precaución en la administración a pacientes que estén recibiendo corticosteroides o corticotropina.

Embarazo: Efectos teratogénicos. Categoría C. No se han realizado estudios de reproducción animal con este producto. Tampoco se conoce si el producto pueda causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada o si pueda afectar la capacidad de reproducción. Plasma-Lyte A solamente se debe administrar a una mujer embarazada si es claramente necesario.

Interacciones: Con corticoides, esteroides y carbenoxolona, diuréticos ahorradores de potasio, IECAs, antagonistas del receptor de la angiotensina II, tacrolimus, ciclosporina, bloqueadores neuromusculares, acetilcolina, antibacterianos aminoglicósidos y nifedipina, drogas ácidas como salicilatos, barbituratos y litio, drogas alcalinas, notablemente simpaticomiméticas y estimulantes.

Dosificación y Grupo Etario:

Como lo indique el médico. La dosis y la velocidad de administración dependen de la edad, el peso y la condición clínica y biológica del paciente y la terapia concomitante.

Plasma-Lyte puede ser usado durante el embarazo y la lactancia dentro de los rangos fisiológicos, siempre y cuando sea controlado el balance de electrolitos y de fluidos.

Adultos (incluidos los ancianos y adolescentes):

La dosis recomendada es de 0.5-3L por 24 h, dado normalmente a una velocidad de infusión de 40 mL/Kg por 24 horas. Para la reposición de fluidos intraoperatorio, la velocidad de infusión puede ser mayor, alrededor de 15 mL/Kg por hora.

Bebés y niños: Para los bebés y niños la dosis depende del peso corporal:

- 0-10 Kg de peso corporal: 100 mL / Kg cada 24 h
- 10 a 20 Kg de peso corporal: 1000 mL + (50 mL / Kg durante 10 Kg) por 24 h
- 20 Kg de peso corporal: 1500 mL + (20 mL / Kg durante 20 Kg) por 24 h

En los pacientes pediátricos la velocidad de infusión varía según la edad: 6-8 mL / Kg por hora para los niños, 4-6 ml / kg por hora para los más pequeños, y 2-4 mL / Kg por hora para los escolares. Estas pautas de dosificación se basan en el rango de edad de los lactantes y niños pequeños se definen como de 28 días a 23 meses (un niño es un niño que puede caminar), y que para los niños y escolares como 2-11 años.

Vía de administración: Intravenosa

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 10.3.0.0.N60.

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. ANALPER GRIP DÍA® TABLETAS / SACHET

Expediente : 20072796
Radicado : 2014011306/2014091981
Fecha : 2014/07/25
Interesado : Laboratorios La Santé S.A.
Fabricante : Laboratorios La Santé S.A.

Composición: Cada tableta o cada sachet contiene acetaminofén 500 mg + loratadina 5 mg + fenilefrina 10 mg + cafeína 30 mg

Acta No. 21 de 2014

Página 81 de 362

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Forma farmacéutica: Tableta / Sachet

Indicaciones: Tratamiento sintomático del resfriado común

Contraindicaciones: Alergia o hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto. Glaucoma de ángulo cerrado, hipertrofia prostática, pacientes bajo tratamiento con inhibidores de la monoaminoxidasa (antidepresivos). No debe administrarse a menores de 12 años, durante el embarazo o la lactancia.

Precauciones y Advertencias: La administración de éste medicamento en dosis excesivas o por períodos prolongados puede ocasionar lesiones hepáticas o renales graves. Si los síntomas persisten y no se observa mejoría después de 2 a 3 días con el uso de este medicamento, suspenda su administración y consulte al médico. Si usted padece de hipertensión arterial, enfermedad tiroidea o cardíaca, insuficiencia hepática o renal, o es mayor de 60 años consulte al médico antes de usar este medicamento. No exceda la dosis recomendada. No consumir este producto con otros medicamentos que también contengan acetaminofén.

Reacciones Adversas:

- Para el Acetaminofén:

Dermatológicas: Rash cutáneo.

Hematológicos: Anemia, discrasias sanguíneas.

Hepáticas: Incremento de bilirrubina, fosfatasa alcalina, hepatotoxicidad por sobredosis.

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

Metabólicas y endocrinas: Puede incrementar el cloruro, ácido úrico, puede disminuir bicarbonato, sodio y calcio.

- Para la Loratadina:

Sistema nervioso central: Cefalea, somnolencia, nerviosismo, fatiga.

Dermatológicas: Prurito, rash cutáneo.

Gastrointestinales: Dolor abdominal, constipación, estomatitis, xerostomía.

Respiratorios: Sibilancias, disfonía, faringitis, epistaxis.

- Para la fenilefrina:

Acta No. 21 de 2014

Página 82 de 362

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Cardiovascular: Arritmias, hipertensión, vasoconstricción periférica, palidez, disminución del gasto cardiaco.

Sistema nervioso central: Ansiedad, mareo, cefalea, insomnio, nerviosismo.

- Para la cafeína:

Cardiovascular: Arritmias, dolor torácico, palpitaciones, taquicardia.

Sistema nervioso central: Agitación, delirio, ansiedad, cefalea, insomnio, irritabilidad.

Dermatológicos: Rash cutáneo, prurito.

Gastrointestinales: Gastritis, esofagitis.

Oculares: Miosis, aumento de la presión intraocular.

Renales: Diuresis

Interacciones:

- Para el acetaminofén:

Evítese el uso concomitante con: Pimozida.

Acetaminofén puede incrementar los niveles/efectos de: Aripiprazol, busulfan, dasatinib, imatinib, lomitapida, pimozida, prilocaína, sorafenib, antagonistas de la vitamina K.

Los niveles/efectos de acetaminofén pueden incrementarse por: Dasatinib, imatinib, isoniazida, probenecid, sorafenib.

Los niveles/efectos de acetaminofén pueden disminuirse por: Anticonvulsivantes (hidantoína), barbitúricos, carbamazepina, colestiramina, peg-interferon alfa 2b.

Metoclopramida y domperidona pueden incrementar la velocidad de absorción del acetaminofén; colestiramina la reduce.

Aunque las dosis ocasionales no tienen efectos significativos, el uso regular diario prolongado de acetaminofén puede potencializar el efecto anticoagulante de la warfina y otras cumarinas, incrementando el riesgo de sangrado.

- Para la Loratadina:

Evítese el uso concomitante con los siguientes medicamentos: Azelastina nasal, ipratropio inhalado, tiotropio.

La loratadina puede incrementar los efectos farmacológicos del alcohol, analgésicos opioides, anticolinérgicos, aripiprazol, azelastina nasal, depresores del SNC, antidepresivos ISRS, tiotropio y zolpidem.

La loratadina puede disminuir los efectos farmacológicos de los siguientes medicamentos: Inhibidores de la acetilcolinesterasa, betahistina.

- Para la fenilefrina:

Evítese el uso concomitante con los siguientes medicamentos: Derivados del Ergot, inhibidores de la MAO.

La fenilefrina puede incrementar los efectos farmacológicos de los simpaticomiméticos.

- Para la cafeína:

La cafeína puede incrementar los efectos farmacológicos del formoterol, y los simpaticomiméticos.

Los efectos farmacológicos de la cafeína pueden incrementarse por el uso concomitante con: Abiraterona, atomoxetina, ciprofloxacina y otras quinolonas, linezolid.

Dosificación y Grupo Etario: Tomar una tableta o un sobre cada 12 horas. Adultos mayores de 18 años.

Vía de administración: Oral

Condición de venta: Venta con fórmula médica

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2014005352 generado por concepto del Acta No. 07 de 2014, numeral 3.1.4.1., y Acta No. 03 de 2014, numeral 3.6.1., para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica
- Nueva Asociación
- Inclusión en Normas Farmacológicas

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 07 de 2014, numeral 3.1.4.1., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición: Cada tableta o cada sachet contiene acetaminofén 500 mg + loratadina 5 mg + fenilefrina 10 mg + cafeína 30 mg

Forma farmacéutica: Tableta / Sachet

Indicaciones: Tratamiento sintomático del resfriado común

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a los ingredientes activos acetaminofén/metocarbamol o cualquier otro componente del producto.
- Deficiencia conocida de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa.
- Deterioro de la función hepática
- Síndrome de Gilbert
- Deterioro de la función renal
- Glaucoma de ángulo cerrado, hipertrofia prostática, pacientes bajo tratamiento con inhibidores de la monoaminoxidasa (antidepresivos).
- No debe administrarse a menores de 12 años, durante el embarazo o la lactancia.

Precauciones y Advertencias: La administración de éste medicamento en dosis excesivas o por períodos prolongados puede ocasionar lesiones hepáticas o renales graves. Si los síntomas persisten y no se observa mejoría después de 2 a 3 días con el uso de este medicamento, suspenda su administración y consulte al médico. Si usted padece de hipertensión arterial, enfermedad tiroidea o cardíaca, insuficiencia hepática o renal, o es mayor de 60 años consulte al médico antes de usar este medicamento. No exceda la dosis recomendada. No consumir este producto con otros medicamentos que también contengan acetaminofén.

Reacciones Adversas:

- Para el Acetaminofén:

Dermatológicas: Rash cutáneo.

Hematológicos: Anemia, discrasias sanguíneas.

Hepáticas: Incremento de bilirrubina, fosfatasa alcalina, hepatotoxicidad por sobredosis.

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

Metabólicas y endocrinas: Puede incrementar el cloruro, ácido úrico, puede disminuir bicarbonato, sodio y calcio.

- Para la Loratadina:

Acta No. 21 de 2014

Página 85 de 362

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Sistema nervioso central: Cefalea, somnolencia, nerviosismo, fatiga.
Dermatológicas: Prurito, rash cutáneo.
Gastrointestinales: Dolor abdominal, constipación, estomatitis, xerostomia.
Respiratorios: Sibilancias, disfonía, faringitis, epistaxis.

- Para la fenilefrina:

Cardiovascular: Arritmias, hipertensión, vasoconstricción periférica, palidez, disminución del gasto cardiaco.

Sistema nervioso central: Ansiedad, mareo, cefalea, insomnio, nerviosismo.

- Para la cafeína:

Cardiovascular: Arritmias, dolor torácico, palpitaciones, taquicardia.

Sistema nervioso central: Agitación, delirio, ansiedad, cefalea, insomnio, irritabilidad.

Dermatológicos: Rash cutáneo, prurito.

Gastrointestinales: Gastritis, esofagitis.

Oculares: Miosis, aumento de la presión intraocular.

Renales: Diuresis

Interacciones:

- Para el acetaminofén:

Evítese el uso concomitante con: Pimozida.

Acetaminofén puede incrementar los niveles/efectos de: Aripiprazol, busulfan, dasatinib, imatinib, lomitapida, pimozida, prilocaina, sorafenib, antagonistas de la vitamina K.

Los niveles/efectos de acetaminofén pueden incrementarse por: Dasatinib, imatinib, isoniazida, probenecid, sorafenib.

Los niveles/efectos de acetaminofén pueden disminuirse por: Anticonvulsivantes (hidantoína), barbitúricos, carbamazepina, colestiramina, peg-interferon alfa 2b.

Metoclopramida y domperidona pueden incrementar la velocidad de absorción del acetaminofén; colestiramina la reduce.

Aunque las dosis ocasionales no tienen efectos significativos, el uso regular diario prolongado de acetaminofén puede potencializar el efecto anticoagulante de la warfina y otras cumarinas, incrementando el riesgo de sangrado.

- **Para la Loratadina:**

Evítese el uso concomitante con los siguientes medicamentos: Azelastina nasal, ipratropio inhalado, tiotropio.

La loratadina puede incrementar los efectos farmacológicos del alcohol, analgésicos opioides, anticolinérgicos, aripiprazol, azelastina nasal, depresores del SNC, antidepresivos ISRS, tiotropio y zolpidem.

La loratadina puede disminuir los efectos farmacológicos de los siguientes medicamentos: Inhibidores de la acetilcolinesterasa, betahistina.

- **Para la fenilefrina:**

Evítese el uso concomitante con los siguientes medicamentos: Derivados del Ergot, inhibidores de la MAO.

La fenilefrina puede incrementar los efectos farmacológicos de los simpaticomiméticos.

- **Para la cafeína:**

La cafeína puede incrementar los efectos farmacológicos del formoterol, y los simpaticomiméticos.

Los efectos farmacológicos de la cafeína pueden incrementarse por el uso concomitante con: Abiraterona, atomoxetina, ciprofloxacina y otras quinolonas, linezolid.

Dosificación y Grupo Etario: Tomar una tableta o un sobre cada 12 horas. Adultos mayores de 18 años.

Vía de administración: Oral

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 16.6.0.0.N10

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

3.1.5 NUEVA FORMA FARMACÉUTICA

3.1.5.1. PUROXAN TOP®

Expediente : 20080210
Radicado : 2014092020
Fecha : 2014/07/25
Interesado : Laboratorios Legrand S.A.
Fabricante : Mars Therapeutics & Chemicals Ltd

Composición: Cada tableta contiene 650 mg doxofilina

Forma farmacéutica: Tabletas de liberación modificada

Indicaciones: Medicamento alternativo en el manejo sintomático del asma bronquial

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la Doxofilina, Teofilina, derivados o a alguno de los componentes de la formulación. Pacientes con infarto agudo del miocardio. Hipotensión. Embarazo y lactancia.

Precauciones: Pacientes con historia o enfermedad acido-péptica, incluyendo reflujo gastroesofágico. Pacientes con enfermedad o historia de isquemia miocárdica, al igual que en aquellos pacientes con hipoxemia. Pacientes con alteraciones del ritmo o la frecuencia cardíaca, o con historia o enfermedad establecida de arritmias cardíacas o en aquellos con hipertiroidismo. Pacientes con alteraciones del sueño y otros síntomas relacionados con ansiedad-nerviosismo. Precaución en pacientes con alteración de la función hepática y/o renal.

Advertencias: Algunas Xantinas pueden incrementar la demanda de oxígeno miocárdico. Las Xantinas pueden producir modificar la frecuencia cardíaca. No se recomienda la administración simultánea de Doxofilina con otros fármacos o derivados de las Xantinas, incluyendo alimentos o bebidas que contengan cafeína.

Reacciones adversas:

- Sistema Nervioso Central: Cefalea, mareos, vértigo, inquietud, nerviosismo, ansiedad, irritabilidad, insomnio.
- Gastrointestinales: Epigastralgia, pirosis, náuseas, vómito, dolor abdominal.
- Cardiovasculares: Palpitaciones, taquicardia, dolor torácico.
- Alérgicas: Reacciones alérgicas o de hipersensibilidad.

Acta No. 21 de 2014

Página 88 de 362

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Interacciones: Debido a que los fármacos simpaticomiméticos tienen efectos cardiovasculares, estos podrían incrementarse o modificarse con la administración conjunta de Doxofilina. Debido a que las Xantinas se metabolizan por la Citocromo P450 CYP 1A2, se debe tener precaución al administrar concomitantemente la Doxofilina con fármacos que puedan inhibir este sistema enzimático, ya que podrían incrementarse los niveles de Doxofilina. Algunos ejemplos de fármacos son: Ciprofloxacina, fluvoxamina, anticonceptivos orales, acyclovir, alopurinol, cimetidina, famotidina, norfloxacina, propafenona, propranolol, terbinafina, ticlopidina, verapamilo. Por otra parte, fármacos inductores hepáticos como algunos anticonvulsivantes y algunos hábitos como fumar, pueden incrementar la eliminación hepática de Doxofilina, por lo cual se debe tener precaución y ajustar las dosis en caso necesario.

Dosificación y Grupo Etario: 1 Tableta al día en pacientes adultos.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aprobación de la evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica y 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 considera que el interesado debe allegar estudios clínicos comparativos con las formas de liberación convencional, que demuestren la ventaja de la nueva forma farmacéutica, en cuanto a eficacia y seguridad.

3.1.5.2. OLOPATADINA CLORHIDRATO 6,65 mg/1 mL SPRAY NASAL

Expediente : 20080280
Radicado : 2014092802
Fecha : 2014/07/28
Interesado : Vitalis S.A.C.I.
Fabricante : Opharm Ltda.

Composición: Cada mL contiene Olopatadina clorhidrato 6,65 mg (0,67 %) equivalente a olopatadina 6,00 mg (0,60 %)

Acta No. 21 de 2014

Página 89 de 362

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Forma farmacéutica: Spray nasal

Indicaciones: Antagonista del receptor H1 indicado para el alivio de los síntomas de la rinitis alérgica estacional en adultos y niños de 6 años en adelante.

La Olopatadina HCl es un medicamento antialérgico único con más de un mecanismo de acción. Ésta actúa como un antagonista selectivo del receptor de la Histamina H1 y también inhibe la liberación de la Histamina y otros mediadores pro-inflamatorios de las células humanas cebadas.

Contraindicaciones: Ninguna

Precauciones: Epistaxis, ulceración nasal y perforación del tabique nasal. Controlar a los pacientes periódicamente para detectar signos de efectos adversos en la mucosa nasal. Suspender si se producen ulceraciones o perforaciones.

Antes de iniciar el tratamiento con olopatadina spray, realizar un examen para asegurar que los pacientes estén libres de enfermedad nasal que no sea rinitis alérgica. Realizar exámenes periódicamente para detectar signos de efectos adversos en la mucosa nasal y considerar la suspensión de olopatadina spray si los pacientes desarrollan úlceras nasales.

Epistaxis y ulceración nasal: Ensayos clínicos controlados con placebo (vehículo del spray nasal) de 2 semanas a 12 meses de duración, reportaron epistaxis nasal y úlceras.

En un estudio realizado con 544 pacientes en el cual se comparó la olopatadina con azelastina, ambos en spray nasal, se encontró que el 2,2 % (4 de 180 pacientes asignados a la administración de olopatadina spray) sufrió de epistaxis. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que en este mismo estudio el 2,1 % (4 de 188 pacientes) de la población sufrió también de epistaxis al administrarse azelastina spray y el 1,1 % (2 de 176 pacientes) al administrarse placebo, vehículo inactivo igual al de olopatadina.

Perforación del tabique nasal: Se realizaron dos ensayos de seguridad controlados con placebos (vehículo del spray nasal) a largo plazo (12 meses):

- En el primer ensayo de seguridad, los pacientes fueron tratados con una formulación en investigación de olopatadina spray nasal con povidona (formulación no comercializada en el mercado) o un vehículo en aerosol nasal con povidona. Se informó de perforaciones del tabique nasal en un paciente

tratado con la formulación en investigación de olopatadina spray nasal y dos pacientes tratados con el vehículo en aerosol nasal.

- En el segundo ensayo de seguridad con olopatadina Spray Nasal, no contenido de povidona, no hubo reportes de perforación del tabique nasal.

Advertencias:

Evitar el uso en pacientes con enfermedad nasal que no sea rinitis alérgica. En los estudios realizados un parámetro de inclusión fue que los pacientes no tuvieran problemas o enfermedades nasales, a excepción de rinitis alérgica. Por lo tanto, pacientes con estos problemas fueron excluidos de los estudios.

Evitar involucrarse en ocupaciones peligrosas que requieran alerta mental completa y la coordinación, como conducir o manejar maquinaria.

En un estudio clínico en el cual se comparó olopatadina spray nasal 0,4 %, y olopatadina spray nasal 0,6 % y placebo, la incidencia de somnolencia se presentó en un 0,5 % para ambas concentraciones de olopatadina y 0,0 % para el placebo.

En ensayos clínicos, se ha descrito la aparición de somnolencia en algunos pacientes que tomaron olopatadina spray nasal. Los pacientes deben ser advertidos de no participar en actividades peligrosas que requieran alerta mental completa y la coordinación motora, como conducir o manejar maquinaria después de la administración de olopatadina spray nasal.

Evitar el uso concomitante de alcohol u otros depresores del sistema nervioso central.

El uso simultáneo de olopatadina spray nasal con alcohol u otros depresores del sistema nervioso central se debe evitar, porque puede producirse reducciones adicionales en el estado de alerta y el deterioro adicional en el rendimiento del sistema nervioso central.

La ingestión concomitante de alcohol u otros depresores del sistema nervioso central con antagonistas de los receptores H₁ ocasiona un efecto aditivo que entorpece las funciones motoras “aprendidas”.

Reacciones Adversas:

El uso de olopatadina Spray Nasal se ha asociado con epistaxis, ulceraciones nasales y somnolencia.

Se realizó un estudio con un total de 845 pacientes, quienes recibieron placebo durante un período de 3 a 21 días. 280 pacientes no calificaron para la asignación al azar. Los 565 pacientes restantes fueron asignados al azar: 184 (32,6 %) recibieron 0,6 % de olopatadina, 189 (33,5 %) recibieron 0,4 % de olopatadina y 192 (34,0 %) recibieron aerosol placebo. En el estudio de seguridad las variables evaluadas fueron los eventos adversos, duración de la exposición, examen nasal (alteraciones anatómicas importantes, evidencia de infección, sangrado y ulceraciones de la mucosa), laboratorio clínico (hematología, química sanguínea y análisis de orina), cardiovascular (pulso, presión sistólica, presión diastólica y electrocardiogramas) y el examen físico (cabeza: ojo, oído, nariz y garganta. Cuello. Cardiovascular. Pulmonar. Abdomen, piel y extremidades. Neurológica. Ganglios linfáticos).

No hubo eventos adversos graves, notificados durante el estudio, relacionados o no con el tratamiento. Eventos adversos no graves en la población fueron usualmente de leves a moderados, usualmente resueltos con o sin tratamiento y que en general no interrumpieron el estudio en los pacientes. Once pacientes interrumpieron la fase de tratamiento del estudio debido a eventos adversos. Una evaluación de causalidad reveló que sólo cuatro de los once efectos adversos en estos pacientes estaban relacionados con la terapia. No se identificaron problemas de seguridad y no se observaron cambios relacionados con el tratamiento en los resultados de la pruebas de laboratorio de hematología, química sanguínea y análisis de orina. La evaluación de las variables cardiovasculares demostró que olopatadina spray nasal administrada dos veces al día fue segura y bien tolerada. También no hubo cambios clínicamente relevantes en los exámenes físicos (incluyendo nasales) promedio o individuales para ninguno de los grupos de tratamiento durante este estudio. El evento adverso más común fue el sabor amargo y parecía estar relacionado con la dosis.

Tabla 1. Eventos adversos relacionados por grupo de tratamiento (olopatadina spray nasal 0,6 % y olopatadina spray nasal 0,4 %), los valores están dados en porcentaje.

Evento adverso	Grupo de olopatadina 0,60 %	Grupo de olopatadina 0,40 %	Grupo Placebo
Sabor amargo	9,2	5,8	0,0
Dolor de cabeza	2,2	2,6	1,0
Epistaxis	3,8	1,1	1,0
Faringitis	1,6	0,5	0,5
Somnolencia	0,5	0,5	0,0

Las reacciones adversas más frecuentes (> 1%) incluyen sabor amargo, dolor de cabeza, epistaxis, dolor faringolaríngeo, goteo post-nasal, tos e infecciones del tracto urinario en pacientes de 12 años de edad y mayores. Y epistaxis, dolor de cabeza, infección del tracto respiratorio superior, sabor amargo, fiebre y erupción cutánea en pacientes de 6 a 11 años de edad.

Los datos de seguridad de los adultos y adolescentes se basan en seis ensayos clínicos controlados con placebos (comprendidos de vehículo en spray nasal pH 3,7 o pH 7,0) en los que 1834 pacientes con rinitis alérgica estacional o perenne (652 hombres y 1182 mujeres) de 12 años de edad y mayores fueron tratados con olopatadina spray nasal dos pulverizaciones en cada orificio nasal dos veces al día:

1. 1180 pacientes (587 con olopatadina spray nasal y 593 con vehículo) que participaron en tres ensayos de eficacia y seguridad de dos semanas de duración.
2. 2840 pacientes (1247 con olopatadina spray nasal, 1251 con vehículo de pH 3,7 y 342 con vehículo de pH 7,0) que participaron en tres estudios clínicos a largo plazo de un año de duración.

La distribución por razas de pacientes adultos y adolescentes que reciben olopatadina spray nasal fue del 77 % blancos, 9 % negros y 14 % otros.

La incidencia de la interrupción debida a reacciones adversas en estos ensayos clínicos controlados fue comparable para olopatadina spray nasal y vehículo.

En general, a través de los seis estudios tratados con olopatadina spray nasal, el 4,7 % de los 1834 pacientes adultos y adolescentes, el 3,5 % de los 1844 pacientes tratados con vehículo pH 3,7 y el 2,9 % de los 342 pacientes tratados con vehículo pH 7,0 suspendieron debido a reacciones adversas.

Interacciones:

Las interacciones farmacológicas con los inhibidores de las enzimas hepáticas no se prevén debido a que la olopatadina se elimina predominantemente por excreción renal. Tampoco se esperan interacciones que involucren el citocromo P450 y unión a las proteínas plasmáticas.

Olopatadina no inhibe el metabolismo in vitro de sustratos específicos de CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 y CYP3A4. Basándose en estos datos, no se esperan interacciones de drogas que implican la inhibición P450. Debido a la modesta

unión a proteínas de olopatadina (55%), tampoco se esperan interacciones de drogas a través de desplazamiento de las proteínas plasmáticas.

Dosificación y Grupo Etario:

Adultos y adolescentes de 12 años de edad y mayores: La dosis recomendada es de dos spray en cada orificio nasal dos veces al día.

Niños de 6 a 11 años de edad: La dosis recomendada es de un spray en cada orificio nasal dos veces al día.

Los datos de seguridad se basan en tres ensayos clínicos, realizados con 1742 pacientes pediátricos de 6 a 11 años de edad, en los que 870 niños con rinitis alérgica estacional (376 niñas y 494 niños) fueron tratados con olopatadina spray nasal una o dos atomizaciones en cada orificio nasal dos veces al día durante dos semanas. La distribución por razas de los pacientes que recibieron la olopatadina era 68,6 % blancos, 16,6 % negros y 14,8 % otros. La incidencia de la interrupción debida a reacciones adversas en estos ensayos clínicos controlados fue comparable con olopatadina y vehículo. En general, el 1,4 % de los 870 pacientes pediátricos en todos los tres estudios tratados con olopatadina y el 1,3 % de los 872 pacientes pediátricos tratados con el vehículo en aerosol nasal interrumpieron el tratamiento debido a reacciones adversas.

Uno de los estudios evaluó la seguridad de la olopatadina nasal en dosis de una y dos aplicaciones en cada orificio nasal dos veces al día en 1188 pacientes, en los que 298 fueron expuestos a olopatadina nasal un spray, 296 fueron expuestos a dos spray y 297 fueron expuestos al vehículo con dos spray dos veces al día durante dos semanas. La Tabla 2 presenta las reacciones adversas más comunes (más de 1,0 %, con 1 spray por orificio) que se produjeron con mayor frecuencia con olopatadina spray nasal en comparación con el vehículo aerosol nasal.

Tabla 2. Reacciones adversas que ocurrieron con una incidencia mayor de 1 % en un ensayo clínico controlado de dos semanas de duración con olopatadina spray nasal en pacientes pediátricos de 6 a 11 años de edad con rinitis alérgica estacional.

Reacción adversa	Pacientes pediátricos de 6 a 11 años de edad	
	Olopatadina spray nasal (1 spray por fosa) N = 298	Vehículo spray nasal (1 spray por fosa) N = 297
Epistaxis	17 (5,7 %)	11 (3,7 %)

Dolor de cabeza	13 (4,4 %)	11 (3,7 %)
Infección del tracto respiratorio superior	8 (2,6 %)	0
Sabor amargo	3 (1,0 %)	0
Fiebre	4 (1,3 %)	3 (1,0 %)
Rash	4 (1,3 %)	0

Vía de Administración:

Nasal.

La Rinitis alérgica se caracteriza por síntomas como estornudos, secreción, picazón y congestión nasal, pero también puede asociarse a otros síntomas tales como goteo post-nasal, picazón o enrojecimiento ocular, picazón en el oído o dolor de cabeza.

En general el tratamiento de la rinitis alérgica y rinitis alérgica estacional consiste en evitar el alérgeno, pero en la actualidad algunos enfoques médicos incluyen antihistamínicos sistémicos así como terapia intra-nasal esteroide y no esteroide. El objetivo principal del tratamiento es prevenir o controlar los síntomas alérgicos.

La administración de Antihistamínicos por vía tópica tiene la ventaja de proveer una alta concentración del medicamento en el órgano adecuado, mientras que se minimizan los efectos sistémicos secundarios.

Los antihistamínicos sistémicos pueden no garantizar el alivio que dan los aerosoles nasales y por tal razón pueden no ser preferidos por los pacientes debido a su eficacia limitada. Además, dado que los medicamentos esteroides intra-nasales deben ser usados por largos periodos no son apropiados para el tratamiento inmediato de reacciones a alergias estacionales, estos se perciben como de efectos deficientes, particularmente en pacientes pediátricos y tienen potencial de absorción sistemática.

Condición de Venta: Venta con fórmula médica.

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

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

Acta No. 21 de 2014

Página 95 de 362

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Composición: Cada mL contiene Olopatadina clorhidrato 6,65 mg (0,67 %) equivalente a olopatadina 6,00 mg (0,60 %)

Forma farmacéutica: Spray nasal

Indicaciones: Antihistamínico para el alivio de los síntomas de la rinitis alérgica estacional en adultos y niños de 6 años en adelante.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto

Precauciones: Epistaxis, ulceración nasal y perforación del tabique nasal. Controlar a los pacientes periódicamente para detectar signos de efectos adversos en la mucosa nasal. Suspender si se producen ulceraciones o perforaciones.

Antes de iniciar el tratamiento con olopatadina spray, realizar un examen para asegurar que los pacientes estén libres de enfermedad nasal que no sea rinitis alérgica. Realizar exámenes periódicamente para detectar signos de efectos adversos en la mucosa nasal y considerar la suspensión de olopatadina spray si los pacientes desarrollan úlceras nasales.

Epistaxis y ulceración nasal: Ensayos clínicos controlados con placebo (vehículo del spray nasal) de 2 semanas a 12 meses de duración, reportaron epistaxis nasal y úlceras.

En un estudio realizado con 544 pacientes en el cual se comparó la olopatadina con azelastina, ambos en spray nasal, se encontró que el 2,2 % (4 de 180 pacientes asignados a la administración de olopatadina spray) sufrió de epistaxis. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que en este mismo estudio el 2,1 % (4 de 188 pacientes) de la población sufrió también de epistaxis al administrarse azelastina spray y el 1,1 % (2 de 176 pacientes) al administrarse placebo, vehículo inactivo igual al de olopatadina.

Perforación del tabique nasal: Se realizaron dos ensayos de seguridad controlados con placebos (vehículo del spray nasal) a largo plazo (12 meses):

- En el primer ensayo de seguridad, los pacientes fueron tratados con una formulación en investigación de olopatadina spray nasal con povidona (formulación no comercializada en el mercado) o un vehículo en aerosol nasal con povidona. Se informó de perforaciones del tabique nasal en un

paciente tratado con la formulación en investigación de olopatadina spray nasal y dos pacientes tratados con el vehículo en aerosol nasal.

- **En el segundo ensayo de seguridad con olopatadina Spray Nasal, no contenido de povidona, no hubo reportes de perforación del tabique nasal.**

Advertencias:

Evitar el uso en pacientes con enfermedad nasal que no sea rinitis alérgica. En los estudios realizados un parámetro de inclusión fue que los pacientes no tuvieran problemas o enfermedades nasales, a excepción de rinitis alérgica. Por lo tanto, pacientes con estos problemas fueron excluidos de los estudios.

Evitar involucrarse en ocupaciones peligrosas que requieran alerta mental completa y la coordinación, como conducir o manejar maquinaria.

En un estudio clínico en el cual se comparó olopatadina spray nasal 0,4 %, y olopatadina spray nasal 0,6 % y placebo, la incidencia de somnolencia se presentó en un 0,5 % para ambas concentraciones de olopatadina y 0,0 % para el placebo.

En ensayos clínicos, se ha descrito la aparición de somnolencia en algunos pacientes que tomaron olopatadina spray nasal. Los pacientes deben ser advertidos de no participar en actividades peligrosas que requieran alerta mental completa y la coordinación motora, como conducir o manejar maquinaria después de la administración de olopatadina spray nasal.

Evitar el uso concomitante de alcohol u otros depresores del sistema nervioso central.

El uso simultáneo de olopatadina spray nasal con alcohol u otros depresores del sistema nervioso central se debe evitar, porque puede producirse reducciones adicionales en el estado de alerta y el deterioro adicional en el rendimiento del sistema nervioso central.

La ingestión concomitante de alcohol u otros depresores del sistema nervioso central con antagonistas de los receptores H₁ ocasiona un efecto aditivo que entorpece las funciones motoras “aprendidas”.

Reacciones Adversas:

Acta No. 21 de 2014

Página 97 de 362

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

El uso de olopatadina Spray Nasal se ha asociado con epistaxis, ulceraciones nasales y somnolencia.

Se realizó un estudio con un total de 845 pacientes, quienes recibieron placebo durante un período de 3 a 21 días. 280 pacientes no calificaron para la asignación al azar. Los 565 pacientes restantes fueron asignados al azar: 184 (32,6 %) recibieron 0,6 % de olopatadina, 189 (33,5 %) recibieron 0,4 % de olopatadina y 192 (34,0 %) recibieron aerosol placebo. En el estudio de seguridad las variables evaluadas fueron los eventos adversos, duración de la exposición, examen nasal (alteraciones anatómicas importantes, evidencia de infección, sangrado y ulceraciones de la mucosa), laboratorio clínico (hematología, química sanguínea y análisis de orina), cardiovascular (pulso, presión sistólica, presión diastólica y electrocardiogramas) y el examen físico (cabeza: ojo, oído, nariz y garganta. Cuello. Cardiovascular. Pulmonar. Abdomen, piel y extremidades. Neurológica. Ganglios linfáticos).

No hubo eventos adversos graves, notificados durante el estudio, relacionados o no con el tratamiento. Eventos adversos no graves en la población fueron usualmente de leves a moderados, usualmente resueltos con o sin tratamiento y que en general no interrumpieron el estudio en los pacientes. Once pacientes interrumpieron la fase de tratamiento del estudio debido a eventos adversos. Una evaluación de causalidad reveló que sólo cuatro de los once efectos adversos en estos pacientes estaban relacionados con la terapia. No se identificaron problemas de seguridad y no se observaron cambios relacionados con el tratamiento en los resultados de la pruebas de laboratorio de hematología, química sanguínea y análisis de orina. La evaluación de las variables cardiovasculares demostró que olopatadina spray nasal administrada dos veces al día fue segura y bien tolerada. También no hubo cambios clínicamente relevantes en los exámenes físicos (incluyendo nasales) promedio o individuales para ninguno de los grupos de tratamiento durante este estudio. El evento adverso más común fue el sabor amargo y parecía estar relacionado con la dosis.

Tabla 1. Eventos adversos relacionados por grupo de tratamiento (olopatadina spray nasal 0,6 % y olopatadina spray nasal 0,4 %), los valores están dados en porcentaje.

Evento adverso	Grupo de olopatadina 0,60 %	Grupo de olopatadina 0,40 %	Grupo Placebo
Sabor amargo	9,2	5,8	0,0
Dolor de cabeza	2,2	2,6	1,0
Epistaxis	3,8	1,1	1,0

Acta No. 21 de 2014

Página 98 de 362

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Faringitis	1,6	0,5	0,5
Somnolencia	0,5	0,5	0,0

Las reacciones adversas más frecuentes (> 1%) incluyen sabor amargo, dolor de cabeza, epistaxis, dolor faringolaríngeo, goteo post-nasal, tos e infecciones del tracto urinario en pacientes de 12 años de edad y mayores. Y epistaxis, dolor de cabeza, infección del tracto respiratorio superior, sabor amargo, fiebre y erupción cutánea en pacientes de 6 a 11 años de edad.

Los datos de seguridad de los adultos y adolescentes se basan en seis ensayos clínicos controlados con placebos (comprendidos de vehículo en spray nasal pH 3,7 o pH 7,0) en los que 1834 pacientes con rinitis alérgica estacional o perenne (652 hombres y 1182 mujeres) de 12 años de edad y mayores fueron tratados con olopatadina spray nasal dos pulverizaciones en cada orificio nasal dos veces al día:

1. 1180 pacientes (587 con olopatadina spray nasal y 593 con vehículo) que participaron en tres ensayos de eficacia y seguridad de dos semanas de duración.
2. 2840 pacientes (1247 con olopatadina spray nasal, 1251 con vehículo de pH 3,7 y 342 con vehículo de pH 7,0) que participaron en tres estudios clínicos a largo plazo de un año de duración.

La distribución por razas de pacientes adultos y adolescentes que reciben olopatadina spray nasal fue del 77 % blancos, 9 % negros y 14 % otros.

La incidencia de la interrupción debida a reacciones adversas en estos ensayos clínicos controlados fue comparable para olopatadina spray nasal y vehículo.

En general, a través de los seis estudios tratados con olopatadina spray nasal, el 4,7 % de los 1834 pacientes adultos y adolescentes, el 3,5 % de los 1844 pacientes tratados con vehículo pH 3,7 y el 2,9 % de los 342 pacientes tratados con vehículo pH 7,0 suspendieron debido a reacciones adversas.

Interacciones:

Las interacciones farmacológicas con los inhibidores de las enzimas hepáticas no se prevén debido a que la olopatadina se elimina predominantemente por excreción renal. Tampoco se esperan interacciones que involucren el citocromo P450 y unión a las proteínas plasmáticas.

Acta No. 21 de 2014

Página 99 de 362

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Olopatadina no inhibe el metabolismo in vitro de sustratos específicos de CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 y CYP3A4. Basándose en estos datos, no se esperan interacciones de drogas que implican la inhibición P450. Debido a la modesta unión a proteínas de olopatadina (55%), tampoco se esperan interacciones de drogas a través de desplazamiento de las proteínas plasmáticas.

Dosificación y Grupo Etario:

Adultos y adolescentes de 12 años de edad y mayores: La dosis recomendada es de dos spray en cada orificio nasal dos veces al día.

Niños de 6 a 11 años de edad: La dosis recomendada es de un spray en cada orificio nasal dos veces al día.

Los datos de seguridad se basan en tres ensayos clínicos, realizados con 1742 pacientes pediátricos de 6 a 11 años de edad, en los que 870 niños con rinitis alérgica estacional (376 niñas y 494 niños) fueron tratados con olopatadina spray nasal una o dos atomizaciones en cada orificio nasal dos veces al día durante dos semanas. La distribución por razas de los pacientes que recibieron la olopatadina era 68,6 % blancos, 16,6 % negros y 14,8 % otros. La incidencia de la interrupción debida a reacciones adversas en estos ensayos clínicos controlados fue comparable con olopatadina y vehículo. En general, el 1,4 % de los 870 pacientes pediátricos en todos los tres estudios tratados con olopatadina y el 1,3 % de los 872 pacientes pediátricos tratados con el vehículo en aerosol nasal interrumpieron el tratamiento debido a reacciones adversas.

Uno de los estudios evaluó la seguridad de la olopatadina nasal en dosis de una y dos aplicaciones en cada orificio nasal dos veces al día en 1188 pacientes, en los que 298 fueron expuestos a olopatadina nasal un spray, 296 fueron expuestos a dos spray y 297 fueron expuestos al vehículo con dos spray dos veces al día durante dos semanas. La Tabla 2 presenta las reacciones adversas más comunes (más de 1,0 %, con 1 spray por orificio) que se produjeron con mayor frecuencia con olopatadina spray nasal en comparación con el vehículo aerosol nasal.

Tabla 2. Reacciones adversas que ocurrieron con una incidencia mayor de 1 % en un ensayo clínico controlado de dos semanas de duración con olopatadina spray nasal en pacientes pediátricos de 6 a 11 años de edad con rinitis alérgica estacional.

Reacción adversa	Pacientes pediátricos de 6 a 11 años de edad	
	Olopatadina spray nasal	Vehículo spray nasal

Acta No. 21 de 2014

Página 100 de 362

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

	(1 spray por fosa) N = 298	(1 spray por fosa) N = 297
Epistaxis	17 (5,7 %)	11 (3,7 %)
Dolor de cabeza	13 (4,4 %)	11 (3,7 %)
Infección del tracto respiratorio superior	8 (2,6 %)	0
Sabor amargo	3 (1,0 %)	0
Fiebre	4 (1,3 %)	3 (1,0 %)
Rash	4 (1,3 %)	0

Vía de Administración:

Nasal.

La Rinitis alérgica se caracteriza por síntomas como estornudos, secreción, picazón y congestión nasal, pero también puede asociarse a otros síntomas tales como goteo post-nasal, picazón o enrojecimiento ocular, picazón en el oído o dolor de cabeza.

En general el tratamiento de la rinitis alérgica y rinitis alérgica estacional consiste en evitar el alérgeno, pero en la actualidad algunos enfoques médicos incluyen antihistamínicos sistémicos así como terapia intra-nasal esteroide y no esteroide. El objetivo principal del tratamiento es prevenir o controlar los síntomas alérgicos.

La administración de Antihistamínicos por vía tópica tiene la ventaja de proveer una alta concentración del medicamento en el órgano adecuado, mientras que se minimizan los efectos sistémicos secundarios.

Los antihistamínicos sistémicos pueden no garantizar el alivio que dan los aerosoles nasales y por tal razón pueden no ser preferidos por los pacientes debido a su eficacia limitada. Además, dado que los medicamentos esteroides intra-nasales deben ser usados por largos periodos no son apropiados para el tratamiento inmediato de reacciones a alergias estacionales, estos se perciben como de efectos deficientes, particularmente en pacientes pediátricos y tienen potencial de absorción sistemática.

Condición de Venta: Venta con fórmula médica.

Norma Farmacológica: 11.1.4.0.N10

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

3.1.5.3. EPAMIN® XR 100 mg CÁPSULAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA

Expediente : 20075633
Radicado : 2014041897/14079670
Fecha : 2014/08/15
Interesado : Pfizer S.A.S
Fabricante : Pfizer Pharmaceuticals LLC

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, reconsideración del concepto emitido en el Acta No. 11 segunda parte de 2014, numeral 3.1.5.1., en el sentido que las advertencias aprobadas para el producto de la referencia figuren de la siguiente manera:

“Advertencias: La suspensión abrupta de la fenitoína puede precipitar el estado epiléptico. Los antiepilépticos aumentan el riesgo de ideas o conductas suicidas. Suspender si surgen signos de erupción, necrólisis epidérmica tóxica o síndrome de Stevens-Johnson, reacción al medicamento con síntomas de eosinofilia y sistémicos, también conocido como hipersensibilidad multiorgánica. Fenitoína aumenta el metabolismo de la vitamina D y puede disminuir sus niveles. El consumo prolongado de alcohol afecta los niveles séricos de fenitoína. Exacerbación de la porfiria. Durante el tratamiento se recomienda monitorear la densidad mineral ósea del paciente.”

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el resumen de las Advertencias para el producto de la referencia, con el fin de incluirlo en las etiquetas del producto, así:

“Advertencias: La suspensión abrupta de la fenitoína puede precipitar el estado epiléptico. Los antiepilépticos aumentan el riesgo de ideas o conductas suicidas. Suspender si surgen signos de erupción, necrólisis epidérmica tóxica o síndrome de Stevens-Johnson, reacción al medicamento con síntomas de eosinofilia y sistémicos, también conocido como hipersensibilidad multiorgánica. Fenitoína aumenta el metabolismo de la vitamina D y puede disminuir sus niveles. El consumo prolongado de alcohol afecta los niveles séricos de fenitoína.

Exacerbación de la porfiria. Durante el tratamiento se recomienda monitorear la densidad mineral ósea del paciente.”

Sin embargo, la Sala considera que dado lo extenso de la información farmacológica de importancia para los usuarios, aprobada mediante Acta No. 11 de 2014, numeral 3.1.5.1., se debe incluir el inserto con la información completa.

3.1.6. NUEVA CONCENTRACIÓN

3.1.6.1. TAMIFLU POLVO PARA SUSPENSIÓN ORAL 6 mg/mL

Expediente : 20080130
Radicado : 2014091094
Fecha : 2014/07/24
Interesado : Productos Roche S.A.
Fabricante : F. Hoffmann- La Roche LTD

Composición: Cada g de polvo para suspensión contiene fosfato de oseltamivir 39.4 mg

Forma Farmacéutica: Polvo para suspensión oral

Presentaciones comerciales: Frasco de 100 mL que contiene 0.512 g de fosfato de oseltamivir.

Indicaciones: Tratamiento y profilaxis de infecciones causadas por el virus de la influenza tipo A y B, en niños mayores de un año y en adultos; uso en la profilaxis estacional de la influenza en pacientes inmunodeprimidos adultos y pediátricos. Tratamiento de la influenza en niños a partir de 6 meses de edad.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al Fosfato de Oseltamivir o a algún otro componente del producto.

Precauciones:

Cada frasco de 30 g de Tamiflu en polvo para suspensión oral contiene 25,713 g de sorbitol. Cada dosis de 45 mg de oseltamivir administrada dos veces al día contiene 2,6 g de sorbitol. Esta cifra sobrepasa el límite máximo diario recomendado de sorbitol para las personas con intolerancia hereditaria a la fructosa.

Advertencias: Durante la administración de Tamiflu a pacientes con influenza, predominantemente niños y adolescentes, se han descrito convulsiones y episodios neuropsiquiátricos similares al delirio. En raras ocasiones, estos acontecimientos adversos condujeron a una lesión accidental. No se sabe en qué medida contribuye Tamiflu a estos eventos adversos, descritos también en pacientes con influenza no tratados con Tamiflu. Tres diferentes estudios epidemiológicos a gran escala han confirmado que los pacientes con influenza tratados con Tamiflu el riesgo de sufrir episodios neuropsiquiátricos no es mayor que en los pacientes con influenza que no reciben antiviricos.

Se vigilará estrechamente a los pacientes, sobre todo niños y adolescentes, para detectar si se presentan signos de comportamiento anómalo.

La eficacia de Tamiflu se ha demostrado únicamente en la influenza causada por los virus A y B.

Reacciones adversas: La tabla 1 recoge las reacciones adversas que se produjeron en los estudios del tratamiento y la prevención de la influenza en adultos y adolescentes y se registraron con mayor frecuencia ($\geq 1\%$) con la dosis recomendada de Tamiflu (75 mg 2 veces al día, durante 5 días, para el tratamiento; 75 mg 1 vez al día, durante ≤ 6 semanas, para la prevención) que con el placebo.

La población incluida en los estudios del tratamiento de la influenza estaba formada por adultos y adolescentes por lo demás sanos y por pacientes “de riesgo” (pacientes con un mayor riesgo de sufrir complicaciones asociadas con la influenza, como los ancianos y pacientes con cardiopatías o enfermedades respiratorias crónicas). En general, el perfil de seguridad en los pacientes “en riesgo” fue cualitativamente similar al registrado en los adultos y adolescentes que por lo demás estaban sanos.

El perfil de seguridad descrito en los sujetos que recibieron la dosis recomendada de Tamiflu como prevención (75 mg una vez al día durante ≤ 6 semanas) fue cualitativamente similar al registrado en los estudios de tratamiento de la influenza (tabla 1), a pesar de la mayor duración de la administración en los estudios de prevención.

Tabla 1 Porcentaje de pacientes con reacciones adversas observadas en $\geq 1\%$ de los adultos y adolescentes del grupo del oseltamivir en los estudios de Tamiflu en el tratamiento o la prevención de la influenza (diferencia con placebo $\geq 1\%$)

Clasificación por órganos y sistemas Reacción adversa	Estudios de tratamiento		Prevención		Categoría de Frecuencia
	Oseltamivir (75 mg 2 v/db) n = 2.647	Placebo n = 1.977	Oseltamivir (75 mg 1 v/db) n = 1.945	Placebo n = 1.588	
Trastornos gastrointestinales					
Náuseas	10%	6%	8%	4%	Muy frecuente
Vómitos	8%	3%	2%	1%	Frecuente
Trastornos neurológicos y del sistema nervioso					
Cefalea	2%	1%	17%	16%	Muy frecuente
Trastornos generales					
Dolor	< 1%	< 1%	4%	3%	Frecuente

a La categoría de frecuencia se refiere solo al grupo del oseltamivir. La frecuencia se define según las siguientes categorías: muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$).
b v/d = veces al día

A continuación se muestran los eventos adversos notificados en $\geq 1\%$ de los adultos y adolescentes que recibieron oseltamivir en los estudios de tratamiento ($n = 2.647$) y de la prevención ($n = 1.945$) cuando fue superior la frecuencia en los pacientes que recibieron placebo o cuando la diferencia entre los grupos de oseltamivir y del placebo fue $< 1\%$:

Trastornos gastrointestinales (Tamiflu frente a placebo):

- Tratamiento: diarrea (6% frente a 7%), dolor abdominal (incluido el dolor en la zona abdominal superior, 2% frente al 3%)
- Profilaxis: diarrea (3% frente al 4%), dolor en la zona abdominal superior (2% frente al 2%), dispepsia (1% frente a 1%)

Infecciones e infestaciones (Tamiflu frente a placebo):

- Tratamiento: bronquitis (3% frente al 4%), sinusitis (1% frente a 1%), herpes simple (1% frente al 1%)
- Profilaxis: rinofaringitis (4% frente a 4%), infecciones de las vías respiratorias altas (3% frente al 3%), influenza (2% frente al 3%)

Trastornos generales (Tamiflu frente a placebo):

- Tratamiento: mareos (incluido el vértigo, 2% frente al 3%)
- Profilaxis: fatiga (7% frente al 7%), pirexia (2% frente al 2%), enfermedad de tipo gripal (1% frente al 2%), mareos (1% frente al 1%), dolor en una extremidad (1% frente al $< 1\%$)

Acta No. 21 de 2014

Página 105 de 362

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Trastornos psiquiátricos y del sistema nervioso (Tamiflu frente a placebo):

- Tratamiento: insomnio (1% frente a < 1%)
- Profilaxis: insomnio (1% frente a < 1%)

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos (Tamiflu frente a placebo):

- Tratamiento: tos (2% frente al 2%), congestión nasal (1% frente al 1%)
- Profilaxis: congestión nasal (7% frente al 7%), dolor de garganta (5% frente al 5%), tos (5% frente al 6%), rinorrea (1% frente al 1%)

Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo y de los huesos (Tamiflu frente a placebo):

- Profilaxis: dolor de espalda (2% frente a 3%), artralgia (1% frente al 2%), mialgia (1% frente al 1%)

Trastornos del sistema reproductor de la mama (Tamiflu frente a placebo):

- Profilaxis: dismenorrea (3% frente al < 3%)

Tratamiento y prevención de la influenza en los ancianos

No se registraron diferencias clínicamente importantes en el perfil de seguridad entre los 942 ancianos que tomaron Tamiflu o placebo y la población de menor edad (≤ 65 años).

Prevención de la influenza en sujetos inmunodeprimidos

En un estudio de prevención de 12 semanas de duración realizado en 475 sujetos inmunodeprimidos, entre los que había 18 niños de 1-12 años, el perfil de seguridad en los 238 que recibieron Tamiflu fue equiparable al observado previamente en los ensayos clínicos de la profilaxis con Tamiflu.

Tratamiento y prevención de la influenza en niños ≥ 1 año

En los estudios clínicos de tratamiento de la influenza con oseltamivir participaron en total 1.480 niños (incluidos niños de 1-12 años por lo demás sanos y niños de 6-12 años con asma). Un total de 858 niños recibieron tratamiento con suspensión de oseltamivir.

Las reacciones adversas que se registraron en $\geq 1\%$ de los niños de 1-12 años que recibieron oseltamivir en los ensayos clínicos para el tratamiento de la influenza contraída naturalmente ($n = 858$), y con una incidencia $\geq 1\%$ mayor con Tamiflu que con el placebo ($n = 622$) fueron los vómitos (16% con el oseltamivir y 8% con el placebo). En los 148 niños que recibieron la dosis recomendada de Tamiflu una vez al día en un

estudio de prevención después de la exposición realizado en hogares ($n = 99$), así como en un estudio aparte, de 6 semanas de duración, de la prevención en una población pediátrica ($n = 49$), los vómitos fueron la reacción adversa más frecuente (8% con oseltamivir y 2% en el grupo que no recibió tratamiento profiláctico). Tamiflu se toleró bien en estos estudios, y los eventos adversos registrados fueron equiparables a los observados anteriormente en estudios del tratamiento pediátrico.

A continuación se muestran los eventos adversos notificados en $\geq 1\%$ de los niños que recibieron oseltamivir en los estudios del tratamiento ($n = 858$) o en $\geq 5\%$ de los niños que participaron en estudios de la prevención ($n = 148$), cuando fue superior la frecuencia en los niños que recibieron el placebo o no recibieron tratamiento profiláctico o cuando la diferencia entre los grupos del oseltamivir y del placebo o la ausencia de profilaxis fue $< 1\%$:

Trastornos gastrointestinales (Tamiflu frente a placebo):

- Tratamiento: diarrea (9% frente al 9%), náuseas (4% frente al 4%), dolor abdominal (incluido dolor en la zona abdominal superior, 3% frente al 3%)

Infecciones e infestaciones (Tamiflu frente a placebo):

- Tratamiento: otitis media (5% frente al 8%), bronquitis (2% frente al 3%), neumonía (1% frente al 3%), sinusitis (1% frente al 2%).

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos (Tamiflu frente a placebo):

- Tratamiento: asma (incluida el asma agravada, 3% frente al 4%), epistaxis (2% frente a 2%)
- Profilaxis: tos (12% frente al 26%), congestión nasal (11% frente al 20%)

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo (Tamiflu frente a placebo):

- Tratamiento: dermatitis (incluida la dermatitis alérgica y la dermatitis atópica, 1% frente al 2%)

Trastornos del oído y del laberinto (Tamiflu frente a placebo):

- Tratamiento: dolor de oído (1% frente a $< 1\%$)

Trastornos oculares (Tamiflu frente a placebo):

- Tratamiento: conjuntivitis (incluidos el ojo rojo, la secreción ocular y el dolor ocular, 1% frente a $< 1\%$)

A continuación se señalan otros eventos adversos notificados en estudios del tratamiento pediátrico que anteriormente cumplían los criterios para ser presentados más atrás, pero que en bases de datos de mayor tamaño no satisfacían los criterios para ser incluidos en los apartados anteriores:

Trastornos de la sangre y del sistema linfático (Tamiflu frente a placebo):

- Tratamiento: linfadenopatía (1% frente a < 1%)

Trastornos del oído y del laberinto (Tamiflu frente a placebo):

Tratamiento: trastorno de la membrana timpánica (<1% frente al 1%).

Interacciones: De la información obtenida en los estudios de farmacología y farmacocinética del fosfato de oseltamivir se deduce que son improbables interacciones clínicamente importantes.

El fosfato de oseltamivir se transforma ampliamente en su metabolito activo por acción de esterasas, predominantemente hepáticas. Los estudios publicados no contienen muchas descripciones de interacciones farmacológicas debidas a competición por las esterasas. La reducida unión del oseltamivir y su metabolito activo a las proteínas indica que no son probables interacciones por desplazamiento farmacológico.

Los estudios *in vitro* han demostrado que ni el fosfato de oseltamivir ni su metabolito activo constituyen un sustrato propicio para las oxidasas de función mixta del sistema del citocromo P450 ni para las glucuroniltransferasas. De acuerdo con el mecanismo de acción, no hay fundamentos para suponer interacciones con los anticonceptivos orales.

La cimetidina —inhibidor inespecífico de las isoformas del sistema del citocromo P450 y competidor por la secreción tubular renal de los fármacos básicos o catiónicos— no altera las concentraciones plasmáticas del oseltamivir ni de su metabolito activo.

Teniendo en cuenta el margen de seguridad de la mayoría de estos fármacos, las características de la eliminación del metabolito activo (filtración glomerular y secreción tubular aniónica) y la capacidad de excreción por estas vías, no es probable que se den interacciones farmacológicas clínicamente importantes. La coadministración de probenecida duplica aproximadamente la exposición al metabolito activo, como consecuencia del descenso de la secreción tubular renal. Sin embargo, dado el amplio margen de seguridad del metabolito activo, no es necesario ningún ajuste posológico si el fosfato de oseltamivir se coadministra con probenecid.

La coadministración de amoxicilina no modifica las concentraciones plasmáticas de ninguno de ambos fármacos, lo cual indica que no compiten apenas por la vía de secreción aniónica. La administración concomitante de paracetamol no altera la concentración plasmática de oseltamivir, de su metabolito activo o del paracetamol. No se han observado interacciones farmacocinéticas entre el oseltamivir o su metabolito principal cuando Tamiflu se administra con paracetamol, ácido acetilsalicílico, cimetidina, antiácidos (hidróxidos de magnesio y aluminio y carbonatos de calcio), warfarina, rimantadina o amantadina.

En los ensayos clínicos de fase III de tratamiento y prevención de la influenza, Tamiflu se ha administrado junto con fármacos de uso frecuente, como IECA (enalapril, captopril), diuréticos tiacídicos (bendrofluacida), antibióticos (penicilina, cefalosporinas, acitromicina, eritromicina y doxiciclina), antihistamínicos H_2 (ranitidina, cimetidina), bloqueantes β (propranolol), xantinas (teofilina), simpaticomiméticos (seudoefedrina), opioides (codeína), corticosteroides, broncodilatadores inhalados y analgésicos (ácido acetilsalicílico, ibuprofeno, paracetamol). No se han observado cambios ni en el tipo ni en la frecuencia de los acontecimientos adversos como consecuencia de la coadministración de Tamiflu con estos compuestos.

Dosificación y Grupo Etario: Tamiflu puede tomarse con o sin alimentos. Ahora bien, en algunos pacientes puede mejorar la tolerabilidad de Tamiflu si éste se toma con alimentos.

Dosis habitual

Tratamiento de la influenza

El tratamiento debe iniciarse dentro de los dos días siguientes al comienzo de los síntomas gripales.

Adultos y adolescentes

La dosis oral recomendada de Tamiflu en cápsulas para adultos y adolescentes ≥ 13 años es de 75 mg dos veces al día, durante 5 días. Los adultos y los adolescentes ≥ 13 años con dificultad para deglutir las cápsulas pueden recibir una dosis de 75 mg de Tamiflu en suspensión dos veces al día, durante 5 días.

Niños

Los niños con un peso > 40 kg que puedan deglutir las cápsulas también pueden recibir tratamiento con una cápsula de 75 mg dos veces al día o una cápsula de 30 mg más otra de 45 mg dos veces al día, como alternativa a la dosis recomendada de Tamiflu en suspensión.

La dosis oral recomendada de Tamiflu en los niños ≥ 1 año de edad es:

Peso corporal	Dosis recomendada durante 5 días	Cantidad de suspensión oral (6mg/mL)
≤ 15 kg	30 mg 2 veces al día	5.0 mL 2 veces al día
> 15 to 23 kg	45 mg 2 veces al día	7.5 mL 2 veces al día
> 23 kg to 40 kg	60 mg 2 veces al día	10.0 mL 2 veces al día
> 40 kg	75 mg 2 veces al día	12.5 mL 2 veces al día

Niños entre 6 meses y 1 año de edad

La dosis oral recomendada de Tamiflu en niños de 6-12 meses es de 3 mg/kg 2 veces al día durante 5 días.

La dosis oral recomendada de Tamiflu en los niños entre 6 meses y 1 año es de*:

Peso corporal	Dosis recomendada durante 5 días	Cantidad de suspensión oral (6 mg/ml)
3 kg	9 mg 2 veces al día	1,5 ml 2 veces al día
4 kg	12 mg 2 veces al día	2,0 ml 2 veces al día
5 kg	15 mg 2 veces al día	2,5 ml 2 veces al día
6 kg	18 mg 2 veces al día	3,0 ml 2 veces al día
7 kg	21 mg 2 veces al día	3,5 ml 2 veces al día
8 kg	24 mg 2 veces al día	4,0 ml 2 veces al día
9 kg	27 mg 2 veces al día	4,5 ml 2 veces al día
10 kg	30 mg 2 veces al día	5,0 ml 2 veces al día

* No se ha concebido esta tabla para que contenga todos los posibles pesos de esta población. En todos los pacientes entre 6 meses y 1 año, se debe usar una dosis de 3 mg/kg para determinar la dosis, independientemente del peso del paciente.

Prevención de la influenza

Adultos y adolescentes

La dosis oral recomendada de Tamiflu para la prevención de la influenza tras el contacto estrecho con una persona infectada es de 75 mg una vez al día, durante 10 días. Se debe iniciar el tratamiento en el plazo de 2 días después de la exposición. La dosis recomendada para la prevención durante un brote comunitario de influenza es de 75 mg una vez al día. Se ha demostrado su seguridad y eficacia durante un período de hasta 6 semanas. La protección se mantiene tanto tiempo como dure la administración.

Niños $\geq$ 1 año de edad

Los niños con un peso >40 kg que puedan deglutir las cápsulas, también pueden recibir tratamiento profiláctico con una cápsula de 75 mg 1 vez al día o una cápsula de 30 mg más una cápsula de 45 mg 1 vez al día, durante 10 días, como alternativa a la dosis recomendada de Tamiflu en suspensión.

Dosis oral profiláctica de Tamiflu recomendada para niños ≥ 1 año

Peso corporal	Dosis recomendada durante 10 días	Cantidad de suspensión oral (6 mg/mL)
≤ 15 kg	30 mg 1 vez al día	5.0 mL una vez al día
> 15 to 23 kg	45 mg 1 vez al día	7.5 mL una vez al día
> 23 kg to 40 kg	60 mg 1 vez al día	10.0 mL una vez al día
> 40 kg	75 mg 1 vez al día	12.5 mL una vez al día

Acta No. 21 de 2014

Página 110 de 362

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Es recomendable que el farmacéutico prepare la suspensión oral de Tamiflu antes de dispensarla al paciente.

Pautas posológicas especiales

Pacientes con insuficiencia renal

Tratamiento de la influenza

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con un aclaramiento de creatinina >60 ml/min. En los pacientes con un aclaramiento de creatinina >30 - 60 ml/min se recomienda reducir la dosis de Tamiflu a 30 mg dos veces al día, durante 5 días. En los pacientes con un aclaramiento de creatinina de 10-30 ml/min se recomienda reducir la dosis de Tamiflu a 30 mg una vez al día, durante 5 días. A los pacientes en hemodiálisis periódica se les puede administrar una dosis inicial de 30 mg de Tamiflu antes de comenzar la diálisis si se presentan síntomas gripales en las 48 horas entre las sesiones de diálisis. Para mantener la concentración plasmática en un nivel terapéutico, debe administrarse una dosis de 30 mg después de cada sesión de hemodiálisis. En los pacientes en diálisis peritoneal se recomienda para el tratamiento una dosis de 30 mg de Tamiflu administrada antes de comenzar la diálisis, seguida de nuevas dosis de 30 mg cada 5 días. La farmacocinética del oseltamivir no se ha estudiado en pacientes con "nefropatía terminal" (es decir, con un aclaramiento de creatinina <10 ml/min) no dializados, por lo que no pueden darse pautas posológicas para este grupo.

Prevención de la influenza

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con un aclaramiento de creatinina >60 ml/min. En los pacientes con un aclaramiento de creatinina >30 - 60 ml/min se recomienda reducir la dosis de Tamiflu a 30 mg una vez al día. En los pacientes con un aclaramiento de creatinina de 10-30 ml/min que reciben Tamiflu, se recomienda reducir la dosis a 30 mg cada 2 días. A los pacientes en hemodiálisis periódica se les puede administrar una dosis inicial de 30 mg de Tamiflu antes de comenzar la diálisis. Para mantener la concentración plasmática en un nivel terapéutico, debe administrarse una dosis de 30 mg después de cada dos sesiones de hemodiálisis. En los pacientes en diálisis peritoneal, se recomienda para la profilaxis una dosis inicial de 30 mg de Tamiflu administrada antes de iniciar la diálisis, seguida de nuevas dosis de 30 mg cada 7 días. La farmacocinética del oseltamivir no se ha estudiado en pacientes con "enfermedad renal terminal" (es decir, con un aclaramiento de creatinina <10 ml/min) no dializados, por lo que no pueden darse pautas posológicas para este grupo.

Pacientes con insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con disfunción hepática leve o moderada, tanto en el tratamiento como en la prevención de la influenza. No se han estudiado la seguridad ni la farmacocinética en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Pacientes inmunodeprimidos

Se recomienda la prevención estacional durante 12 semanas en los pacientes inmunodeprimidos ≥ 1 año de edad. No es necesario ajustar la dosis.

Ancianos

Ni el tratamiento ni la prevención de la influenza con Tamiflu requieren ajustes posológicos en los pacientes ancianos.

Niños

No se ha estudiado la eficacia de Tamiflu en niños menores de 1 año. Los datos farmacocinéticos indican que una dosis de 3 mg/kg 2 veces al día en niños de 6-12 meses de edad da lugar a concentraciones plasmáticas del profármaco y del metabolito activo que previsiblemente serán eficaces desde el punto de vista clínico, con un perfil de seguridad comparable al observado en niños de mayor edad y adultos

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de la evaluación farmacológica de la nueva concentración para el producto de la referencia. Adicionalmente el interesado solicita aprobación de la información para prescribir e inserto versión marzo de 2014.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto con el fin de evaluar de manera más contundente el balance riesgo beneficio del producto para la indicación propuesta.

Adicionalmente, la Sala solicita a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos – Grupo Programas Especiales – Farmacovigilancia, realice un informe de seguridad para el principio activo oseltamivir.

3.1.6.2. ROBAXACET®

Expediente : 20080585
Radicado : 2014095983
Fecha : 2014/08/01
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición: Cada tableta recubierta contiene acetaminofén 325 mg / metocarbamol 400 mg

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: Analgésico y relajante muscular (espasmo del músculo esquelético). Robaxacet ® contiene un analgésico (acetaminofén) para aliviar el dolor y un relajante muscular (metocarbamol) para aliviar el espasmo muscular

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los ingredientes activos acetaminofén / metocarbamol o cualquier otro componente del producto.

Precauciones y Advertencias: Mantener fuera del alcance de los niños. No utilizar con otros productos que contengan acetaminofén (paracetamol) o metocarbamol. Uso en adultos únicamente. No tome más de la dosis recomendada. Tomar más de la dosis máxima diaria puede causar daño hepático grave o potencialmente mortal.

Detenga el uso y consulte a su médico si usted desarrolla reacciones alérgicas tales como respiración sibilante, erupción en la piel, picazón o si los síntomas persisten o se empeoran por más de 5 días o la fiebre dura más de 3 días.

No use sin consultar al médico si usted presenta alcoholismo crónico, enfermedad hepática o renal grave, en caso de embarazo, lactancia o de otra enfermedad que este bajo el cuidado de un médico.

No lo use con un inhibidor de la monoamino oxidasa (IMAO) o por dos semanas después de dejar de tomar el IMAO. Consulte a un médico antes de combinarlo con los medicamentos para la presión arterial alta, depresión o salicilatos, cualquier otro medicamento incluyendo medicamentos prescritos ó medicamentos para la fiebre y el dolor.

Acta No. 21 de 2014

Página 113 de 362

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Puede causar somnolencia o mareos. Consulte a un médico antes de usarlo si está tomando medicamentos para dormir, sedantes o tranquilizantes o medicamentos para el resfriado y la alergia, ya que estos medicamentos pueden aumentar la somnolencia. Evite las bebidas alcohólicas, la conducción de vehículos de motor o maquinaria.

En caso de sobredosis accidental: Póngase en contacto con un médico o centro de urgencias inmediatamente, incluso si no se da cuenta de posibles signos o síntomas tales como aumento de la sudoración, náuseas, vómitos, dolor de estómago, visión borrosa y pérdida de apetito.

El acetaminofén puede causar reacciones alérgicas severas. Si usted presenta una reacción en la piel tal como enrojecimiento, ampollas ó rash, suspenda su uso y consulte al médico para asistencia inmediata.

Interacciones:

No lo use con un inhibidor de la monoamino oxidasa (IMAO) o por dos semanas después de dejar de tomar el IMAO. Consulte a un médico antes de combinarlo con los medicamentos para la presión arterial alta, depresión o salicilatos, cualquier otro medicamento incluyendo medicamentos prescritos ó medicamentos para la fiebre y el dolor.

Sobredosis:

En caso de sobredosis accidental, discontinuar el uso y consultar para asistencia médica inmediata.

Reacciones adversas:

- Acetaminofén:

Alteraciones en piel y tejido subcutáneo: Rash, urticaria (prurito). Muy raro: Reacciones serias en piel (incluyendo reacciones cutáneas severas tales como síndrome de Stevens Johnson, necrólisis epidérmica tóxica y exantema pustuloso agudo generalizado.

Alteraciones generales y en el sitio de administración: Hipotermia.

Gastrointestinal: Dolor abdominal, constipación, diarrea, náusea, vómito, hemorragia gastrointestinal.

Hepático: Hepatotoxicidad. Falla hepática

Renal: Nefrotoxicidad

Neurológico: Cefalea, insomnio.

Psiquiátrico: Agitación

Respiratorio: Atelectasias, neumonitis.

Acta No. 21 de 2014

Página 114 de 362

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

- Metocarbamol:

Comunes:

Dermatológicas: Enrojecimiento, prurito, rash, urticaria.

Gastrointestinal: Indigestión, náusea, vómito.

Musculoesqueléticas: Incoordinación muscular (leve), miastenia gravis.

Neurológicas: Mareo, cefalea, nistagmus, somnolencia, vértigo, ataxia.

Ojos: Visión borrosa, conjuntivitis, diplopía, nistagmus.

Psiquiátricas: Nerviosismo.

Serias:

Cardiovascular: Bradiarritmia, hipotensión, síncope.

Hematológicas: Hemólisis, leucopenia.

Inmunológico: Reacción anafiláctica.

Interacciones:

No lo use con un inhibidor de la monoamino oxidasa (IMAO) o por dos semanas después de dejar de tomar el IMAO. Consulte a un médico antes de combinarlo con los medicamentos para la presión arterial alta, depresión o salicilatos, cualquier otro medicamento incluyendo medicamentos prescritos ó medicamentos para la fiebre y el dolor.

Dosificación y Grupo Etario: Adultos y mayores de 12 años: 1 tableta cada 4 ó 6 horas dependiendo de la intensidad del dolor. No exceder de 6 tabletas en 24 horas.

Vía de Administración: Vía Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

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

Composición: Cada tableta recubierta contiene acetaminofén 325 mg / metocarbamol 400 mg

Acta No. 21 de 2014

Página 115 de 362

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: Analgésico y relajante muscular (espasmo del músculo esquelético).

Robaxacet ® contiene un analgésico (acetaminofén) para aliviar el dolor y un relajante muscular (metocarbamol) para aliviar el espasmo muscular

Contraindicaciones:

- **Hipersensibilidad a los ingredientes activos acetaminofén/metocarbamol o cualquier otro componente del producto.**
- **Deficiencia conocida de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa.**
- **Deterioro de la función hepática**
- **Síndrome de Gilbert**
- **Deterioro de la función renal**

Precauciones y Advertencias: Mantener fuera del alcance de los niños. No utilizar con otros productos que contengan acetaminofén (paracetamol) o metocarbamol. Uso en adultos únicamente. No tome más de la dosis recomendada. Tomar más de la dosis máxima diaria puede causar daño hepático grave o potencialmente mortal.

Detenga el uso y consulte a su médico si usted desarrolla reacciones alérgicas tales como respiración sibilante, erupción en la piel, picazón o si los síntomas persisten o se empeoran por más de 5 días o la fiebre dura más de 3 días.

No use sin consultar al médico si usted presenta alcoholismo crónico, enfermedad hepática o renal grave, en caso de embarazo, lactancia o de otra enfermedad que este bajo el cuidado de un médico.

No lo use con un inhibidor de la monoamino oxidasa (IMAO) o por dos semanas después de dejar de tomar el IMAO. Consulte a un médico antes de combinarlo con los medicamentos para la presión arterial alta, depresión o salicilatos, cualquier otro medicamento incluyendo medicamentos prescritos ó medicamentos para la fiebre y el dolor.

Puede causar somnolencia o mareos. Consulte a un médico antes de usarlo si está tomando medicamentos para dormir, sedantes o tranquilizantes o medicamentos para el resfriado y la alergia, ya que estos medicamentos pueden

aumentar la somnolencia. Evite las bebidas alcohólicas, la conducción de vehículos de motor o maquinaria.

Deficiencia conocida de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa (G6PD) (puede conducir anemia hemolítica)

En caso de sobredosis accidental: Póngase en contacto con un médico o centro de urgencias inmediatamente, incluso si no se da cuenta de posibles signos o síntomas tales como aumento de la sudoración, náuseas, vómitos, dolor de estómago, visión borrosa y pérdida de apetito.

El acetaminofén puede causar reacciones alérgicas severas. Si usted presenta una reacción en la piel tal como enrojecimiento, ampollas ó rash, suspenda su uso y consulte al médico para asistencia inmediata.

Interacciones:

No lo use con un inhibidor de la monoamino oxidasa (IMAO) o por dos semanas después de dejar de tomar el IMAO. Consulte a un médico antes de combinarlo con los medicamentos para la presión arterial alta, depresión o salicilatos, cualquier otro medicamento incluyendo medicamentos prescritos ó medicamentos para la fiebre y el dolor.

Sobredosis:

En caso de sobredosis accidental, discontinuar el uso y consultar para asistencia médica inmediata.

Reacciones adversas:

- Acetaminofén:

Alteraciones en piel y tejido subcutáneo: Rash, urticaria (prurito). Muy raro: Reacciones serias en piel (incluyendo reacciones cutáneas severas tales como síndrome de Stevens Johnson, necrólisis epidérmica tóxica y exantema pustuloso agudo generalizado.

Alteraciones generales y en el sitio de administración: Hipotermia.

Gastrointestinal: Dolor abdominal, constipación, diarrea, náusea, vómito, hemorragia gastrointestinal.

Hepático: Hepatotoxicidad. Falla hepática

Renal: Nefrotoxicidad

Neurológico: Cefalea, insomnio.

Psiquiátrico: Agitación

Respiratorio: Atelectasias, neumonitis.

- Metocarbamol:

Comunes:

Dermatológicas: Enrojecimiento, prurito, rash, urticaria.

Gastrointestinal: Indigestión, náusea, vómito.

Musculoesqueléticas: Incoordinación muscular (leve), miastenia gravis.

Neurológicas: Mareo, cefalea, nistagmus, somnolencia, vértigo, ataxia.

Ojos: Visión borrosa, conjuntivitis, diplopía, nistagmus.

Psiquiátricas: Nerviosismo.

Serías:

Cardiovascular: Bradiarritmia, hipotensión, síncope.

Hematológicas: Hemólisis, leucopenia.

Inmunológico: Reacción anafiláctica.

Interacciones:

No lo use con un inhibidor de la monoamino oxidasa (IMAO) o por dos semanas después de dejar de tomar el IMAO. Consulte a un médico antes de combinarlo con los medicamentos para la presión arterial alta, depresión o salicilatos, cualquier otro medicamento incluyendo medicamentos prescritos ó medicamentos para la fiebre y el dolor.

Dosificación y Grupo Etario: Adultos y mayores de 12 años: 1 tableta cada 4 ó 6 horas dependiendo de la intensidad del dolor. No exceder de 6 tabletas en 24 horas.

Vía de Administración: Vía Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 15.1.0.0.N20

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

3.1.6.3. ALGIMIDE NF

Expediente : 20081179
Radicado : 2014102450
Fecha : 2014/08/15
Interesado : Laboratorios Siegfried S.A.S
Fabricante : Laboratorios Siegfried S.A.S

Composición: Cada tableta contiene acetaminofén 325 mg + codeína 8 mg

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Analgésico moderadamente narcótico. En trastornos dolorosos como cefaleas, dismenorrea, procesos con algias músculo-esqueléticas, mialgias y neuralgias, ejerce acción antipirética

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al acetaminofén, a clorhidrato de propacetamol (profármaco del paracetamol), a codeína o a alguno de los excipientes. Depresión respiratoria de cualquier grado por el efecto depresor respiratorio de la codeína

Precauciones: Se administrará con precaución en pacientes con trastornos de la función hepática y/o renal, anemia, ascitis, toxemia del embarazo, shock hipovolémico o séptico, depresión del sistema nervioso, insuficiencia cardiorespiratoria crónica, otras enfermedades cardíacas o pulmonares, en pacientes debilitados y ancianos, con lesiones intracraneanas, hipotiroidismo, insuficiencia suprarrenal, e hipertrofia prostática. Extrema precaución en pacientes con anoxia, depresión respiratoria, convulsiones, alcoholismo agudo, hipotiroidismo, asma bronquial, EPOC.

Al igual que con todos los analgésicos deben evitarse tratamientos muy prolongados. La administración del preparado está supeditada a la aparición de los síntomas dolorosos. A medida que éstos desaparezcan, deberá suspenderse esta medicación. No exceder la dosis recomendada.

Se recomienda precaución en pacientes asmáticos sensibles al ácido acetilsalicílico, debido a que se han descrito ligeras reacciones broncoespásticas con paracetamol (reacción cruzada) en estos pacientes, aunque solo se manifestaron en el 5% de los ensayados.

La utilización de acetaminofén en pacientes que consumen habitualmente alcohol (tres o más bebidas alcohólicas al día), puede producir daño hepático.

Acta No. 21 de 2014

Página 119 de 362

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

En alcohólicos crónicos no se debe administrar más de 2 g/día de acetaminofén
En caso de trauma craneal y presión intracraneal elevada la codeína puede aumentar la presión del líquido cefalorraquídeo.

Advertencias: Se administrará con precaución en pacientes con trastornos de la función hepática y/o renal, anemia, ascitis, toxemia del embarazo, shock hipovolémico o séptico, depresión del sistema nervioso, insuficiencia cardiorespiratoria crónica, otras enfermedades cardíacas o pulmonares, en pacientes debilitados y ancianos, con lesiones intracraneanas, hipotiroidismo, insuficiencia suprarrenal, e hipertrofia prostática. Extrema precaución en pacientes con anoxia, depresión respiratoria, convulsiones, alcoholismo agudo, hipotiroidismo, asma bronquial, EPOC.

Al igual que con todos los analgésicos deben evitarse tratamientos muy prolongados. La administración del preparado está supeditada a la aparición de los síntomas dolorosos. A medida que éstos desaparezcan, deberá suspenderse esta medicación. No exceder la dosis recomendada.

Se recomienda precaución en pacientes asmáticos sensibles al ácido acetilsalicílico, debido a que se han descrito ligeras reacciones broncoespásticas con paracetamol (reacción cruzada) en estos pacientes, aunque solo se manifestaron en el 5% de los ensayados.

La utilización de acetaminofén en pacientes que consumen habitualmente alcohol (tres o más bebidas alcohólicas al día), puede producir daño hepático.

En alcohólicos crónicos no se debe administrar más de 2 g/día de acetaminofén
En caso de trauma craneal y presión intracraneal elevada la codeína puede aumentar la presión del líquido cefalorraquídeo.

Reacciones adversas: La valoración de la frecuencia de las reacciones adversas se basa en los siguientes criterios:

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 conocidas (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

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

Las reacciones adversas de acetaminofén son, por lo general, raras o muy raras:

Trastornos generales:

Raras: Malestar

Muy raras: Reacciones de hipersensibilidad que oscilan, entre una simple erupción cutánea o una urticaria y shock anafiláctico.

Trastornos gastrointestinales:

Raras: Niveles aumentados de transaminasas hepáticas.

Muy raras: Hepatotoxicidad (ictericia).

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

Muy raras: Hipoglucemia.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Muy raras: Trombocitopenia, agranulocitosis, leucopenia, neutropenia, anemia hemolítica.

Trastornos cardíacos:

Raras: Hipotensión.

Trastornos renales y urinarios:

Muy raras: Piuria estéril (orina turbia), efectos renales adversos (ver sección 4.4).

Las reacciones adversas a la codeína son, por lo general, raras o muy raras:

Trastornos generales:

Raras: Malestar, somnolencia.

Muy raras: Reacciones de hipersensibilidad que oscilan, entre una simple erupción cutánea o una urticaria y shock anafiláctico. Fiebre,

Trastornos gastrointestinales:

Raras: Estreñimiento, náuseas.

Muy raras: Ictericia,

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Muy raras: Trombocitopenia, agranulocitosis, leucopenia, neutropenia, anemia hemolítica

Interacciones: Relacionadas con el acetaminofén:

El acetaminofén se metaboliza intensamente en el hígado, por lo que puede interaccionar con otros medicamentos que utilicen las mismas vías metabólicas o sean capaces de actuar, inhibiendo o induciendo, tales vías. Algunos de sus metabolitos son hepatotóxicos, por lo que la administración conjunta con potentes inductores enzimáticos (rifampicina, determinados anticonvulsivantes, etc.) puede conducir a reacciones de hepatotoxicidad, especialmente cuando se emplean dosis elevadas de acetaminofén.

Interacciones potencialmente más relevantes:

- Alcohol etílico: Potenciación de la toxicidad del acetaminofén, por posible inducción de la producción hepática de productos hepatotóxicos derivados del acetaminofén.
- Anticoagulantes orales (acenocumarol, warfarina): posible potenciación del efecto anticoagulante, por inhibición de la síntesis hepática de factores de coagulación. No obstante, dada la aparentemente escasa relevancia clínica de esta interacción en la mayoría de los pacientes, se considera la alternativa terapéutica analgésica con salicilatos, cuando existe terapia con anticoagulantes. Sin embargo, la dosis y duración del tratamiento deben ser lo más bajo posibles, con monitorización periódica del INR.
- Anticolinérgicos (glicopirronio, propantelina): Disminución en la absorción del acetaminofén, con posible inhibición de su efecto, por la disminución de velocidad en el vaciado gástrico).
- Anticonceptivos hormonales/estrógenos: Disminución de los niveles plasmáticos de acetaminofén, con posible inhibición de su efecto, por posible inducción de su metabolismo.
- Anticonvulsivantes (fenitoína, fenobarbital, metilfenobarbital, primidona): Disminución de la biodisponibilidad del acetaminofén así como potenciación de la hepatotoxicidad a sobredosis debido a la inducción del metabolismo hepático.
- Carbón activado: Disminuye la absorción del acetaminofén cuando se administra inmediatamente después de una sobredosis.
- Cloranfenicol: Potenciación de la toxicidad del cloranfenicol, por posible inhibición de su metabolismo hepático.
- Isoniazida: Disminución del aclaramiento de acetaminofén, con posible potenciación de su acción y/o toxicidad, por inhibición de su metabolismo hepático.
- Lamotrigina: Disminución de la biodisponibilidad de lamotrigina, con posible reducción de su efecto, por posible inducción de su metabolismo hepático.
- Metoclopramida y domperidona: Aumentan la absorción del acetaminofén en el intestino delgado, por el efecto de estos medicamentos sobre el vaciado gástrico.

- Probenecid: Incrementa la semivida plasmática del acetaminofén, al disminuir la degradación y excreción urinaria de sus metabolitos.
- Propanolol: Aumento de los niveles plasmáticos de acetaminofén, por posible inhibición de su metabolismo hepático,
- Resinas de intercambio iónico (colestiramina): Disminución en la absorción del acetaminofén, con posible inhibición de su efecto, por fijación del acetaminofén en intestino.
- Rifampicina: Aumento del aclaramiento del acetaminofén y formación de metabolitos hepatotóxicos de éste, por posible inducción de su metabolismo hepático
- Zidovudina: Aunque se ha descrito una posible potenciación de la toxicidad de la zidovudina (neutropenia, hepatotoxicidad) en pacientes aislados, no parece que exista ninguna interacción de carácter cinético entre ambos medicamentos.
- Interferencias con pruebas de diagnóstico: El acetaminofén puede alterar los valores de las determinaciones analíticas de ácido úrico y glucosa.

Relacionadas con la codeína:

- Agonistas-antagonistas morfínicos (nalbufina, buprenorfina, pentazocina): disminución del efecto analgésico por bloqueo competitivo de los receptores, con riesgo de aparición de síndrome de abstinencia.
- Alcohol: el alcohol potencia el efecto sedante de los analgésicos morfínicos. La alteración del estado de alerta puede hacer peligrosa la conducción de vehículos o la utilización de maquinaria. Evitar la ingesta de bebidas alcohólicas y de medicamentos que contengan alcohol.
- Otros depresores del sistema nervioso central (antidepresivos, sedantes, antihistamínicos H1 sedantes, ansiolíticos e hipnóticos neurolepticos, clonidina y relacionados, talidomida): potenciación de la depresión central. La alteración del estado de alerta puede hacer peligrosa la conducción de vehículos o la utilización de maquinaria.
- Otros analgésicos morfínicos, barbitúricos, benzodiacepinas: riesgo mayor depresión respiratoria, que puede ser fatal en caso de sobredosis.

Dosificación y Grupo Etario: Adultos y niños mayores de 15 años

En general, se recomienda, 1 tableta cada 6 horas. La dosis máxima por toma será de 2 tabletas y la dosis máxima diaria será de 8 tabletas. La ingestión de los comprimidos puede ayudarse con un sorbo de agua u otro líquido no alcohólico.

La posología se debe calcular por la dosis máxima permitida de codeína en adultos: 120 mg/día

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

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

Composición: Cada tableta contiene acetaminofén 325 mg + codeína 8 mg

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Analgésico moderadamente narcótico. En trastornos dolorosos como cefaleas, dismenorrea, procesos con algias músculo-esqueléticas, mialgias y neuralgias, ejerce acción antipirética

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al acetaminofén, a clorhidrato de propacetamol (profármaco del paracetamol), a codeína o a alguno de los excipientes.
- Deficiencia conocida de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa.
- Deterioro de la función hepática
- Síndrome de Gilbert
- Deterioro de la función renal
- Depresión respiratoria de cualquier grado por el efecto depresor respiratorio de la codeína

El uso de codeína se contraindica en niños en los que pueda existir un compromiso de la respiración como es el caso de trastornos neuromusculares, patología respiratoria o cardíaca grave, infecciones pulmonares o de vías aéreas superiores, trauma múltiple o aquellos niños que hayan sido sometidos a procedimientos quirúrgicos extensos.

La codeína se contraindica en pacientes menores de 18 años que vayan a ser intervenidos de amigdalectomía/adenoidectomía para el manejo del Síndrome de apnea obstructiva del sueño.

Acta No. 21 de 2014

Página 124 de 362

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Mujeres durante la lactancia.

Precauciones:

Solo deben ser utilizados para el tratamiento del dolor agudo moderado a severo en pacientes mayores de 12 años de edad, cuando no se consideren adecuados otros analgésicos como el paracetamol o el ibuprofeno.

La codeína deberá utilizarse en niños mayores de 12 años a la menor dosis eficaz y durante el menor tiempo posible. La dosis podrá repartirse hasta en 4 tomas diarias, administradas a intervalos no inferiores a 6 horas. La duración total del tratamiento deberá limitarse a 3 días. Se deberá informar a los pacientes o sus cuidadores para que consulten a su médico si al cabo de los tres días no se ha alcanzado alivio sintomático del dolor, o si presentan señales de alarma.

Se administrará con precaución en pacientes con trastornos de la función hepática y/o renal, anemia, ascitis, toxemia del embarazo, shock hipovolémico o séptico, depresión del sistema nervioso, insuficiencia cardiorespiratoria crónica, otras enfermedades cardíacas o pulmonares, en pacientes debilitados y ancianos, con lesiones intracraneanas, hipotiroidismo, insuficiencia suprarrenal, e hipertrofia prostática. Extrema precaución en pacientes con anoxia, depresión respiratoria, convulsiones, alcoholismo agudo, hipotiroidismo, asma bronquial, EPOC.

Al igual que con todos los analgésicos deben evitarse tratamientos muy prolongados. La administración del preparado está supeditada a la aparición de los síntomas dolorosos. A medida que éstos desaparezcan, deberá suspenderse esta medicación. No exceder la dosis recomendada.

Se recomienda precaución en pacientes asmáticos sensibles al ácido acetilsalicílico, debido a que se han descrito ligeras reacciones broncoespásticas con paracetamol (reacción cruzada) en estos pacientes, aunque solo se manifestaron en el 5% de los ensayados.

La utilización de acetaminofén en pacientes que consumen habitualmente alcohol (tres o más bebidas alcohólicas al día), puede producir daño hepático.

En alcohólicos crónicos no se debe administrar más de 2 g/día de acetaminofén

En caso de trauma craneal y presión intracraneal elevada la codeína puede aumentar la presión del líquido cefalorraquídeo.

Advertencias: Se administrará con precaución en pacientes con trastornos de la función hepática y/o renal, anemia, ascitis, toxemia del embarazo, shock hipovolémico o séptico, depresión del sistema nervioso, insuficiencia cardiorespiratoria crónica, otras enfermedades cardíacas o pulmonares, en pacientes debilitados y ancianos, con lesiones intracraneanas, hipotiroidismo, insuficiencia suprarrenal, e hipertrofia prostática. Extrema precaución en pacientes con anoxia, depresión respiratoria, convulsiones, alcoholismo agudo, hipotiroidismo, asma bronquial, EPOC.

Al igual que con todos los analgésicos deben evitarse tratamientos muy prolongados. La administración del preparado está supeditada a la aparición de los síntomas dolorosos. A medida que éstos desaparezcan, deberá suspenderse esta medicación. No exceder la dosis recomendada.

Se recomienda precaución en pacientes asmáticos sensibles al ácido acetilsalicílico, debido a que se han descrito ligeras reacciones broncoespásticas con paracetamol (reacción cruzada) en estos pacientes, aunque solo se manifestaron en el 5% de los ensayados.

La utilización de acetaminofén en pacientes que consumen habitualmente alcohol (tres o más bebidas alcohólicas al día), puede producir daño hepático.

En alcohólicos crónicos no se debe administrar más de 2 g/día de acetaminofén
En caso de trauma craneal y presión intracraneal elevada la codeína puede aumentar la presión del líquido cefalorraquídeo.

Reacciones adversas: La valoración de la frecuencia de las reacciones adversas se basa en los siguientes criterios:

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 conocidas (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

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

Las reacciones adversas de acetaminofén son, por lo general, raras o muy raras:

Trastornos generales:

Raras: Malestar

Muy raras: Reacciones de hipersensibilidad que oscilan, entre una simple erupción cutánea o una urticaria y shock anafiláctico.

Trastornos gastrointestinales:

Raras: Niveles aumentados de transaminasas hepáticas.

Muy raras: Hepatotoxicidad (ictericia).

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

Muy raras: Hipoglucemia.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Muy raras: Trombocitopenia, agranulocitosis, leucopenia, neutropenia, anemia hemolítica.

Trastornos cardíacos:

Raras: Hipotensión.

Trastornos renales y urinarios:

Muy raras: Piuria estéril (orina turbia), efectos renales adversos (ver sección 4.4).

Las reacciones adversas a la codeína son, por lo general, raras o muy raras:

Trastornos generales:

Raras: Malestar, somnolencia.

Muy raras: Reacciones de hipersensibilidad que oscilan, entre una simple erupción cutánea o una urticaria y shock anafiláctico. Fiebre,

Trastornos gastrointestinales:

Raras: Estreñimiento, náuseas.

Muy raras: Ictericia,

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Muy raras: Trombocitopenia, agranulocitosis, leucopenia, neutropenia, anemia hemolítica

Interacciones: Relacionadas con el acetaminofén:

El acetaminofén se metaboliza intensamente en el hígado, por lo que puede interactuar con otros medicamentos que utilicen las mismas vías metabólicas o sean capaces de actuar, inhibiendo o induciendo, tales vías. Algunos de sus metabolitos son hepatotóxicos, por lo que la administración conjunta con potentes inductores enzimáticos (rifampicina, determinados anticonvulsivantes, etc.) puede conducir a reacciones de hepatotoxicidad, especialmente cuando se emplean dosis elevadas de acetaminofén.

Interacciones potencialmente más relevantes:

- **Alcohol etílico:** Potenciación de la toxicidad del acetaminofén, por posible inducción de la producción hepática de productos hepatotóxicos derivados del acetaminofén.
- **Anticoagulantes orales (acenocumarol, warfarina):** posible potenciación del efecto anticoagulante, por inhibición de la síntesis hepática de factores de coagulación. No obstante, dada la aparentemente escasa relevancia clínica de esta interacción en la mayoría de los pacientes, se considera la alternativa terapéutica analgésica con salicilatos, cuando existe terapia con anticoagulantes. Sin embargo, la dosis y duración del tratamiento deben ser lo más bajo posibles, con monitorización periódica del INR.
- **Anticolinérgicos (glicopirronio, propantelina):** Disminución en la absorción del acetaminofén, con posible inhibición de su efecto, por la disminución de velocidad en el vaciado gástrico).
- **Anticonceptivos hormonales/estrógenos:** Disminución de los niveles plasmáticos de acetaminofén, con posible inhibición de su efecto, por posible inducción de su metabolismo.
- **Anticonvulsivantes (fenitoína, fenobarbital, metilfenobarbital, primidona):** Disminución de la biodisponibilidad del acetaminofén así como potenciación de la hepatotoxicidad a sobredosis debido a la inducción del metabolismo hepático.
- **Carbón activado:** Disminuye la absorción del acetaminofén cuando se administra inmediatamente después de una sobredosis.
- **Cloranfenicol:** Potenciación de la toxicidad del cloranfenicol, por posible inhibición de su metabolismo hepático.
- **Isoniazida:** Disminución del aclaramiento de acetaminofén, con posible potenciación de su acción y/o toxicidad, por inhibición de su metabolismo hepático.
- **Lamotrigina:** Disminución de la biodisponibilidad de lamotrigina, con posible reducción de su efecto, por posible inducción de su metabolismo hepático.

- **Metoclopramida y domeridona:** Aumentan la absorción del acetaminofén en el intestino delgado, por el efecto de estos medicamentos sobre el vaciado gástrico.
- **Probenecid:** Incrementa la semivida plasmática del acetaminofén, al disminuir la degradación y excreción urinaria de sus metabolitos.
- **Propanolol:** Aumento de los niveles plasmáticos de acetaminofén, por posible inhibición de su metabolismo hepático,
- **Resinas de intercambio iónico (colestiramina):** Disminución en la absorción del acetaminofén, con posible inhibición de su efecto, por fijación del acetaminofén en intestino.
- **Rifampicina:** Aumento del aclaramiento del acetaminofén y formación de metabolitos hepatotóxicos de éste, por posible inducción de su metabolismo hepático
- **Zidovudina:** Aunque se ha descrito una posible potenciación de la toxicidad de la zidovudina (neutropenia, hepatotoxicidad) en pacientes aislados, no parece que exista ninguna interacción de carácter cinético entre ambos medicamentos.
- **Interferencias con pruebas de diagnóstico:** El acetaminofén puede alterar los valores de las determinaciones analíticas de ácido úrico y glucosa.

Relacionadas con la codeína:

- **Agonistas-antagonistas morfinicos (nalbufina, buprenorfina, pentazocina):** disminución del efecto analgésico por bloqueo competitivo de los receptores, con riesgo de aparición de síndrome de abstinencia.
- **Alcohol:** el alcohol potencia el efecto sedante de los analgésicos morfinicos. La alteración del estado de alerta puede hacer peligrosa la conducción de vehículos o la utilización de maquinaria. Evitar la ingesta de bebidas alcohólicas y de medicamentos que contengan alcohol.
- **Otros depresores del sistema nervioso central (antidepresivos, sedantes, antihistamínicos H1 sedantes, ansiolíticos e hipnóticos neurolépticos, clonidina y relacionados, talidomida):** potenciación de la depresión central. La alteración del estado de alerta puede hacer peligrosa la conducción de vehículos o la utilización de maquinaria.
- **Otros analgésicos morfinicos, barbitúricos, benzodiacepinas:** riesgo mayor depresión respiratoria, que puede ser fatal en caso de sobredosis.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Acta No. 21 de 2014

Página 129 de 362

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

En cuanto a la posología, la Sala considera que el interesado debe ajustar el esquema posológico de acuerdo a lo conceptuado en el Acta No. 03 de 2014, numeral 3.6.1., en lo relacionado con la dosis máxima de acetaminofén por cuanto no se deben administrar más de 3 gramos por día ni sobrepasar los 500 mg por toma.

Norma Farmacológica: 19.3.0.0.N30

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

3.1.6.4. COMPLEGEL®

Expediente : 20080462
Radicado : 2014094726
Fecha : 2014/07/31
Interesado : Laboratorios Siegfried S.A.S
Fabricante : Arbofarma S.A.S

Composición: Cada tableta contiene citicolina 1000 mg

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Coadyuvante en el manejo de las afecciones degenerativas cerebrales determinadas por la edad

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la citicolina o a alguno de los excipientes. Está contraindicado su uso en pacientes con hipertensión del sistema nervioso parasimpático

Precauciones y Advertencias: Embarazo y lactancia

Reacciones adversas: Ocasionalmente, puede ejercer un discreto efecto hipotensor pasajero, a veces discretas sensaciones de náuseas y vértigo, inquietud y excitabilidad transitoria

Interacciones: Citicolina potencia los efectos de los medicamentos que contienen L-Dopa. Citicolina no debe administrarse conjuntamente con medicamentos que contengan centrofenoxina o meclofenoxato

Dosificación y Grupo Etario:

Adultos:

La dosis recomendada es de 500 a 2.000 mg/día, dependiendo de la gravedad del cuadro a tratar.

Personas de edad avanzada:

Citicolina no requiere ningún ajuste de dosificación específico para este grupo de edad.

Población pediátrica: La experiencia en niños es limitada, por lo que sólo debería administrarse en el caso de que el beneficio terapéutico esperado fuera mayor que cualquier posible riesgo

Vía de Administración: Vía oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

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

Composición: Cada tableta contiene citicolina 1000 mg

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Coadyuvante en el manejo de las afecciones degenerativas cerebrales determinadas por la edad

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la citicolina o a alguno de los excipientes. Está contraindicado su uso en pacientes con hipertensión del sistema nervioso parasimpático

Acta No. 21 de 2014

Página 131 de 362

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Precauciones y Advertencias: Embarazo y lactancia

Reacciones adversas: Ocasionalmente, puede ejercer un discreto efecto hipotensor pasajero, a veces discretas sensaciones de náuseas y vértigo, inquietud y excitabilidad transitoria

Interacciones: Citicolina potencia los efectos de los medicamentos que contienen L-Dopa. Citicolina no debe administrarse conjuntamente con medicamentos que contengan centofenoxina o meclofenoxato

Dosificación y Grupo Etario:

Adultos:

La dosis recomendada es de 500 a 2.000 mg/día, dependiendo de la gravedad del cuadro a tratar.

Personas de edad avanzada:

Citicolina no requiere ningún ajuste de dosificación específico para este grupo de edad.

Población pediátrica: La experiencia en niños es limitada, por lo que sólo debería administrarse en el caso de que el beneficio terapéutico esperado fuera mayor que cualquier posible riesgo

Vía de Administración: Vía oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 19.18.0.0.N30

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

3.1.6.5. COMPLEGEL®INYECTABLE

Expediente : 20080465

Acta No. 21 de 2014

Página 132 de 362

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Radicado : 2014094739
Fecha : 2014/07/31
Interesado : Laboratorios Siegfried S.A.S
Fabricante : Arbofarma S.A.S

Composición: Cada ampolla de 4 mL contiene 2000 mg de citicolina (como sal sódica).

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Presentaciones comerciales: Ampolla x 2000 mg

Indicaciones: Coadyuvante en el manejo de las afecciones degenerativas cerebrales determinadas por la edad

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la citicolina o a alguno de los excipientes.

Está contraindicado su uso en pacientes con hipertonía del sistema nervioso parasimpático

Precauciones y Advertencias:

Cuando se utiliza la vía intravenosa la administración debe ser lenta (3 a 5 minutos, dependiendo de la dosis).

Cuando se administra en perfusión intravenosa por goteo, el ritmo de perfusión debe ser de 40 a 60 gotas/minuto.

En caso de hemorragia intracraneal persistente se recomienda no sobrepasar la dosis de 1000 mg de citicolina al día, en administración intravenosa muy lenta (30 gotas/minuto).

Embarazo y lactancia

Reacciones adversas: Trastornos psiquiátricos: Alucinaciones

Trastornos del sistema nervioso: Cefalea, Vértigo

Trastornos vasculares: Hipertensión arterial, hipotensión arterial

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Disnea

Trastornos gastrointestinales: Náuseas, vómitos, diarrea ocasional

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Rubor, urticaria, exantemas, púrpura

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Escalofríos, edema

Acta No. 21 de 2014

Página 133 de 362

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Interacciones: Citicolina potencia los efectos de los medicamentos que contienen L-Dopa.

Citicolina no debe administrarse conjuntamente con medicamentos que contengan centrofenoxina o meclofenoxato

Dosificación y Grupo Etario: Adultos:

La dosis recomendada es de 500 a 2.000 mg/día, dependiendo de la gravedad del cuadro a tratar.

Personas de edad avanzada:

Citicolina no requiere ningún ajuste de dosificación específico para este grupo de edad.

Población pediátrica

La experiencia en niños es limitada, por lo que sólo debería administrarse en el caso de que el beneficio terapéutico esperado fuera mayor que cualquier posible riesgo.

Vía de Administración: La forma inyectable puede administrarse por vía intramuscular, vía intravenosa lenta (3 a 5 minutos, dependiendo de la dosis) o en perfusión intravenosa por goteo.

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

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

Composición: Cada ampolla de 4 mL contiene 2000 mg de citicolina (como sal sódica).

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Presentaciones comerciales: Ampolla x 2000 mg

Indicaciones: Coadyuvante en el manejo de las afecciones degenerativas cerebrales determinadas por la edad

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la citicolina o a alguno de los excipientes.

Está contraindicado su uso en pacientes con hipertonía del sistema nervioso parasimpático

Precauciones y Advertencias:

Cuando se utiliza la vía intravenosa la administración debe ser lenta (3 a 5 minutos, dependiendo de la dosis).

Cuando se administra en perfusión intravenosa por goteo, el ritmo de perfusión debe ser de 40 a 60 gotas/minuto.

En caso de hemorragia intracraneal persistente se recomienda no sobrepasar la dosis de 1000 mg de citicolina al día, en administración intravenosa muy lenta (30 gotas/minuto).

Embarazo y lactancia

Reacciones adversas: Trastornos psiquiátricos: Alucinaciones

Trastornos del sistema nervioso: Cefalea, Vértigo

Trastornos vasculares: Hipertensión arterial, hipotensión arterial

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Disnea

Trastornos gastrointestinales: Náuseas, vómitos, diarrea ocasional

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Rubor, urticaria, exantemas, púrpura

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Escalofríos, edema

Interacciones: Citicolina potencia los efectos de los medicamentos que contienen L-Dopa.

Citicolina no debe administrarse conjuntamente con medicamentos que contengan centrofenoxina o meclofenoxato

Dosificación y Grupo Etario: Adultos:

La dosis recomendada es de 500 a 2.000 mg/día, dependiendo de la gravedad del cuadro a tratar.

Personas de edad avanzada:

Citicolina no requiere ningún ajuste de dosificación específico para este grupo de edad.

Población pediátrica

La experiencia en niños es limitada, por lo que sólo debería administrarse en el caso de que el beneficio terapéutico esperado fuera mayor que cualquier posible riesgo.

Vía de Administración: La forma inyectable puede administrarse por vía intramuscular, vía intravenosa lenta (3 a 5 minutos, dependiendo de la dosis) o en perfusión intravenosa por goteo.

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 19.18.0.0.N30

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

3.1.6.6. SEGUFEM

Expediente : 20081167
Radicado : 2014102348
Fecha : 2014/08/15
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano
Fabricante : Laboratorio Franco Colombiano

Composición: Cada tableta recubierta contiene estradiol valerato 2 mg, dienogest 2 mg

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: Terapia de reemplazo hormonal continúa para el tratamiento de los signos y síntomas asociados a la menopausia.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto. Embarazo y lactancia. Tumores hormono-dependientes conocidos o sospechados. Antecedentes o presencia de trastornos cardiovasculares o cerebrovasculares. Presencia de uno o varios factores de riesgo para trombosis venosa o arterial como Diabetes mellitus con síntomas vasculares, hipertensión arterial severa, dislipoproteinemia severa. Predisposición hereditaria a trombosis venosa o arterial por resistencia a la proteína C activada, deficiencia de Antitrombina III, deficiencia de proteínas C o S, hiperhomocisteinemia y/o presencia de anticuerpos antifosfolípidos. Hemorragias vaginales de etiología no determinada. Trastornos severos de la función hepática o renal. Pankreatitis. Migraña con síntomas neurológicos focales.

Precauciones: Segufem es una combinación hormonal compuesta por un estrógeno (Valerato de estradiol) y una progestina (Dienogest). El uso y consumo de combinaciones hormonales de estrógenos y progestinas se puede asociar a un incremento en el riesgo de tromboembolismo venoso, frente al no uso o consumo de las mismas. Este riesgo es mayor durante el primer año de tratamiento con Segufem.

El riesgo de tromboembolismo venoso está influido directamente por las condiciones particulares del paciente; este riesgo se puede aumentar con la edad, antecedentes familiares de primer grado con tromboembolismo venoso, inmovilización prolongada por una condición crónica o cirugía de cualquier tipo, obesidad ($IMC > 30 \text{ Kg/m}^2$), trastornos autoinmunes o dilataciones varicosas en los miembros inferiores.

El riesgo de tromboembolismo arterial está influido directamente por las condiciones particulares del paciente; este riesgo se puede aumentar por la edad, tabaquismo, dislipoproteinemia, obesidad ($IMC > 30 \text{ Kg/m}^2$), hipertensión arterial no controlada, migraña, valvulopatías cardíacas, fibrilación auricular, antecedentes familiares de primer grado con tromboembolismo arterial y/o enfermedades autoinmunes.

Alteraciones agudas o crónicas de la función hepática pueden requerir de la suspensión parcial o definitiva del tratamiento con Segufem (hasta que los marcadores de la función hepática regresen a valores normales). Mujeres con antecedente de colestasis o ictericia en el embarazo, tienen un riesgo mayor de colestasis asociada al consumo de una combinación hormonal.

La evidencia científica disponible no ha demostrado que el consumo de combinaciones de Valerato de Estradiol y Dienogest alteren la resistencia periférica a la insulina. Sin

embargo se recomienda que las pacientes diabéticas que se hallen en tratamiento con Segufem, tengan un seguimiento estricto por parte de su médico tratante.

El consumo de combinaciones hormonales compuestas por estrógenos y progestinas eventualmente se asocia a la presencia de cloasma, siendo mayor esta posibilidad en aquellas mujeres con antecedente de cloasma en el embarazo. Estas pacientes deben limitar su tiempo de exposición al sol, mientras se hallan en tratamiento con Segufem.

El régimen continuo de Segufem está diseñado para inducir en la paciente un estado de amenorrea. El tiempo en alcanzar esta condición es variable entre las usuarias y se puede asociar a la presencia de sangrados irregulares o manchado genital. Si se presenta un sangrado posterior al periodo de amenorrea inducido por Segufem, se recomienda la consulta y valoración por el médico tratante.

Las pacientes con antecedentes o presencia de tumores dependientes de estrógenos (seno, ovario, endometrio o colon) no deben recibir tratamiento con Segufem.

La paciente portadora de las siguientes entidades puede tener alteraciones en el control y curso clínico de las mismas, cuando recibe tratamiento con Segufem: Epilepsia, condiciones benignas de los senos, Migraña, Porfiria, Ootosclerosis, Lupus eritematoso sistémico u otras enfermedades autoinmunes y Corea menor. Se recomienda un control estricto en este tipo de situaciones, si el médico decide dar tratamiento con Segufem.

Reacciones adversas: Las reacciones adversas más frecuentemente informadas con el consumo de combinaciones hormonales de estrógenos y progestinas son dolor y tensión mamarios, náuseas, sangrado irregular del tracto genital femenino y cefaleas, los cuales pueden ser reportados entre el 5 y 10% de las usuarias. Se ha reportado disminución del deseo sexual entre el 1 y 2% de las usuarias regulares de combinaciones hormonales de estrógenos y progestinas. Este tipo de reacciones adversas por lo general no son serias, son transitorias y no ameritan la suspensión del tratamiento.

Interacciones:

El consumo concomitante de Fenitoína, Fenobarbital, Primidona, Bosenta, Carbamazepina y la hierba de san Juan, inducen las enzimas hepáticas, por lo cual pueden aumentar la depuración de las hormonas que componen a Segufem.

El uso concomitante de Rifampicina, Ketoconazol y/o Eritromicina afecta el comportamiento farmacocinético de los componentes de Segufem. El consumo de

Rifampicina en mujeres posmenopáusicas que usan la combinación de Valerato de Estradiol y Dienogest, disminuye el AUC_(0-24 h) del Estradiol en 56% y la C_{max} en 75%; la interacción de Rifampicina con Dienogest, también reduce la C_{max} de Dienogest en 48% y la AUC_(0-24 h) en 17%. El uso concomitante de Ketoconazol en mujeres posmenopáusicas aumenta la exposición al Estradiol en 165% y de Dienogest en 286%. La coadministración de Eritromicina incrementa la C_{max} de Estradiol en 151% y el AUC_(0-24 h) en 133%; la Eritromicina también aumenta la C_{max} de Dienogest en 133% y el AUC_(0-24 h) en 162% respectivamente.

Los inhibidores de la proteasa del VIH con potencial inductor de las enzimas hepáticas como Ritonavir, Nelfinavir, o inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos como Neviparine o Efavirenz, pueden alterar el metabolismo hepático y por consiguiente el comportamiento farmacológico de Segufem.

Dosificación y grupo etario:

Dosificación: Una tableta de Segufem al día en forma continua. El tiempo de tratamiento con Segufem depende del cuadro clínico del paciente y del criterio y evaluación médicos.

Grupo etáreo: Mujeres en condición de perimenopausia o menopausia que se hallen en amenorrea o con deseo de suspender la menstruación. Las mujeres deben tener certeza de no hallarse en embarazo antes de iniciar el tratamiento.

Vía de administración: Oral.

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

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

Composición: Cada tableta recubierta contiene estradiol valerato 2 mg, dienogest 2 mg

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Acta No. 21 de 2014

Página 139 de 362

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Indicaciones: Terapia de reemplazo hormonal continuo para el tratamiento de los signos y síntomas asociados a la menopausia.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto. Embarazo y lactancia. Tumores hormono-dependientes conocidos o sospechados. Antecedentes o presencia de trastornos cardiovasculares o cerebrovasculares. Presencia de uno o varios factores de riesgo para trombosis venosa o arterial como Diabetes mellitus con síntomas vasculares, hipertensión arterial severa, dislipoproteinemia severa. Predisposición hereditaria a trombosis venosa o arterial por resistencia a la proteína C activada, deficiencia de Antitrombina III, deficiencia de proteínas C o S, hiperhomocisteinemia y/o presencia de anticuerpos antifosfolípidos. Hemorragias vaginales de etiología no determinada. Trastornos severos de la función hepática o renal. Pancreatitis. Migraña con síntomas neurológicos focales.

Precauciones: Segufem es una combinación hormonal compuesta por un estrógeno (Valeriato de estradiol) y una progestina (Dienogest). El uso y consumo de combinaciones hormonales de estrógenos y progestinas se puede asociar a un incremento en el riesgo de tromboembolismo venoso, frente al no uso o consumo de las mismas. Este riesgo es mayor durante el primer año de tratamiento con Segufem.

El riesgo de tromboembolismo venoso está influido directamente por las condiciones particulares del paciente; este riesgo se puede aumentar con la edad, antecedentes familiares de primer grado con tromboembolismo venoso, inmovilización prolongada por una condición crónica o cirugía de cualquier tipo, obesidad ($IMC > 30 \text{ Kg/m}^2$), trastornos autoinmunes o dilataciones varicosas en los miembros inferiores.

El riesgo de tromboembolismo arterial está influido directamente por las condiciones particulares del paciente; este riesgo se puede aumentar por la edad, tabaquismo, dislipoproteinemia, obesidad ($IMC > 30 \text{ Kg/m}^2$), hipertensión arterial no controlada, migraña, valvulopatías cardíacas, fibrilación auricular, antecedentes familiares de primer grado con tromboembolismo arterial y/o enfermedades autoinmunes.

Alteraciones agudas o crónicas de la función hepática pueden requerir de la suspensión parcial o definitiva del tratamiento con Segufem (hasta que los marcadores de la función hepática regresen a valores normales). Mujeres con

antecedente de colestasis o ictericia en el embarazo, tienen un riesgo mayor de colestasis asociada al consumo de una combinación hormonal.

La evidencia científica disponible no ha demostrado que el consumo de combinaciones de Valeriato de Estradiol y Dienogest alteren la resistencia periférica a la insulina. Sin embargo se recomienda que las pacientes diabéticas que se hallen en tratamiento con Segufem, tengan un seguimiento estricto por parte de su médico tratante.

El consumo de combinaciones hormonales compuestas por estrógenos y progestinas eventualmente se asocia a la presencia de cloasma, siendo mayor esta posibilidad en aquellas mujeres con antecedente de cloasma en el embarazo. Estas pacientes deben limitar su tiempo de exposición al sol, mientras se hallan en tratamiento con Segufem.

El régimen continuo de Segufem está diseñado para inducir en la paciente un estado de amenorrea. El tiempo en alcanzar esta condición es variable entre las usuarias y se puede asociar a la presencia de sangrados irregulares o manchado genital. Si se presenta un sangrado posterior al periodo de amenorrea inducido por Segufem, se recomienda la consulta y valoración por el médico tratante.

Las pacientes con antecedentes o presencia de tumores dependientes de estrógenos (seno, ovario, endometrio o colon) no deben recibir tratamiento con Segufem.

La paciente portadora de las siguientes entidades puede tener alteraciones en el control y curso clínico de las mismas, cuando recibe tratamiento con Segufem: Epilepsia, condiciones benignas de los senos, Migraña, Porfiria, Otoesclerosis, Lupus eritematoso sistémico u otras enfermedades autoinmunes y Corea menor. Se recomienda un control estricto en este tipo de situaciones, si el médico decide dar tratamiento con Segufem.

Reacciones adversas: Las reacciones adversas más frecuentemente informadas con el consumo de combinaciones hormonales de estrógenos y progestinas son dolor y tensión mamarios, náuseas, sangrado irregular del tracto genital femenino y cefaleas, los cuales pueden ser reportados entre el 5 y 10% de las usuarias. Se ha reportado disminución del deseo sexual entre el 1 y 2% de las usuarias regulares de combinaciones hormonales de estrógenos y progestinas. Este tipo de reacciones adversas por lo general no son serias, son transitorias y no ameritan la suspensión del tratamiento.

Interacciones:

El consumo concomitante de Fenitoína, Fenobarbital, Primidona, Bosenta, Carbamazepina y la hierba de san Juan, inducen las enzimas hepáticas, por lo cual pueden aumentar la depuración de las hormonas que componen a Segufem.

El uso concomitante de Rifampicina, Ketoconazol y/o Eritromicina afecta el comportamiento farmacocinético de los componentes de Segufem. El consumo de Rifampicina en mujeres posmenopáusicas que usan la combinación de Valeriato de Estradiol y Dienogest, disminuye el AUC_(0-24 h) del Estradiol en 56% y la C_{max} en 75%; la interacción de Rifampicina con Dienogest, también reduce la C_{max} de Dienogest en 48% y la AUC_(0-24 h) en 17%. El uso concomitante de Ketoconazol en mujeres posmenopáusicas aumenta la exposición al Estradiol en 165% y de Dienogest en 286%. La coadministración de Eritromicina incrementa la C_{max} de Estradiol en 151% y el AUC_(0-24 h) en 133%; la Eritromicina también aumenta la C_{max} de Dienogest en 133% y el AUC_(0-24 h) en 162% respectivamente.

Los inhibidores de la proteasa del VIH con potencial inductor de las enzimas hepáticas como Ritonavir, Nelfinavir, o inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos como Neviparine o Efavirenz, pueden alterar el metabolismo hepático y por consiguiente el comportamiento farmacológico de Segufem.

Dosificación y grupo etario:

Dosificación: Una tableta de Segufem al día en forma continua. El tiempo de tratamiento con Segufem depende del cuadro clínico del paciente y del criterio y evaluación médicos.

Grupo etáreo: Mujeres en condición de perimenopausia o menopausia que se hallen en amenorrea o con deseo de suspender la menstruación. Las mujeres deben tener certeza de no hallarse en embarazo antes de iniciar el tratamiento.

Vía de administración: Oral.

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 9.1.11.0.N30

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

3.1.6.7. NICOTEARs GEL OFTÁLMICO

Expediente : 20081045
Radicado : 2014100992
Fecha : 2014/08/13
Interesado : SicmaFarma SAS
Fabricante : Laboratorios Saval S.A.

Composición: Cada 100 g de gel oftálmico contienen: Carbomero 940 0,150 g, manitol 4,600 g (1.5 mg + 46 mg / gramo)

Forma Farmacéutica: Gel

Presentaciones comerciales: Tubo de Aluminio con barniz sanitario en su interior, con tapa plástica polietileno de alta densidad en estuche de cartulina Duplex pintado exteriormente y barnizado con laca o laminados en frío, por 5g.

Indicaciones: Lubricante en el alivio de los síntomas de la sequedad ocular.

Alivio del resecamiento de los ojos, debido a agentes ambientales como el viento, humo de cigarrillo, polución y radiación solar, o también por condiciones fisiológicas que se manifiestan en forma de un déficit de producción de lágrimas. También está indicado en la irritación producida por lentes de contacto duros; Keratitis por exposición, quemaduras, fotofobia, hiperemia conjuntival y en general en irritaciones corneales superiores.

Contraindicaciones: Contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a carbómero (ácido poliacrílico) o a cualquiera de los componentes de la fórmula.

Precauciones y Advertencias: Deben quitarse las lentes de contacto antes de la administración y pueden colocarse nuevamente 30 minutos después de la instilación de Nicotears®. Cualquier medicamento ocular concomitante debe administrarse 15 minutos antes de la instilación de Nicotears®.

No se han efectuado estudios específicos con Nicotears® en niños. Si los síntomas de ojo seco persisten o empeoran, debe interrumpirse el tratamiento y consultar a un oftalmólogo.

No se debe tocar la punta del gotario con la superficie del ojo, ya que se puede contaminar el gel. No usar con lentes de contacto suaves. Manténgase fuera del alcance de los niños.

Embarazo y Lactancia

No hay experiencia sobre la seguridad de Nicotears® durante el embarazo o la lactancia. Aunque los datos preclínicos indiquen que el riesgo que conlleva el uso en humanos de Nicotears® durante el embarazo o la lactancia es muy bajo, la administración durante el embarazo y la lactancia no se recomienda, salvo por razones imperiosas.

Reacciones adversas: En raros casos puede producirse irritación ocular debido al conservante. En casos aislados pueden observarse reacciones de intolerancia a alguno de los componentes de la especialidad. Se han observado reacciones adversas como quemazón, enrojecimiento de los ojos, párpados pegajosos, conjuntivitis palpebral papilar gigante, punteado corneal, episcleritis, visión borrosa, picazón, molestias.

Interacciones: No se conocen. Nicotears® puede prolongar el tiempo de contacto de los productos oftalmológicos aplicados por vía tópica. Cualquier medicación oftalmológica concomitante debe administrarse 15 minutos antes de la instilación de Nicotears®.

Dosificación y Grupo Etario: El médico debe indicar la posología y el tiempo de tratamiento apropiado a su caso particular, no obstante, la dosis usual recomendada es: 1 a 2 gotas en cada ojo 3 a 4 veces al día, en general es suficiente para aliviar los síntomas asociados con un síndrome severo o moderado de ojo seco.

En algunos pacientes se puede requerir doblar la dosis para obtener resultados óptimos.

Generalmente, se debería consultar a un oftalmólogo cuando se está tratando una queratoconjuntivitis seca, ya que normalmente se convierte en una terapia a largo plazo o permanente.

Vía de Administración: Oftálmica

Condición de Venta: Venta Libre

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de la Evaluación Farmacológica de la Nueva

Acta No. 21 de 2014

Página 144 de 362

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Concentración para el producto de la referencia. Adicionalmente el interesado solicita aprobación del inserto allegado bajo el número de radicado de la referencia.

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

Composición: Cada 100 g de gel oftálmico contienen: Carbomero 940 0,150 g + manitol 4,600 g (1.5 mg + 46 mg / gramo)

Forma Farmacéutica: Gel

Indicaciones: Indicado en casos de resequedad ocular y como sustituto lacrimal en todos aquellos casos o situaciones que presenten una deficiente o inapropiada humectación de la superficie ocular.

Contraindicaciones: Contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a carbómero (ácido poliacrílico) o a cualquiera de los componentes de la fórmula.

Precauciones y Advertencias:

Deben quitarse las lentes de contacto antes de la administración y pueden colocarse nuevamente 30 minutos después de la instilación de Nicotears®. Cualquier medicamento ocular concomitante debe administrarse 15 minutos antes de la instilación de Nicotears®.

No se han efectuado estudios específicos con Nicotears® en niños. Si los síntomas de ojo seco persisten o empeoran, debe interrumpirse el tratamiento y consultar a un oftalmólogo.

No se debe tocar la punta del gotario con la superficie del ojo, ya que se puede contaminar el gel. No usar con lentes de contacto suaves. Manténgase fuera del alcance de los niños.

Embarazo y Lactancia:

No hay experiencia sobre la seguridad de Nicotears® durante el embarazo o la lactancia. Aunque los datos preclínicos indiquen que el riesgo que conlleva el uso en humanos de Nicotears® durante el embarazo o la lactancia es muy bajo, la administración durante el embarazo y la lactancia no se recomienda, salvo por razones imperiosas.

Reacciones adversas:

En raros casos puede producirse irritación ocular debido al conservante. En casos aislados pueden observarse reacciones de intolerancia a alguno de los componentes de la especialidad. Se han observado reacciones adversas como quemazón, enrojecimiento de los ojos, párpados pegajosos, conjuntivitis palpebral papilar gigante, punteado corneal, episcleritis, visión borrosa, picazón, molestias.

Interacciones:

No se conocen. Nicotears® puede prolongar el tiempo de contacto de los productos oftalmológicos aplicados por vía tópica. Cualquier medicación oftalmológica concomitante debe administrarse 15 minutos antes de la instilación de Nicotears®

Dosificación y Grupo Etario:

La dosis usual recomendada es: 1 a 2 gotas en cada ojo 3 a 4 veces al día, en general es suficiente para aliviar los síntomas asociados con un síndrome de ojo seco. Se debe consultar a un oftalmólogo cuando se está tratando una queratoconjuntivitis seca, ya que normalmente se convierte en una terapia a largo plazo o permanente.

Vía de Administración: Oftálmica

Condición de Venta: Venta Libre

Norma Farmacológica: 11.3.12.0.N10

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

3.1.6.8. ANALPER GRIP NOCHE® TABLETAS / SACHET

Expediente : 20072797
Radicado : 2014011319/2014091985
Fecha : 2014/07/25
Interesado : Laboratorios La Santé S.A
Fabricante : Laboratorios La Santé S.A

Composición: cada tableta o cada sachet contiene: acetaminofén 500 mg + clorfeniramina 4 mg + fenilefrina 10 mg.

Forma farmacéutica: Tableta / Sachet

Indicaciones: Tratamiento sintomático del resfriado común

Contraindicaciones: Alergia o hipersensibilidad a los componentes de la fórmula. Si ha tomado un inhibidor de la monoaminooxidasa (IMAO) durante las últimas dos semanas (los IMAO incluyen ciertos medicamentos utilizados para tratar la depresión, condiciones psiquiátricas o emocionales o enfermedad de Parkinson); si no está seguro si su medicamento contiene un IMAO consulte con su médico. No tome este producto si padece de glaucoma, presión arterial alta, enfermedad del corazón, enfermedad renal o hepática, diabetes, alcoholismo crónico o estado en ayuno. A menos que sea indicado por el médico, no tome este producto si padece alguno de los siguientes problemas: enfermedades de la tiroides, agrandamiento de la próstata o psicosis. Este medicamento contiene acetaminofén el cual puede causar hepatotoxicidad (daño en el hígado) a dosis mayores a las recomendadas y por períodos prolongados. Puede causar taquicardia o palpitaciones, en este caso descontinúe su uso. Personas con asma y adultos mayores de 60 años deben consultar al médico antes de tomar este medicamento. No debe administrarse a menores de 12 años, durante el embarazo o la lactancia.

Precauciones y Advertencias: La administración de éste medicamento en dosis excesivas o por períodos prolongados puede ocasionar lesiones hepáticas o renales graves. Si los síntomas persisten y no se observa mejoría después de 2 a 3 días con el uso de este medicamento, suspenda su administración y consulte al médico. Si usted padece de hipertensión arterial, enfermedad tiroidea o cardiaca, insuficiencia hepática o renal, o es mayor de 60 años consulte al médico antes de usar este medicamento. No exceda la dosis recomendada. No administre este medicamento al tiempo con otros productos que contengan acetaminofén.

Reacciones adversas:

- Para el acetaminofén

Dermatológicas: Rash cutáneo.

Hematológicos: Anemia, discrasias sanguíneas.

Hepáticas: Incremento de bilirrubina, fosfatasa alcalina, hepatotoxicidad por sobredosis.

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

Acta No. 21 de 2014

Página 147 de 362

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Metabólicas y endocrinas: Puede incrementar el cloruro, ácido úrico: puede disminuir bicarbonato, sodio y calcio.

- Para la clorfeniramina

Sistema nervioso central: Somnolencia, cefalea, mareo, nerviosismo, fatiga.

Dermatológicas: Prurito, rash cutáneo.

Gastrointestinales: Náusea, diarrea, dolor abdominal, incremento del apetito, aumento de peso.

Respiratorias: Sibilancias, secreción bronquial, faringitis.

Urinarias: Retención de orina.

Oculares: Diplopía.

- Para la fenilefrina:

Cardiovasculares: Arritmias, hipertensión, vasoconstricción periférica, palidez, disminución del gasto cardiaco. Sistema nervioso central: ansiedad, mareo, cefalea, insomnio, nerviosismo

Interacciones:

- Para el acetaminofén:

Evítese el uso concomitante con: Pimozida.

Acetaminofén puede incrementar los niveles/efectos de: Aripiprazol, busulfan, dasatinib, imatinib, lomitapida, pimozida, prilocaina, sorafenib, antagonistas de la vitamina K.

Los niveles/efectos de acetaminofén pueden incrementarse por: Dasatinib, imatinib, isoniazida, probenecid, sorafenib.

Los niveles/efectos de acetaminofén pueden disminuirse por: Anticonvulsivantes (hidantoína), barbitúricos, carbamazepina, colestiramina, peg-interferon alfa 2b.

Metoclopramida y domperidona pueden incrementar la velocidad de absorción del acetaminofén; colestiramina la reduce.

Aunque las dosis ocasionales no tienen efectos significativos, el uso regular diario prolongado de acetaminofén puede potencializar el efecto anticoagulante de la warfina y otras cumarinas, incrementando el riesgo de sangrado.

- Para la clorfeniramina:

Evítese el uso concomitante con los siguientes medicamentos: Azelastina nasal, ipratropio inhalado, tiotropio.

La clorfeniramina puede incrementar los efectos farmacológicos del alcohol, analgésicos opioides, anticolinérgicos, aripiprazol, azelastina nasal, depresores del SNC, antidepresivos ISRS, tiotropio y zolpidem.

La clorfeniramina puede disminuir los efectos farmacológicos de los siguientes medicamentos: Inhibidores de la acetilcolinesterasa, betahistina.

- Para la fenilefrina:

Evítese el uso concomitante con los siguientes medicamentos: Derivados del ergot, inhibidores de la MAO.

La fenilefrina puede incrementar los efectos farmacológicos de los simpaticomiméticos.

Dosificación y Grupo Etario: Adultos mayores de 18 años. Tomar 1 tableta cada 8 a 12 horas.

Vía de administración: Oral

Condición de venta: Venta Libre

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2014005718 generado por el concepto del Acta No. 07 de 2014, numeral 3.1.6.5., y Acta No. 03 de 2014, numeral 3.6.1., para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica
- Nueva concentración
- Inclusión en Normas Farmacológicas

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presento respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 07 de 2014, numeral 3.1.6.5., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, únicamente con la siguiente información:

Composición: cada tableta o cada sachet contiene: Acetaminofén 500 mg + clorfeniramina 4 mg + fenilefrina 10 mg.

Forma farmacéutica: Tableta / Sachet

Indicaciones: Tratamiento sintomático del resfriado común

Contraindicaciones: Alergia o hipersensibilidad a los componentes de la fórmula. Si ha tomado un inhibidor de la monoaminooxidasa (IMAO) durante las últimas dos semanas (los IMAO incluyen ciertos medicamentos utilizados para tratar la depresión, condiciones psiquiátricas o emocionales o enfermedad de Parkinson); si no está seguro si su medicamento contiene un IMAO consulte con su médico. No tome este producto si padece de glaucoma, presión arterial alta, enfermedad del corazón, enfermedad renal o hepática, diabetes, alcoholismo crónico o estado en ayuno. A menos que sea indicado por el médico, no tome este producto si padece alguno de los siguientes problemas: enfermedades de la tiroides, agrandamiento de la próstata o psicosis. Este medicamento contiene acetaminofén el cual puede causar hepatotoxicidad (daño en el hígado) a dosis mayores a las recomendadas y por períodos prolongados. Puede causar taquicardia o palpitaciones, en este caso descontinúe su uso. Personas con asma y adultos mayores de 60 años deben consultar al médico antes de tomar este medicamento. No debe administrarse a menores de 12 años, durante el embarazo o la lactancia. Deficiencia conocida de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa (G6PD) (puede conducir anemia hemolítica). Síndrome de Gilbert

Precauciones y Advertencias: La administración de éste medicamento en dosis excesivas o por períodos prolongados puede ocasionar lesiones hepáticas o renales graves. Si los síntomas persisten y no se observa mejoría después de 2 a 3 días con el uso de este medicamento, suspenda su administración y consulte al médico. Si usted padece de hipertensión arterial, enfermedad tiroidea o cardíaca, insuficiencia hepática o renal, o es mayor de 60 años consulte al médico antes de usar este medicamento. No exceda la dosis recomendada. No administre este medicamento al tiempo con otros productos que contengan acetaminofén. Puede producir somnolencia, por lo tanto se debe evitar manejar vehículo y ejecutar actividades que requieran ánimo vigilante.

Reacciones adversas:

- Para el acetaminofén

Dermatológicas: Rash cutáneo.

Acta No. 21 de 2014

Página 150 de 362

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Hematológicos: Anemia, discrasias sanguíneas.

Hepáticas: Incremento de bilirrubina, fosfatasa alcalina, hepatotoxicidad por sobredosis.

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

Metabólicas y endocrinas: Puede incrementar el cloruro, ácido úrico: puede disminuir bicarbonato, sodio y calcio.

- Para la clorfeniramina

Sistema nervioso central: Somnolencia, cefalea, mareo, nerviosismo, fatiga.

Dermatológicas: Prurito, rash cutáneo.

Gastrointestinales: Náusea, diarrea, dolor abdominal, incremento del apetito, aumento de peso.

Respiratorias: Sibilancias, secreción bronquial, faringitis.

Urinarias: Retención de orina.

Oculares: Diplopía.

- Para la fenilefrina:

Cardiovasculares: Arritmias, hipertensión, vasoconstricción periférica, palidez, disminución del gasto cardiaco. **Sistema nervioso central:** ansiedad, mareo, cefalea, insomnio, nerviosismo

Interacciones:

- Para el acetaminofén:

Evítese el uso concomitante con: Pimozida.

Acetaminofén puede incrementar los niveles/efectos de: Aripiprazol, busulfan, dasatinib, imatinib, lomitapida, pimozida, prilocaina, sorafenib, antagonistas de la vitamina K.

Los niveles/efectos de acetaminofén pueden incrementarse por: Dasatinib, imatinib, isoniazida, probenecid, sorafenib.

Los niveles/efectos de acetaminofén pueden disminuirse por: Anticonvulsivantes (hidantoína), barbitúricos, carbamazepina, colestiramina, peg-interferon alfa 2b.

Metoclopramida y domperidona pueden incrementar la velocidad de absorción del acetaminofén; colestiramina la reduce.

Aunque las dosis ocasionales no tienen efectos significativos, el uso regular diario prolongado de acetaminofén puede potencializar el efecto anticoagulante de la warfina y otras cumarinas, incrementando el riesgo de sangrado.

- Para la clorfeniramina:

Evítese el uso concomitante con los siguientes medicamentos: Azelastina nasal, ipratropio inhalado, tiotropio.

La clorfeniramina puede incrementar los efectos farmacológicos del alcohol, analgésicos opioides, anticolinérgicos, aripiprazol, azelastina nasal, depresores del SNC, antidepresivos ISRS, tiotropio y zolpidem.

La clorfeniramina puede disminuir los efectos farmacológicos de los siguientes medicamentos: Inhibidores de la acetilcolinesterasa, betahistina.

- Para la fenilefrina:

Evítese el uso concomitante con los siguientes medicamentos: Derivados del ergot, inhibidores de la MAO.

La fenilefrina puede incrementar los efectos farmacológicos de los simpaticomiméticos.

Dosificación y Grupo Etario: Adultos mayores de 18 años. Tomar 1 tableta cada 8 a 12 horas.

Vía de administración: Oral

Condición de venta: Venta Libre

Norma Farmacológica: 16.6.0.0.N10

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

3.1.7. INCLUSIÓN EN NORMAS FARMACOLÓGICAS

3.1.7.1. SUPLECAL® MASTICABLE

Expediente : 19937457
Radicado : 2013074446
Fecha : 2014/08/14
Interesado : El Grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

Composición: Cada tableta contiene carbonato de calcio equivalente a calcio elemental 600 mg - Vitamina D3 100,000 UI /g equivalente a 400 mg

Forma farmacéutica: Tableta masticable

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

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 producto de la referencia y su inclusión en las normas farmacológicas, indicaciones, contraindicaciones, condición de venta y posología.

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:

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

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 8.2.6.0.N20

Por último, la Sala considera que el interesado debe allegar la información con respecto a la Dosificación para el producto de la referencia.

3.1.9. MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN

3.1.9.1. EPIDUO®

Expediente : 20001247
Radicado : 2014095945
Fecha : 2014/08/01
Interesado : Galderma de Colombia S.A.
Fabricante : Laboratoires Galderma,

Composición: Cada 100 g contiene adapaleno 0.1 g + peróxido de benzoilo hidratado USP 2.5 g

Indicaciones: Tratamiento tópico del acné vulgar en donde los comedones, pápulas y pústulas son predominantes.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al adapaleno, al peróxido de benzoilo o a cualquiera de los componentes.

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 Dosis y método de administración
- Modificación de Grupo Etario
- Inserto versión Epiduo 2014

Nueva Dosis y método de administración

Vía de administración: Cutánea.

Epiduo Gel se debe aplicar sobre todas las áreas afectadas por acné una vez por día a la noche sobre una piel limpia y seca. Se debe aplicar una capa fina de gel con la punta de los dedos, evitando el contacto con los ojos y los labios.

La duración del tratamiento debe ser determinada por el Médico sobre la base de la condición clínica. Los primeros signos de mejoría clínica por lo general aparecen después de 1 a 4 semanas de tratamiento.

Acta No. 21 de 2014

Página 154 de 362

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

La seguridad y eficacia de Epiduo no han sido estudiadas en niños menores de 9 años de edad.

- Nuevo Grupo Etario:

Adultos y niños a partir de los 9 años de edad

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 Dosis y método de administración
- Modificación de Grupo Etario
- Inserto versión Epiduo 2014

Nueva Dosis y Método de administración

Vía de administración: Cutánea.

Epiduo Gel se debe aplicar sobre todas las áreas afectadas por acné una vez por día a la noche sobre la piel limpia y seca. Se debe aplicar una capa fina de gel con la punta de los dedos, evitando el contacto con los ojos y los labios.

La duración del tratamiento debe ser determinada por el médico tratante sobre la base de la condición clínica. Los primeros signos de mejoría clínica por lo general aparecen después de 1 a 4 semanas de tratamiento.

La seguridad y eficacia de Epiduo no han sido estudiadas en niños menores de 9 años de edad.

Nuevo Grupo Etario: Adultos y niños a partir de los 9 años de edad

**3.1.9.2. CRESTOR® 5 mg
CRESTOR® 10 mg
CRESTOR® 20 mg
CRESTOR® 40 mg**

Expediente : 19974863/19942772/19942774 /19987776

Acta No. 21 de 2014

Página 155 de 362

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Radicado : 2014102618/2014102619/2014102620/2014102621
Fecha : 2014/08/25
Interesado : AstraZeneca Colombia S.A.
Fabricante : Ipr Pharmaceuticals INC.

Composición:

Crestor® 5 mg cada tableta recubierta contiene rosuvastatina cálcica 5,2 mg equivalente a rosuvastatina 5 mg

Crestor® 10 mg cada tableta recubierta contiene rosuvastatina cálcica 10,40 mg equivalente a 10 mg de rosuvastatina

Crestor® 20 mg: cada tableta recubierta contiene rosuvastatina cálcica 20,80 mg equivalente a 20 mg de rosuvastatina

Crestor® 40 mg: cada tableta recubierta contiene rosuvastatina cálcica 41.60 mg equivalente a 40 mg de rosuvastatina

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

- Crestor 5 mg:

Hipercolesterolemia primaria (tipo IIa, incluyendo la hipercolesterolemia familiar heterocigota) o dislipidemia mixta (tipo IIb) como coadyuvante de una dieta, cuando resulta insuficiente la respuesta a la dieta y a otros tratamientos no farmacológicos. Hipercolesterolemia familiar homocigota, como coadyuvante de una dieta y de otros tratamiento hipolipemiantes, o si tales tratamientos son inadecuados. prevención de eventos cardiovasculares: en pacientes adultos con un riesgo incrementado de enfermedad cardiovascular aterosclerótica basado en la presencia de marcadores de riesgo de enfermedad cardiovascular, tales como nivel elevado de PCR de alta sensibilidad (PCR-HS), edad, hipertensión hdl-c bajo, consumo de tabaco o una historia familiar de enfermedad cardiaca prematura. Crestor está indicado para reducir la mortalidad y el riesgo de eventos cardiovasculares mayores (muerte cardiovascular, ataque cerebrovascular, IM, angina inestable, o revascularización arterial). Niños y adolescentes de 10 a 17 años de edad: Crestor® está indicado para reducir el colesterol total, c-ldl y la APO b en pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigota (HEFH)

Acta No. 21 de 2014

Página 156 de 362

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

- Crestor® 10 mg

Prevención de eventos cardiovasculares: en pacientes adultos con un riesgo incrementado de enfermedad cardiovascular aterosclerótica basado en la presencia de marcadores de riesgo de enfermedad cardiovascular, tales como nivel elevado de PCR de alta sensibilidad (PCR-HS), edad, hipertensión hdl-c bajo, tabaquismo o una historia familiar de enfermedad cardíaca prematura. Crestor está indicado para reducir la mortalidad y el riesgo de eventos cardiovasculares mayores (muerte cardiovascular, ataque cerebrovascular, IM, angina inestable, o revascularización arterial) niños y adolescentes de 10 a 17 años de edad: crestor está indicado para reducir el colesterol total c-ldl y la aprobación en pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigota.

- Crestor® 20 mg

Hipercolesterolemia primaria (tipo IIa, incluyendo la hipercolesterolemia familiar heterocigota) o dislipidemia mixta (tipo IIb), como coadyuvante de una dieta, cuando resulta insuficiente la respuesta a la dieta y a otros tratamientos no farmacológicos. Niños y adolescentes de 10 a 17 años de edad: está indicado para reducir el colesterol total c-ldl y la aprobación en pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigota. hipercolesterolemia familiar homocigota, como coadyuvante de una dieta y de otros tratamientos hipolipemiantes, o si tales tratamientos son inadecuados. Prevención de eventos cardiovasculares: en pacientes adultos con un riesgo incrementado de enfermedad cardiovascular aterosclerótica basado en la presencia de marcadores de riesgo de enfermedad cardiovascular, tales como nivel elevado de PCR de alta sensibilidad (PCR-HS), edad, hipertensión hdl-c bajo, tabaquismo o una historia familiar de enfermedad cardíaca prematura. Está indicado para reducir la mortalidad y el riesgo de eventos cardiovasculares mayores (muerte cardiovascular, ataque cerebrovascular, IM, angina inestable, o revascularización arterial").

- Crestor 40 mg

1. En pacientes adultos con hipercolesterolemia:

Hipercolesterolemia primaria (tipo IIa, incluyendo la hipercolesterolemia familiar heterocigota) o dislipidemia mixta (tipo IIb) como coadyuvante de una dieta, cuando resulta insuficiente la respuesta a la dieta y a otros tratamientos farmacológicos. Hipercolesterolemia familiar homocigota, como coadyuvante de una dieta y de otros tratamientos hipolipemiantes, o si tales tratamientos son inadecuados.

prevención de eventos cardiovasculares: en pacientes adultos con un riesgo incrementado de enfermedad cardiovascular aterosclerótica basado en la presencia de marcadores de riesgo de enfermedad cardiovascular, tales como nivel elevado de PCR de alta sensibilidad (PCR-HS), edad, hipertensión hdl-c bajo, tabaquismo o una historia familiar de enfermedad cardíaca prematura. Crestor está indicado para reducir la mortalidad y el riesgo de eventos cardiovasculares mayores (muerte cardiovascular, ataque cerebrovascular, IM, angina inestable, o revascularización arterial)

2. En niños y adolescentes de 10 a 17 años de edad:

Niños y adolescentes de 10 a 17 años de edad: Crestor® está indicado para reducir el colesterol total, c-ldl y la aprobación en pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigota (HEFH)

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes. En pacientes con enfermedad hepática activa, lo cual incluye elevaciones persistentes e inexplicables de las concentraciones séricas de transaminasas, así como un aumento de dichas concentraciones a más de tres veces el límite superior normal.

En pacientes con insuficiencia renal grave. La dosis de 40 mg está contraindicada en los pacientes con insuficiencia renal moderada (depuración de creatinina < 60 ml/min). En pacientes con miopatía. Pacientes que reciben un tratamiento concomitante con ciclosporina. Durante el embarazo y la lactancia y en las mujeres en edad fértil que no utilicen un método anticonceptivo apropiado.

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

- Modificación de Dosificación
- Modificación de Grupo Etario
- Modificación de Indicaciones
- Información para prescribir versión 1-2014. Fecha de preparación de la versión: Agosto de 2014

Nueva Dosificación y Grupo etario:

Dosis y vía de administración:

El rango de dosis usual es de 10-40 mg por vía oral una vez al día.

La dosis de Crestor® debe individualizarse en función del objetivo terapéutico y de la respuesta del paciente. La mayoría de pacientes son controlados con la dosis inicial. Sin embargo, si es necesario, se pueden hacer ajustes de la dosis en intervalos de 2 a 4 semanas.

Crestor® puede administrarse a cualquier hora del día, con o sin alimentos.

- Adultos:

Hipercolesterolemia primaria (incluyendo hipercolesterolemia familiar heterocigota), dislipidemia mixta, y prevención de eventos cardiovasculares.

La dosis inicial recomendada es de 10 mg por vía oral una vez al día. Una dosis inicial de 5 mg está disponible para las poblaciones especiales de pacientes.

Para pacientes con hipercolesterolemia severa (incluyendo hipercolesterolemia familiar heterocigótica) o aquellos con metas agresivas para los lípidos, se puede considerar la posibilidad de una dosis inicial de 20 mg.

Hipercolesterolemia familiar homocigota: Para pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota se recomienda una dosis inicial de 20 mg al día.

- Niños y adolescentes de 6 a 17 años de edad:

- En niños de 6 a 9 años de edad con hipercolesterolemia familiar heterocigota, el rango de dosificación usual es de 5-10 mg vía oral, una vez al día. En esta población no se ha estudiado la seguridad y eficacia de dosis mayores a 10 mg.
- En niños de 10 a 17 años de edad con hipercolesterolemia familiar heterocigota, el rango de dosificación usual es de 5-20 mg vía oral, una vez al día. En esta población no se ha estudiado la seguridad y eficacia de dosis mayores a 20 mg.

La dosis se debe ajustar de manera apropiada para alcanzar la meta del tratamiento. La experiencia en niños y adolescentes con hipercolesterolemia familiar homocigota se limita a un número reducido de pacientes (mayores de 8 años).

- Pacientes de edad avanzada:

Se recomienda una dosis inicial de 5 mg en pacientes de más de 70 años. No es necesario ningún otro ajuste de la dosis en función de la edad.

- Insuficiencia renal:

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve a moderada. Se recomienda una dosis inicial de 5 mg en los pacientes con insuficiencia renal moderada (depuración de creatinina < 60 mL/min). La dosis de 40 mg está contraindicada en los pacientes con insuficiencia renal moderada. Todas las dosis de Crestor® están contraindicadas en los pacientes con insuficiencia renal grave.

- Insuficiencia hepática:

Mientras que la exposición sistémica a la rosuvastatina no aumentó en sujetos con índices de Child-Pugh de 7 o menos, se ha observado un aumento en sujetos con índices de Child-Pugh de 8 y 9. En estos pacientes debe considerarse una evaluación de la función renal. Se carece de experiencia en sujetos con índices de Child-Pugh superiores a 9. Crestor® está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática activa.

- Raza:

Se recomienda una dosis inicial de 5 mg en pacientes de ascendencia asiática. Se ha observado una mayor exposición sistémica en sujetos asiáticos. Se debe tener en cuenta la exposición sistémica aumentada al tratar pacientes asiáticos cuya hipercolesterolemia no esté adecuadamente controlada a dosis hasta de 20 mg/diarios.

- Polimorfismos genéticos:

Se ha demostrado que los genotipos de SLCO1B1 (OATP1B1) c.521CC y ABCG2 (BCRP) c.421AA están asociados con un incremento en la exposición a rosuvastatina (ABC) comparados con SLCO1B1 c.521TT y ABCG2 c.421CC. Para los pacientes de quienes se sabe que tienen el genotipo c.521CC o c.421AA, se recomienda una dosis máxima de 20 mg de Crestor® una vez al día.

- Terapia concomitante:

Rosuvastatina es un sustrato de varias proteínas transportadoras (por ej., OATP1B1 y BCRP). El riesgo de miopatía (incluyendo rabdomiólisis) está aumentado cuando se administra Crestor® concomitantemente con ciertos productos medicinales que pueden incrementar la concentración plasmática de rosuvastatina debido a interacciones con estas proteínas transportadoras (por ej., ciclosporina y ciertos inhibidores de proteasa, incluyendo combinaciones de ritonavir con atazanavir, lopinavir, y/o tipranavir). En cuanto sea posible, se deben considerar medicaciones alternativas, y si fuera necesario, considerar la posibilidad de discontinuar temporalmente el tratamiento con

Acta No. 21 de 2014

Página 160 de 362

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Crestor®. En situaciones en las cuales la coadministración de estos productos medicinales con Crestor® es inevitable, se debe considerar cuidadosamente el beneficio y riesgo del tratamiento concurrente y la posibilidad de ajustar la dosis de Crestor®.

Nuevo Grupo Etario:
Nuevas Indicaciones:

En pacientes adultos con hipercolesterolemia:

- Hipercolesterolemia primaria (tipo IIA, incluyendo la hipercolesterolemia familiar heterocigota) o dislipidemia mixta (tipo IIB) como coadyuvante de una dieta, cuando resulta insuficiente la respuesta a la dieta y a otros tratamientos no farmacológicos.
- Hipercolesterolemia familiar homocigota, como coadyuvante de una dieta y de otros tratamientos hipolipemiantes, o si tales tratamientos son inadecuados.
- Prevención de eventos cardiovasculares: en pacientes adultos con un riesgo incrementado de enfermedad cardiovascular aterosclerótica basado en la presencia de marcadores de riesgo de enfermedad cardiovascular, tales como nivel elevado de PCR de alta sensibilidad (PCR-hs), edad, hipertensión, HDL-C bajo, tabaquismo o una historia familiar de enfermedad cardíaca prematura, Crestor® está indicado para reducir la mortalidad y el riesgo de eventos cardiovasculares mayores (muerte cardiovascular, ataque cerebrovascular, IM, angina inestable, o revascularización arterial).

En Niños y adolescentes de 6 a 17 años de edad:

Crestor® está indicado para reducir el Colesterol Total, c-LDL y la Apo B en pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigota (HeFH)

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 de Dosificación
- Modificación de Grupo Etario
- Modificación de Indicaciones
- Información para prescribir versión 1-2014. Fecha de preparación de la versión: Agosto de 2014

Acta No. 21 de 2014

Página 161 de 362

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Nueva Dosificación y Grupo etario:

Dosis y vía de administración:

El rango de dosis usual es de 10-40 mg por vía oral una vez al día.

La dosis de Crestor® debe individualizarse en función del objetivo terapéutico y de la respuesta del paciente. La mayoría de pacientes son controlados con la dosis inicial. Sin embargo, si es necesario, se pueden hacer ajustes de la dosis en intervalos de 2 a 4 semanas.

Crestor® puede administrarse a cualquier hora del día, con o sin alimentos.

- Adultos:

Hipercolesterolemia primaria (incluyendo hipercolesterolemia familiar heterocigota), dislipidemia mixta, y prevención de eventos cardiovasculares.

La dosis inicial recomendada es de 10 mg por vía oral una vez al día. Una dosis inicial de 5 mg está disponible para las poblaciones especiales de pacientes.

Para pacientes con hipercolesterolemia severa (incluyendo hipercolesterolemia familiar heterocigótica) o aquellos con metas agresivas para los lípidos, se puede considerar la posibilidad de una dosis inicial de 20 mg.

Hipercolesterolemia familiar homocigota: Para pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota se recomienda una dosis inicial de 20 mg al día.

- Niños y adolescentes de 6 a 17 años de edad:

- En niños de 6 a 9 años de edad con hipercolesterolemia familiar heterocigota, el rango de dosificación usual es de 5-10 mg vía oral, una vez al día. En esta población no se ha estudiado la seguridad y eficacia de dosis mayores a 10 mg.
- En niños de 10 a 17 años de edad con hipercolesterolemia familiar heterocigota, el rango de dosificación usual es de 5-20 mg vía oral, una vez al día. En esta población no se ha estudiado la seguridad y eficacia de dosis mayores a 20 mg.

La dosis se debe ajustar de manera apropiada para alcanzar la meta del tratamiento.

La experiencia en niños y adolescentes con hipercolesterolemia familiar homocigota se limita a un número reducido de pacientes (mayores de 8 años).

- **Pacientes de edad avanzada:**

Se recomienda una dosis inicial de 5 mg en pacientes de más de 70 años. No es necesario ningún otro ajuste de la dosis en función de la edad.

- **Insuficiencia renal:**

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve a moderada. Se recomienda una dosis inicial de 5 mg en los pacientes con insuficiencia renal moderada (depuración de creatinina < 60 mL/min). La dosis de 40 mg está contraindicada en los pacientes con insuficiencia renal moderada. Todas las dosis de Crestor® están contraindicadas en los pacientes con insuficiencia renal grave.

- **Insuficiencia hepática:**

Mientras que la exposición sistémica a la rosuvastatina no aumentó en sujetos con índices de Child-Pugh de 7 o menos, se ha observado un aumento en sujetos con índices de Child-Pugh de 8 y 9. En estos pacientes debe considerarse una evaluación de la función renal. Se carece de experiencia en sujetos con índices de Child-Pugh superiores a 9. Crestor® está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática activa.

- **Raza:**

Se recomienda una dosis inicial de 5 mg en pacientes de ascendencia asiática. Se ha observado una mayor exposición sistémica en sujetos asiáticos. Se debe tener en cuenta la exposición sistémica aumentada al tratar pacientes asiáticos cuya hipercolesterolemia no esté adecuadamente controlada a dosis hasta de 20 mg/diarios.

- **Polimorfismos genéticos:**

Se ha demostrado que los genotipos de SLCO1B1 (OATP1B1) c.521CC y ABCG2 (BCRP) c.421AA están asociados con un incremento en la exposición a rosuvastatina (ABC) comparados con SLCO1B1 c.521TT y ABCG2 c.421CC. Para los pacientes de quienes se sabe que tienen el genotipo c.521CC o c.421AA, se recomienda una dosis máxima de 20 mg de Crestor® una vez al día.

- Terapia concomitante:

Rosuvastatina es un sustrato de varias proteínas transportadoras (por ej., OATP1B1 y BCRP). El riesgo de miopatía (incluyendo rabdomiólisis) está aumentado cuando se administra Crestor® concomitantemente con ciertos productos medicinales que pueden incrementar la concentración plasmática de rosuvastatina debido a interacciones con estas proteínas transportadoras (por ej., ciclosporina y ciertos inhibidores de proteasa, incluyendo combinaciones de ritonavir con atazanavir, lopinavir, y/o tipranavir). En cuanto sea posible, se deben considerar medicaciones alternativas, y si fuera necesario, considerar la posibilidad de discontinuar temporalmente el tratamiento con Crestor®. En situaciones en las cuales la coadministración de estos productos medicinales con Crestor® es inevitable, se debe considerar cuidadosamente el beneficio y riesgo del tratamiento concurrente y la posibilidad de ajustar la dosis de Crestor®.

Nuevo Grupo Etario:

Nuevas Indicaciones:

En pacientes adultos con hipercolesterolemia:

- Hipercolesterolemia primaria (tipo IIA, incluyendo la hipercolesterolemia familiar heterocigota) o dislipidemia mixta (tipo IIB) como coadyuvante de una dieta, cuando resulta insuficiente la respuesta a la dieta y a otros tratamientos no farmacológicos.
- Hipercolesterolemia familiar homocigota, como coadyuvante de una dieta y de otros tratamientos hipolipemiantes, o si tales tratamientos son inadecuados.
- Prevención de eventos cardiovasculares: en pacientes adultos con un riesgo incrementado de enfermedad cardiovascular aterosclerótica basado en la presencia de marcadores de riesgo de enfermedad cardiovascular, tales como nivel elevado de PCR de alta sensibilidad (PCR-hs), edad, hipertensión, HDL-C bajo, tabaquismo o una historia familiar de enfermedad cardíaca prematura, Crestor® está indicado para

Acta No. 21 de 2014

Página 164 de 362

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

reducir la mortalidad y el riesgo de eventos cardiovasculares mayores (muerte cardiovascular, ataque cerebrovascular, IM, angina inestable, o revascularización arterial).

En Niños y adolescentes de 6 a 17 años de edad:

Crestor® está indicado para reducir el Colesterol Total, c-LDL y la Apo B en pacientes con hipercolesterolemia familiar heterozigota (HeFH)

3.1.9.3. JAKAVI® 5 mg TABLETAS

Expediente : 20055293
Radicado : 2014100423
Fecha : 2014/08/12
Interesado : Novartis de Colombia S.A.
Fabricante : Novartis Pharma Stein A.G.

Composición: Cada tableta contiene ruxolitinib fosfato 6,60 mg equivalente a ruxolitinib base 5 mg

Indicaciones: Tratamiento para pacientes con mielofibrosis, como la mielofibrosis primaria, la mielofibrosis secundaria a policitemia vera o la mielofibrosis secundaria a trombocitemia idiopática

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los excipientes.

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

- Modificación de Dosificación
- Modificación de Indicaciones
- Modificación en Contraindicaciones, precauciones o advertencias
- Inserto versión 2014-PSB/GLC-0692-s –Fecha de Distribución 10-Jul-2014
- Información para prescribir versión 2014-PSB/GLC-0692-s –Fecha de Distribución 10-Jul-2014
- Información Sucinta (BSS) versión 2014-PSB/GLC-0692-s –Fecha de Distribución 10-Jul-2014

Acta No. 21 de 2014

Página 165 de 362

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Nueva Dosificación:

Instrucciones para la supervisión:

Hemogramas: Antes de iniciar un tratamiento con Jakavi debe realizarse un hemograma.

Es necesario supervisar los hemogramas completos cada 2 o 4 semanas hasta que se estabilicen las dosis y luego cuando esté indicado clínicamente.

Dosis inicial:

La dosis inicial recomendada de Jakavi en la mielofibrosis es de 15 mg administrados por vía oral dos veces al día en los pacientes con cifras de plaquetas (trombocitos) de entre 100 000 y 200 000/mm³, y de 20 mg dos veces al día en los pacientes con cifras de plaquetas >200 000/mm³.

La dosis inicial recomendada de Jakavi en la policitemia vera es de 10 mg administrados por vía oral dos veces al día.

Se dispone de escasa información para recomendar una dosis inicial en los pacientes con cifras de plaquetas de entre 50 000/mm³ y 100 000/mm³. La dosis inicial recomendada máxima en tales pacientes es de 5 mg dos veces al día, que luego debe ajustarse con cautela.

Modificaciones de la dosis:

Se puede ajustar la dosis en función de la seguridad y la eficacia. Debe interrumpirse el tratamiento si las cifras de plaquetas son menores que 50 000/mm³ o las cifras absolutas de neutrófilos, inferiores a 500/mm³.

En la policitemia vera, también se debe interrumpir el tratamiento cuando la hemoglobina sea inferior a 8 g/dL.

En cuanto las cifras sanguíneas aumenten por arriba de esos valores, se puede reanudar el tratamiento con 5 mg dos veces al día, y luego se puede aumentar la dosis gradualmente basándose en la supervisión cuidadosa de los hemogramas.

Si las cifras de plaquetas descienden por debajo de 100 000/mm³, hay que pensar en reducir la dosis para no tener que interrumpir el tratamiento debido a trombocitopenia.

Acta No. 21 de 2014

Página 166 de 362

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

En la policitemia vera, también se debe considerar la posibilidad de reducir la dosis si la hemoglobina desciende por debajo de los 12 g/dL, y se recomienda reducir la dosis cuando la hemoglobina sea inferior a 10 g/dL.

Si la eficacia se considera insuficiente y mientras los hemogramas resulten satisfactorios, se puede aumentar la dosis en 5 mg dos veces al día como máximo, hasta alcanzar la dosis máxima de 25 mg dos veces al día.

La dosis inicial no debe aumentarse durante las cuatro primeras semanas de tratamiento ni con mayor frecuencia que cada dos semanas pasado dicho período.

Instrucciones de administración:

La dosis máxima de Jakavi es de 25 mg dos veces al día.

Si se omite una dosis, el paciente no debe tomar una dosis adicional, sino la dosis usual siguiente tal como se le ha prescrito.

El tratamiento puede continuar mientras proporcione más beneficios que riesgos al paciente.

Ajuste de la dosis en caso de coadministración de inhibidores potentes del CYP3A4:

Cuando Jakavi se administra con inhibidores potentes del CYP3A4, la dosis diaria total de Jakavi debe reducirse aproximadamente un 50%, disminuyendo ya sea la dosis diaria que se administra dos veces al día o bien la frecuencia de administración a la correspondiente dosis de una vez al día si no resulta práctica la administración de dos veces al día.

Al inicio de la administración de un inhibidor potente del CYP3A4, se recomienda la supervisión más asidua de los parámetros hemáticos y de los signos y síntomas clínicos de las reacciones adversas relacionadas con Jakavi.

Poblaciones especiales:

- Disfunción renal:

En los pacientes con disfunción renal grave (depuración de creatinina inferior a 30 ml/min), la dosis inicial recomendada –basada en la cifra de plaquetas en los pacientes con mielofibrosis– debe reducirse un 50%. En los pacientes con policitemia vera y disfunción renal grave, la dosis inicial recomendada es de 5 mg dos veces al día. Los pacientes diagnosticados de disfunción renal grave mientras reciben Jakavi deben ser

objeto de un seguimiento riguroso y puede que necesiten una reducción de la dosis para evitar la manifestación de reacciones adversas.

Los escasos datos disponibles no permiten determinar cuáles son las mejores opciones posológicas para los pacientes con insuficiencia renal terminal en diálisis. Los datos recabados en esta población indican que los pacientes con mielofibrosis en diálisis deben recibir una sola dosis inicial de 15 o 20 mg, según la cifra de plaquetas, y dosis únicas posteriores solamente después de cada sesión de diálisis y con una cuidadosa vigilancia de la seguridad y la eficacia. La posología inicial recomendada para los pacientes con policitemia vera e insuficiencia renal terminal en hemodiálisis es una sola dosis de 10 mg o dos dosis de 5 mg (dejando transcurrir un intervalo de 12 horas entre ambas), que se administrarán después de la diálisis y solamente el día de hemodiálisis y con una vigilancia cuidadosa de la seguridad y la eficacia

- Disfunción hepática:

En los pacientes con disfunción hepática, la dosis inicial recomendada, que se basa en la cifra de plaquetas, debe reducirse un 50%. Los pacientes diagnosticados de disfunción hepática mientras reciben Jakavi deben ser objeto de un seguimiento riguroso y puede que necesiten una reducción de la dosis para evitar la manifestación de reacciones adversas.

- Pacientes pediátricos:

No se ha determinado la seguridad ni la eficacia de Jakavi en pacientes pediátricos.

- Pacientes geriátricos:

No se recomiendan los ajustes adicionales de la dosis en los pacientes de edad avanzada.

Nuevas Indicaciones:

Mielofibrosis:

Jakavi está indicado para el tratamiento de los pacientes con mielofibrosis, como la mielofibrosis primaria, la mielofibrosis secundaria (posterior) a policitemia vera o la mielofibrosis secundaria (posterior) a trombocitemia esencial (idiopática).

Policitemia vera:

Jakavi está indicado para el tratamiento de los pacientes con policitemia vera que son resistentes o intolerantes a la hidroxiurea.

Nuevas Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

Nuevas Advertencias y Precauciones:

Disminuciones en el hemograma:

El tratamiento con Jakavi puede provocar reacciones adversas hemáticas tales como trombocitopenia, anemia y neutrocitopenia. Antes de comenzar el tratamiento con Jakavi debe realizarse un hemograma completo.

Se ha observado que los pacientes con cifras reducidas de plaquetas ($<200\,000/\text{mm}^3$) al inicio del tratamiento son más propensos a padecer trombocitopenias durante la terapia.

La trombocitopenia suele ser reversible y su tratamiento por lo general consiste en la reducción de la dosis o la retirada temporal de Jakavi. No obstante, en función del cuadro clínico, podrían ser necesarias transfusiones de plaquetas.

Los pacientes que padezcan anemias pueden necesitar transfusiones sanguíneas. También debe considerarse la posibilidad de modificar la dosis o de interrumpir el tratamiento en esos pacientes.

La neutrocitopenia (cifra absoluta de neutrófilos [CAN] $<500/\text{mm}^3$) suele ser reversible y su tratamiento consiste en la retirada temporal de Jakavi.

Se deben supervisar los hemogramas completos cuando esté clínicamente indicado y, si fuera necesario, se puede ajustar la dosis.

Infecciones:

Se debe evaluar el riesgo de aparición de infecciones graves por bacterias, micobacterias, hongos y virus en el paciente. Se han descrito casos de tuberculosis en pacientes que recibieron Jakavi como tratamiento de la mielofibrosis. Hay que estar atentos a la posible existencia de una tuberculosis latente o activa. El tratamiento con Jakavi no debe instaurarse hasta que no se hayan resuelto las infecciones graves.

activas. Los médicos deben observar atentamente a los pacientes que reciben Jakavi para detectar los signos y síntomas de infección e iniciar un tratamiento adecuado sin demora.

Herpes zóster:

Los médicos deben enseñar a los pacientes a reconocer los primeros signos y síntomas del herpes zóster y aconsejarles que busquen tratamiento lo antes posible.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva:

Se han descrito casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) en pacientes con mielofibrosis que recibían ruxolitinib. Los médicos deben estar atentos a la aparición de síntomas neuropsiquiátricos indicativos de esta afección.

Cáncer de piel no melanocítico:

Se ha descrito cáncer de piel no melanocítico (CPNM) en pacientes tratados con Jakavi. La mayoría de dichos pacientes habían recibido un tratamiento prolongado con hidroxiurea en el pasado y tenían antecedentes de CPNM o de lesiones cutáneas premalignas. No se ha logrado confirmar su relación causal con el ruxolitinib. En los pacientes con riesgo elevado de padecer un cáncer cutáneo se recomienda la exploración periódica de la piel.

Poblaciones especiales:

Disfunción renal:

Es preciso reducir la dosis inicial de Jakavi en los pacientes con disfunción renal grave. En los pacientes con insuficiencia renal terminal en diálisis la dosis inicial debe basarse en la cifra de plaquetas si sufren de mielofibrosis. Las dosis ulteriores (una sola dosis de 20 mg o dos dosis de 10 mg administradas con 12 horas de separación entre ambas en los pacientes con mielofibrosis, y una sola dosis de 10 mg o dos dosis de 5 mg administradas con 12 horas de separación entre ambas en los pacientes con policitemia vera) deben administrarse únicamente los días de hemodiálisis después de cada sesión de diálisis. Las modificaciones adicionales de la dosis dependerán de la seguridad y la eficacia del medicamento.

Disfunción hepática:

Es preciso reducir la dosis inicial de Jakavi en los pacientes con disfunción hepática. Las modificaciones adicionales de la dosis dependerán de la seguridad y la eficacia del medicamento

Interacciones:

Cuando Jakavi deba administrarse junto con inhibidores potentes del CYP3A4, se ha de reducir la dosis un 50%

Efectos de la retirada:

Cabe esperar un retorno de los síntomas relacionados con la mielofibrosis tras la retirada del tratamiento.

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, únicamente así:

- Modificación de Dosificación
- Modificación de Indicaciones
- Modificación en Contraindicaciones, precauciones o advertencias

Nueva Dosificación:

Instrucciones para la supervisión:

Hemogramas: Antes de iniciar un tratamiento con Jakavi debe realizarse un hemograma.

Es necesario supervisar los hemogramas completos cada 2 o 4 semanas hasta que se estabilicen las dosis y luego cuando esté indicado clínicamente.

Dosis inicial:

La dosis inicial recomendada de Jakavi en la mielofibrosis es de 15 mg administrados por vía oral dos veces al día en los pacientes con cifras de plaquetas (trombocitos) de entre 100 000 y 200 000/mm³, y de 20 mg dos veces al día en los pacientes con cifras de plaquetas >200 000/mm³.

Acta No. 21 de 2014

Página 171 de 362

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

La dosis inicial recomendada de Jakavi en la policitemia vera es de 10 mg administrados por vía oral dos veces al día.

Se dispone de escasa información para recomendar una dosis inicial en los pacientes con cifras de plaquetas de entre 50 000/mm³ y 100 000/mm³. La dosis inicial recomendada máxima en tales pacientes es de 5 mg dos veces al día, que luego debe ajustarse con cautela.

Modificaciones de la dosis:

Se puede ajustar la dosis en función de la seguridad y la eficacia. Debe interrumpirse el tratamiento si las cifras de plaquetas son menores que 50 000/mm³ o las cifras absolutas de neutrófilos, inferiores a 500/mm³.

En la policitemia vera, también se debe interrumpir el tratamiento cuando la hemoglobina sea inferior a 8 g/dL.

En cuanto las cifras sanguíneas aumenten por arriba de esos valores, se puede reanudar el tratamiento con 5 mg dos veces al día, y luego se puede aumentar la dosis gradualmente basándose en la supervisión cuidadosa de los hemogramas.

Si las cifras de plaquetas descienden por debajo de 100 000/mm³, hay que pensar en reducir la dosis para no tener que interrumpir el tratamiento debido a trombocitopenia. En la policitemia vera, también se debe considerar la posibilidad de reducir la dosis si la hemoglobina desciende por debajo de los 12 g/dL, y se recomienda reducir la dosis cuando la hemoglobina sea inferior a 10 g/dL.

Si la eficacia se considera insuficiente y mientras los hemogramas resulten satisfactorios, se puede aumentar la dosis en 5 mg dos veces al día como máximo, hasta alcanzar la dosis máxima de 25 mg dos veces al día.

La dosis inicial no debe aumentarse durante las cuatro primeras semanas de tratamiento ni con mayor frecuencia que cada dos semanas pasado dicho período.

Instrucciones de administración:

La dosis máxima de Jakavi es de 25 mg dos veces al día.

Si se omite una dosis, el paciente no debe tomar una dosis adicional, sino la dosis usual siguiente tal como se le ha prescrito.

El tratamiento puede continuar mientras proporcione más beneficios que riesgos al paciente.

Ajuste de la dosis en caso de coadministración de inhibidores potentes del CYP3A4:

Cuando Jakavi se administra con inhibidores potentes del CYP3A4, la dosis diaria total de Jakavi debe reducirse aproximadamente un 50%, disminuyendo ya sea la dosis diaria que se administra dos veces al día o bien la frecuencia de administración a la correspondiente dosis de una vez al día si no resulta práctica la administración de dos veces al día.

Al inicio de la administración de un inhibidor potente del CYP3A4, se recomienda la supervisión más asidua de los parámetros hemáticos y de los signos y síntomas clínicos de las reacciones adversas relacionadas con Jakavi.

Poblaciones especiales:

- Disfunción renal:

En los pacientes con disfunción renal grave (depuración de creatinina inferior a 30 ml/min), la dosis inicial recomendada –basada en la cifra de plaquetas en los pacientes con mielofibrosis– debe reducirse un 50%. En los pacientes con policitemia vera y disfunción renal grave, la dosis inicial recomendada es de 5 mg dos veces al día. Los pacientes diagnosticados de disfunción renal grave mientras reciben Jakavi deben ser objeto de un seguimiento riguroso y puede que necesiten una reducción de la dosis para evitar la manifestación de reacciones adversas.

Los escasos datos disponibles no permiten determinar cuáles son las mejores opciones posológicas para los pacientes con insuficiencia renal terminal en diálisis. Los datos recabados en esta población indican que los pacientes con mielofibrosis en diálisis deben recibir una sola dosis inicial de 15 o 20 mg, según la cifra de plaquetas, y dosis únicas posteriores solamente después de cada sesión de diálisis y con una cuidadosa vigilancia de la seguridad y la eficacia. La posología inicial recomendada para los pacientes con policitemia vera e insuficiencia renal terminal en hemodiálisis es una sola dosis de 10 mg o dos dosis de 5 mg (dejando transcurrir un intervalo de 12 horas entre ambas), que se administrarán después de la diálisis y solamente el día de hemodiálisis y con una vigilancia cuidadosa de la seguridad y la eficacia

Acta No. 21 de 2014

Página 173 de 362

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

- Disfunción hepática:

En los pacientes con disfunción hepática, la dosis inicial recomendada, que se basa en la cifra de plaquetas, debe reducirse un 50%. Los pacientes diagnosticados de disfunción hepática mientras reciben Jakavi deben ser objeto de un seguimiento riguroso y puede que necesiten una reducción de la dosis para evitar la manifestación de reacciones adversas.

- Pacientes pediátricos:

No se ha determinado la seguridad ni la eficacia de Jakavi en pacientes pediátricos.

- Pacientes geriátricos:

No se recomiendan los ajustes adicionales de la dosis en los pacientes de edad avanzada.

Nuevas Indicaciones:

Mielofibrosis:

Jakavi está indicado para el tratamiento de los pacientes con mielofibrosis, como la mielofibrosis primaria, la mielofibrosis secundaria (posterior) a policitemia vera o la mielofibrosis secundaria (posterior) a trombocitemia esencial (idiopática).

Policitemia vera:

Jakavi está indicado para el tratamiento de los pacientes con policitemia vera que son resistentes o intolerantes a la hidroxiurea.

Nuevas Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

Nuevas Advertencias y Precauciones:

Disminuciones en el hemograma:

El tratamiento con Jakavi puede provocar reacciones adversas hemáticas tales como trombocitopenia, anemia y neutrocitopenia. Antes de comenzar el tratamiento con Jakavi debe realizarse un hemograma completo.

Se ha observado que los pacientes con cifras reducidas de plaquetas ($<200\,000/\text{mm}^3$) al inicio del tratamiento son más propensos a padecer trombocitopenias durante la terapia.

La trombocitopenia suele ser reversible y su tratamiento por lo general consiste en la reducción de la dosis o la retirada temporal de Jakavi. No obstante, en función del cuadro clínico, podrían ser necesarias transfusiones de plaquetas.

Los pacientes que padezcan anemias pueden necesitar transfusiones sanguíneas. También debe considerarse la posibilidad de modificar la dosis o de interrumpir el tratamiento en esos pacientes.

La neutrocitopenia (cifra absoluta de neutrófilos [CAN] $<500/\text{mm}^3$) suele ser reversible y su tratamiento consiste en la retirada temporal de Jakavi.

Se deben supervisar los hemogramas completos cuando esté clínicamente indicado y, si fuera necesario, se puede ajustar la dosis.

Infecciones:

Se debe evaluar el riesgo de aparición de infecciones graves por bacterias, micobacterias, hongos y virus en el paciente. Se han descrito casos de tuberculosis en pacientes que recibieron Jakavi como tratamiento de la mielofibrosis. Hay que estar atentos a la posible existencia de una tuberculosis latente o activa. El tratamiento con Jakavi no debe instaurarse hasta que no se hayan resuelto las infecciones graves activas. Los médicos deben observar atentamente a los pacientes que reciben Jakavi para detectar los signos y síntomas de infección e iniciar un tratamiento adecuado sin demora.

Herpes zóster:

Los médicos deben enseñar a los pacientes a reconocer los primeros signos y síntomas del herpes zóster y aconsejarles que busquen tratamiento lo antes posible.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva:

Se han descrito casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) en pacientes con mielofibrosis que recibían ruxolitinib. Los médicos deben estar atentos a la aparición de síntomas neuropsiquiátricos indicativos de esta afección.

Cáncer de piel no melanocítico:

Se ha descrito cáncer de piel no melanocítico (CPNM) en pacientes tratados con Jakavi. La mayoría de dichos pacientes habían recibido un tratamiento prolongado con hidroxiurea en el pasado y tenían antecedentes de CPNM o de lesiones cutáneas premalignas. No se ha logrado confirmar su relación causal con el ruxolitinib. En los pacientes con riesgo elevado de padecer un cáncer cutáneo se recomienda la exploración periódica de la piel.

Se debe interrumpir el tratamiento en el caso que no se observe reducción del tamaño del bazo o respuesta hematológica.

Poblaciones especiales:

Disfunción renal:

Es preciso reducir la dosis inicial de Jakavi en los pacientes con disfunción renal grave. En los pacientes con insuficiencia renal terminal en diálisis la dosis inicial debe basarse en la cifra de plaquetas si sufren de mielofibrosis. Las dosis ulteriores (una sola dosis de 20 mg o dos dosis de 10 mg administradas con 12 horas de separación entre ambas en los pacientes con mielofibrosis, y una sola dosis de 10 mg o dos dosis de 5 mg administradas con 12 horas de separación entre ambas en los pacientes con policitemia vera) deben administrarse únicamente los días de hemodiálisis después de cada sesión de diálisis. Las modificaciones adicionales de la dosis dependerán de la seguridad y la eficacia del medicamento.

Disfunción hepática:

Es preciso reducir la dosis inicial de Jakavi en los pacientes con disfunción hepática. Las modificaciones adicionales de la dosis dependerán de la seguridad y la eficacia del medicamento

Interacciones:

Cuando Jakavi deba administrarse junto con inhibidores potentes del CYP3A4, se ha de reducir la dosis un 50%

Efectos de la retirada:

Cabe esperar un retorno de los síntomas relacionados con la mielofibrosis tras la retirada del tratamiento.

Por último, la Sala considera que el interesado debe ajustar el Inserto, la Información para prescribir y la Información Sucinta, en el sentido de incluir la siguiente Advertencia: “Se debe interrumpir el tratamiento en el caso que no se observe reducción del tamaño del bazo o respuesta hematológica.”

3.1.9.4. DRISTAN® TRIPLE ACCION NF

Expediente : 20005966
Radicado : 2014101157
Fecha : 2014/08/13
Interesado : Pfizer S.A.S.
Fabricante : Pfizer Biotech Corporation

Composición: Cada tableta contiene acetaminofén 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. 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 o 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.

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

- Modificación de Dosificación
 - Modificación de Precauciones y Advertencias.
 - Resumen de las características del producto (SPC) (Información para prescribir)
- Versión: 3.0, Julio 24 de 2014

Nueva Dosificación y Grupo Etario:

Dosis: Siga la dosis recomendada o adminístrelo según las indicaciones del médico.

Niños menores de 12 años: No administrar

Niños mayores de 12 años y adultos: tomar 1 tableta cada 6 horas.

No exceder 4 tabletas en 24 horas.

Si los síntomas se mantienen o empeoran luego de 10 días, consulte al médico.

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. 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.

El acetaminofén puede causar reacciones alérgicas severas. Si usted presenta una reacción en la piel tal como enrojecimiento, ampollas ó rash, suspenda su uso y consulte al médico para asistencia 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, únicamente así:

- Modificación de Dosificación
 - Modificación de Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias.
 - Resumen de las características del producto (SPC) (Información para prescribir)
- Versión: 3.0, Julio 24 de 2014

Nueva Dosificación y Grupo Etario:

Dosis: Siga la dosis recomendada o adminístrelo según las indicaciones del médico.

Niños menores de 12 años: No administrar

Niños mayores de 12 años y adultos: tomar 1 tableta cada 6 horas.

No exceder 4 tabletas en 24 horas.

Si los síntomas se mantienen o empeoran luego de 10 días, consulte al médico.

Nuevas Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a los ingredientes activos acetaminofén/metocarbamol, la fenilefrina, el dextrometorfano o a cualquiera de los componentes de la fórmula
- Deficiencia conocida de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa.
- Síndrome de Gilbert
- No se puede administrar en 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 serotonina (ISRS), otros medicamentos para depresión, desórdenes psiquiátricos ó emocionales o 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:

Acta No. 21 de 2014

Página 179 de 362

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

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. 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.

El acetaminofén puede causar reacciones alérgicas severas. Si usted presenta una reacción en la piel tal como enrojecimiento, ampollas ó rash, suspenda su uso y consulte al médico para asistencia inmediata.

3.1.9.5. STIEVAMYCIN GEL

Expediente : 44835
Radicado : 2014091941
Fecha : 2014/07/25
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.

Composición: Cada 100 g contiene tretinoína 0.02500 g + eritromicina 4 g

Forma farmacéutica: Gel tópico

Indicaciones: Tratamiento tópico del acné vulgaris

Contraindicaciones: Dermatitis aguda, eccema agudo, rosacea y heridas abiertas o quemaduras de la piel

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

- Modificación de Dosificación
- Modificación de Indicaciones
- Modificación en Contraindicaciones, precauciones o advertencias.
- Inserto e Información para el prescribir versión GDS 01 (13-Marzo de 2013)

Nueva Dosificación y administración:

La eritromicina/tretinoína son solo para uso tópico.

- Adultos y adolescentes:

Lávese la piel con cuidado con un limpiador suave y séquese completamente. Aplique eritromicina/tretinoína en una capa delgada sobre toda el área afectada una vez al día por la noche.

Evite el contacto con los ojos, los labios y otras mucosas. Las manos se deben lavar después de cada aplicación.

Podrían pasar hasta 3 semanas antes de que se observen resultados terapéuticos. Se debe advertir a los pacientes que la aplicación excesiva no mejorará la eficacia, pero puede aumentar el riesgo de irritación de la piel.

Si se presentara una irritación excesiva, (enrojecimiento, descamación o molestias), los pacientes pueden utilizar un humectante conforme sea necesario, y deben reducir la frecuencia de aplicación o interrumpir el tratamiento temporalmente. La frecuencia normal de aplicación se debe reanudar una vez que la irritación remita. El tratamiento se debe interrumpir si la irritación persiste. No se ha establecido la eficacia para frecuencias de administración de menos de una vez al día.

La eficacia y la seguridad de la eritromicina/tretinoína no se ha estudiado durante más de 9 semanas en ensayos clínicos de acné común. Quien realiza la prescripción debe evaluar el beneficio de continuar el tratamiento durante más de 9 semanas de uso ininterrumpido, tomando en cuenta el aumento del riesgo de resistencia a los fármacos antimicrobianos.

Debido a la naturaleza inflamable del gel de eritromicina/tretinoína, los pacientes deben evitar fumar o estar cerca de llamas sin protección durante la aplicación e inmediatamente después del uso.

- Niños:

Acta No. 21 de 2014

Página 181 de 362

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

La seguridad y la eficacia de la eritromicina/tretinoína no se ha establecido en niños menores de 12 años; por lo tanto, no se recomienda el uso de eritromicina/tretinoína en esta población.

- Ancianos:

No hay recomendaciones específicas para el uso en ancianos.

- Insuficiencia renal:

No es necesario ajustar la dosis.

Debido a la baja absorción sistémica de la eritromicina/tretinoína después de la aplicación tópica, no se espera que la insuficiencia renal provoque una exposición sistémica de importancia clínica.

- Insuficiencia hepática:

No es necesario ajustar la dosis.

Debido a la baja absorción sistémica de la eritromicina y tretinoína después de la aplicación tópica, no se espera que la insuficiencia hepática provoque una exposición sistémica de importancia clínica.

Nuevas Indicaciones:

La eritromicina/tretinoína están indicadas para el tratamiento tópico del acné común

Nuevas Contraindicaciones: No se han identificado contraindicaciones.

Nuevas Advertencias y precauciones:

Reacciones de hipersensibilidad: La eritromicina/tretinoína se deben usar con precaución en pacientes con sensibilidad o alergias conocidas a cualquiera de los ingredientes.

Tolerabilidad local y reacciones fotoalérgicas: La eritromicina y tretinoína se deben utilizar con precaución en pacientes con antecedentes de reacciones de tolerabilidad locales o fotoalergia.

Irritación: Se debe evitar el contacto con la boca, los ojos, los labios, otras mucosas o áreas con la piel partida. En caso de que haya un contacto accidental, enjuague bien con agua.

Se debe tener cuidado para no permitir que el medicamento se acumule en los pliegues cutáneos.

Debido a la naturaleza irritante de la tretinoína, se debe tener cuidado al aplicarla en áreas sensibles de la piel, como el cuello, piel con abrasiones o eccematosa, o al tratar a pacientes con afecciones cutáneas inflamatorias que pueden coexistir con el acné; por ejemplo, rosácea o dermatitis perioral.

Los tratamientos simultáneos tópicos contra el acné se deben usar con precaución, porque se podría producir un efecto irritante acumulativo. Si se produjera una irritación o dermatitis, reduzca la frecuencia de aplicación o interrumpa el tratamiento temporalmente y reanúdelo cuando la irritación haya remitido. El tratamiento se debe interrumpir si la irritación persiste.

En pacientes cuya piel se haya sometido a procedimientos como la depilación, tratamientos capilares químicos, exfoliación química, dermoabrasión o resuperficialización facial con láser, se debe permitir que la piel se recupere antes de considerar la aplicación.

Los cosméticos que tienen un efecto desecante fuerte, incluidos los productos con altas concentraciones de alcohol y/o astringentes, o que tengan un posible efecto irritante, se deben utilizar con precaución, ya que se podría producir un efecto irritante acumulativo.

Resistencia a la eritromicina: El tratamiento del acné con antibióticos tópicos está relacionado con el desarrollo de resistencia a los fármacos antimicrobianos en *Propionibacterium acnés* y otras bacterias (por ejemplo, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*). El uso de eritromicina puede provocar el desarrollo de la resistencia en estos organismos.

Si hay indicios de desarrollo de resistencia clínica durante el tratamiento (por ejemplo, mala respuesta o empeoramiento de la afección), se debe interrumpir el tratamiento de eritromicina y tretinoína.

Resistencia cruzada: Se puede presentar resistencia cruzada con otros antibióticos del grupo de los macrólidos y con la clindamicina.

Colitis pseudomembranosa: La eritromicina/tretinoína se deben usar con precaución en pacientes con o sin antecedentes de enteritis regional, colitis ulcerosa, colitis asociada con antibióticos (incluida la colitis pseudomembranosa).

Se ha presentado colitis pseudomembranosa con el uso de antibióticos, y su gravedad puede ir de leve a potencialmente mortal. Por lo tanto, es importante considerar su diagnóstico en pacientes que padezcan diarrea durante o después del uso de antibióticos. Si bien es poco probable que esto ocurra con eritromicina de aplicación tópica, en caso de diarrea prolongada o significativa, o de que el paciente experimente calambres abdominales, se debe interrumpir de inmediato el tratamiento y el paciente se debe examinar más.

Sensibilidad a la luz solar y exposición al medio ambiente: Puesto que la tretinoína puede causar un aumento de la sensibilidad a la luz solar, no se deben usar lámparas de bronceado, y se debe evitar o minimizar la exposición deliberada o prolongada a la luz solar. Cuando no se pueda evitar la exposición a la luz solar fuerte, se debe aconsejar a los pacientes que usen un producto de filtro solar de amplio espectro (que proteja contra los rayos UVA y UVB) y ropa protectora. Debido a la capacidad de fotosensibilidad, que ocasiona un mayor riesgo de quemaduras solares, la eritromicina/tretinoína se deben utilizar con precaución en pacientes con antecedentes personales o familiares de cáncer de piel.

Si un paciente tiene quemaduras de sol, se debe dejar que estas se resuelvan antes del uso de la eritromicina/tretinoína.

El clima extremoso, como el viento o el frío, puede ser más irritante para los pacientes que utilizan productos que contienen tretinoína.

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, únicamente así:

- Modificación de Dosificación
- Modificación de Indicaciones
- Modificación en Contraindicaciones, precauciones o advertencias.

Nueva Dosificación y administración:

La eritromicina/tretinoína es solo para uso tópico.

- **Adultos y adolescentes:**

Lávese la piel con cuidado con un limpiador suave y séquese completamente. Aplique eritromicina/tretinoína en una capa delgada sobre toda el área afectada una vez al día por la noche.

Evite el contacto con los ojos, los labios y otras mucosas. Las manos se deben lavar después de cada aplicación.

Podrían pasar hasta 3 semanas antes de que se observen resultados terapéuticos.

Se debe advertir a los pacientes que la aplicación excesiva no mejorará la eficacia, pero puede aumentar el riesgo de irritación de la piel.

Si se presentara una irritación excesiva, (enrojecimiento, descamación o molestias), los pacientes pueden utilizar un humectante conforme sea necesario, y deben reducir la frecuencia de aplicación o interrumpir el tratamiento temporalmente. La frecuencia normal de aplicación se debe reanudar una vez que la irritación remita. El tratamiento se debe interrumpir si la irritación persiste. No se ha establecido la eficacia para frecuencias de administración de menos de una vez al día.

La eficacia y la seguridad de la eritromicina/tretinoína no se ha estudiado durante más de 9 semanas en ensayos clínicos de acné común. Quien realiza la prescripción debe evaluar el beneficio de continuar el tratamiento durante más de 9 semanas de uso ininterrumpido, tomando en cuenta el aumento del riesgo de resistencia a los fármacos antimicrobianos.

Debido a la naturaleza inflamable del gel de eritromicina/tretinoína, los pacientes deben evitar fumar o estar cerca de llamas sin protección durante la aplicación e inmediatamente después del uso.

- **Niños:**

La seguridad y la eficacia de la eritromicina/tretinoína no se ha establecido en niños menores de 12 años; por lo tanto, no se recomienda el uso de eritromicina/tretinoína en esta población.

- **Ancianos:**

No hay recomendaciones específicas para el uso en ancianos.

- Insuficiencia renal:

No es necesario ajustar la dosis.

Debido a la baja absorción sistémica de la eritromicina/tretinoína después de la aplicación tópica, no se espera que la insuficiencia renal provoque una exposición sistémica de importancia clínica.

- Insuficiencia hepática:

No es necesario ajustar la dosis.

Debido a la baja absorción sistémica de la eritromicina y tretinoína después de la aplicación tópica, no se espera que la insuficiencia hepática provoque una exposición sistémica de importancia clínica.

Nuevas Indicaciones:

La eritromicina/tretinoína está indicada para el tratamiento tópico del acné común

Nuevas Contraindicaciones: Hipersensibilidad y embarazo

Nuevas Advertencias y precauciones:

Reacciones de hipersensibilidad: La eritromicina/tretinoína se deben usar con precaución en pacientes con sensibilidad o alergias conocidas a cualquiera de los ingredientes.

Tolerabilidad local y reacciones fotoalérgicas: La eritromicina y tretinoína se deben utilizar con precaución en pacientes con antecedentes de reacciones de tolerabilidad locales o fotoalergia.

Irritación: Se debe evitar el contacto con la boca, los ojos, los labios, otras mucosas o áreas con la piel partida. En caso de que haya un contacto accidental, enjuague bien con agua.

Se debe tener cuidado para no permitir que el medicamento se acumule en los pliegues cutáneos.

Debido a la naturaleza irritante de la tretinoína, se debe tener cuidado al aplicarla en áreas sensibles de la piel, como el cuello, piel con abrasiones o eccematosa, o al tratar a pacientes con afecciones cutáneas inflamatorias que pueden coexistir con el acné; por ejemplo, rosácea o dermatitis perioral.

Los tratamientos simultáneos tópicos contra el acné se deben usar con precaución, porque se podría producir un efecto irritante acumulativo. Si se produjera una irritación o dermatitis, reduzca la frecuencia de aplicación o interrumpa el tratamiento temporalmente y reanúdelo cuando la irritación haya remitido. El tratamiento se debe interrumpir si la irritación persiste.

En pacientes cuya piel se haya sometido a procedimientos como la depilación, tratamientos capilares químicos, exfoliación química, dermoabrasión o resuperficialización facial con láser, se debe permitir que la piel se recupere antes de considerar la aplicación.

Los cosméticos que tienen un efecto desecante fuerte, incluidos los productos con altas concentraciones de alcohol y/o astringentes, o que tengan un posible efecto irritante, se deben utilizar con precaución, ya que se podría producir un efecto irritante acumulativo.

Resistencia a la eritromicina: El tratamiento del acné con antibióticos tópicos está relacionado con el desarrollo de resistencia a los fármacos antimicrobianos en *Propionibacterium acnés* y otras bacterias (por ejemplo, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*). El uso de eritromicina puede provocar el desarrollo de la resistencia en estos organismos.

Si hay indicios de desarrollo de resistencia clínica durante el tratamiento (por ejemplo, mala respuesta o empeoramiento de la afección), se debe interrumpir el tratamiento de eritromicina y tretinoína.

Resistencia cruzada: Se puede presentar resistencia cruzada con otros antibióticos del grupo de los macrólidos y con la clindamicina.

Colitis pseudomembranosa: La eritromicina/tretinoína se deben usar con precaución en pacientes con o sin antecedentes de enteritis regional, colitis ulcerosa, colitis asociada con antibióticos (incluida la colitis pseudomembranosa).

Se ha presentado colitis pseudomembranosa con el uso de antibióticos, y su gravedad puede ir de leve a potencialmente mortal. Por lo tanto, es importante considerar su diagnóstico en pacientes que padezcan diarrea durante o después

del uso de antibióticos. Si bien es poco probable que esto ocurra con eritromicina de aplicación tópica, en caso de diarrea prolongada o significativa, o de que el paciente experimente calambres abdominales, se debe interrumpir de inmediato el tratamiento y el paciente se debe examinar más.

Sensibilidad a la luz solar y exposición al medio ambiente: Puesto que la tretinoína puede causar un aumento de la sensibilidad a la luz solar, no se deben usar lámparas de bronceado, y se debe evitar o minimizar la exposición deliberada o prolongada a la luz solar. Cuando no se pueda evitar la exposición a la luz solar fuerte, se debe aconsejar a los pacientes que usen un producto de filtro solar de amplio espectro (que proteja contra los rayos UVA y UVB) y ropa protectora. Debido a la capacidad de fotosensibilidad, que ocasiona un mayor riesgo de quemaduras solares, la eritromicina/tretinoína se deben utilizar con precaución en pacientes con antecedentes personales o familiares de cáncer de piel.

Si un paciente tiene quemaduras de sol, se debe dejar que estas se resuelvan antes del uso de la eritromicina/tretinoína.

El clima extremoso, como el viento o el frío, puede ser más irritante para los pacientes que utilizan productos que contienen tretinoína.

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe ajustar el inserto y la Información para el prescribir a las contraindicaciones conceptuada y reenviar el documento para su evaluación.

3.1.9.6. METHADOSE ® 10 mg TABLETAS

Expediente : 19966033
Radicado : 2014094410
Fecha : 2014/07/30
Interesado : Grunenthal Colombiana S.A.
Fabricante : Mallinckrodt INC.

Composición: Cada tableta contiene metadona clorhidrato 10 mg

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones:

Acta No. 21 de 2014

Página 188 de 362

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

1. Para el tratamiento de dolor moderado a severo que no responde a analgésicos no narcóticos.
2. Para tratamiento de desintoxicación de adicción a opioides (heroína u otros fármacos similares a morfina).
3. Para tratamiento de mantenimiento de adicción a opioides (heroína u otros fármacos similares a morfina), en conjunto con servicios médicos y sociales apropiados.

Contraindicaciones: La metadona está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad conocida al clorhidrato de metadona o cualquier otro ingrediente en las tabletas orales de methadose.

La metadona se contraindica en cualquier situación en la cual los opioides están contraindicados tales como: pacientes con depresión respiratoria (en ausencia de equipo de resucitación o en ambientes no monitoreados), y en pacientes con asma bronquial aguda o hipercapnia.

La metadona se contraindica en cualquier paciente que tenga o se sospeche que haya tenido íleo paralítico.

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

- Modificación de Dosificación
- Modificación de Indicaciones
- Modificación en Contraindicaciones, precauciones o advertencias
- Inserto e Información para el prescriptor versión 2

Nueva Dosificación y Administración:

Información general importante:

- El efecto depresivo respiratorio pico de la metadona ocurre posteriormente y persiste durante más tiempo que su efecto terapéutico pico.
- Un alto grado de “tolerancia a opioides” no elimina la posibilidad de sobredosis de metadona, iatrogénica o de otra forma. Se han reportado muertes durante el cambio a metadona de tratamiento crónico de alta dosis con otros agonistas opioides y durante la iniciación de tratamiento de adicción con metadona en sujetos que previamente abusaron de altas dosis de otros agonistas.

- Con dosificación repetida, la metadona se retiene en el hígado y luego se libera lentamente, prolongando la duración de la toxicidad potencial.
- La metadona tiene un estrecho índice terapéutico, especialmente cuando se combina con otros medicamentos.

Dosificación inicial para manejo del dolor:

Las tabletas de clorhidrato de metadona deberían prescribirse solamente por parte de profesionales del cuidado de la salud que tienen conocimiento en el uso de opioides potentes para el manejo de dolor crónico.

Considere los siguientes factores importantes que diferencian a la metadona de otros analgésicos opioides:

- Existe una alta variabilidad entre pacientes en cuanto a absorción, metabolismo y potencia analgésica relativa. Las tasas de conversión equianalgésica con base en la población entre metadona y otros opioides no son exactas cuando se aplican a individuos.
- La duración de la acción analgésica de la metadona es de 4 a 8 horas (con base en estudios de una sola dosis), pero la vida media de eliminación plasmática es de 8 a 59 horas.
- Las concentraciones plasmáticas de estado estable y los efectos analgésicos completos, no se alcanzan hasta 3 a 5 días después de iniciar la dosificación.

Al iniciar el régimen de dosificación para cada paciente individualmente, tenga en cuenta la experiencia de tratamiento analgésico previa del paciente y los factores de riesgo para adicción, abuso y uso incorrecto. Monitoree a los pacientes de manera cercana en busca de depresión respiratoria, especialmente dentro de las primeras 24 a 72 horas de iniciar la terapia con tabletas de clorhidrato de metadona.

Uso de tabletas de clorhidrato de metadona como el primer analgésico opioide:

Inicie el tratamiento con tabletas de clorhidrato de metadona con 2.5 mg oralmente cada 8 a 12 horas.

Conversión a partir de otros opioides orales a tabletas de clorhidrato de metadona:

Suspenda todos los otros medicamentos opioides en todo momento cuando inicie la terapia con tabletas de clorhidrato de metadona. Han ocurrido muertes en pacientes tolerantes al opioide durante la conversión a metadona.

Aunque existen tablas útiles de equivalentes de opioides fácilmente disponibles, existe una sustancial variabilidad entre los pacientes en cuanto a concentración relativa de los diferentes medicamentos y productos opioides. Como tal, es más seguro subestimar los requerimientos de metadona oral de un paciente en 24 horas y suministrar medicación de rescate (por ejemplo opioide de liberación inmediata) que subestimar los requerimientos de metadona oral de 24 horas los cuales podrían resultar en reacciones adversas. Con la dosificación repetida, la concentración de la metadona se incrementa debido a la acumulación sistémica.

Considere lo siguiente cuando utilice la información en la Tabla 1:

- Esto no es una tabla de dosis equianalgésica
- Los factores de conversión en esta tabla son solamente para la conversión desde otros analgésicos opioides orales hacia tabletas de clorhidrato de metadona.
- La tabla no puede utilizarse para convertir desde tabletas de clorhidrato de metadona hacia otro opioide. El hacerlo así resultará en una sobreestimación de la dosis de nuevo opioide y puede resultar en una sobredosis fatal.

Tabla 1: Factores de conversión para las tabletas de clorhidrato de metadona

Línea base diaria total <u>oral</u> Dosis equivalente de morfina	Requerimiento de metadona <u>oral</u> diario estimado como porcentaje de la dosis equivalente de morfina diaria total
< 100 mg	20 % a 30 %
100 a 300 mg	10 % a 20 %
300 a 600 mg	8 % a 12 %
600 a 1000 mg	5 % a 10 %
> 1000 mg	< 5 %

Para calcular la dosis estimada de tabletas de clorhidrato de metadona utilizando la Tabla 1:

- Para pacientes en un único opioide, sume la dosis diaria total actual del opioide, conviértala en una Dosis equivalente de morfina de acuerdo al factor de conversión específico para ese opioide específico, luego multiplique la Dosis equivalente de morfina por el correspondiente porcentaje en la tabla anterior para calcular la dosis

Acta No. 21 de 2014

Página 191 de 362

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

diaria oral aproximada de metadona. Dividida la dosis diaria total de metadona derivada de la tabla anterior para reflejar el programa de dosificación pretendido (es decir para administración cada 8 horas, divida la dosis diaria total de metadona en 3).

- Para pacientes en un régimen de más de un opioide, calcule la dosis oral aproximada de metadona para cada opioide y sume los totales para obtener la dosis diaria total aproximada de metadona. Divida la dosis diaria total de metadona derivada de la tabla anterior para reflejar el programa de dosificación pretendido (es decir para administración cada 8 horas, divida la dosis diaria total de metadona en 3).

- Para pacientes en un régimen de relación fija de productos analgésicos opioide / no opioide, utilice solamente el componente opioide de estos productos en la conversión.

Siempre redondee la dosis hacia abajo, si es necesario, hasta la concentración disponible de tabletas de clorhidrato de metadona apropiada.

Ejemplo de conversión a partir de un opioide único a tabletas de clorhidrato de metadona:

Paso 1: Sume la dosis diaria total del opioide (en este caso, tabletas de liberación prolongada de morfina 50 mg dos veces al día)

Tabletas de liberación prolongada de morfina de 50 mg 2 veces al día = 100 mg de dosis diaria total de morfina

Paso 2: Calcule la dosis equivalente aproximada de tabletas de clorhidrato de metadona con base en la dosis diaria total de morfina utilizando la Tabla 1.

Dosis diaria total de morfina de 100 mg x 15 % (10 % a 20 % según la Tabla 1) = 15 mg de tabletas de clorhidrato de metadona diariamente.

Paso 3: Calcule la dosis inicial aproximada de tabletas de clorhidrato de metadona a suministrarse cada 12 horas. Redondee la dosis hacia abajo, si es necesario, hasta la concentración disponible de tabletas de clorhidrato de metadona apropiada.

15 mg al día / 2 = 7.5 mg de tabletas de clorhidrato de metadona cada 12 horas:

Luego 7.5 mg se redondean a tabletas de clorhidrato de metadona de 5 mg cada 12 horas.

Se justifica la observación de cerca y la titulación frecuente hasta que el manejo del dolor sea estable al nuevo opioide. Monitoree a los pacientes en busca de signos y síntomas de abstinencia de opiáceos o de signos de sobre sedación / toxicidad después de convertir los pacientes a tabletas de clorhidrato de metadona.

Conversión de metadona parenteral a tabletas de clorhidrato de metadona:

Utilice un cociente de conversión de 1:2 mg para metadona parenteral a oral (por ejemplo, 5 mg de metadona parenteral a 10 mg de metadona oral).

Titulación y mantenimiento de la terapia para el dolor:

Titule individualmente las tabletas de clorhidrato de metadona hasta una dosis que suministre una analgesia adecuada y minimice las reacciones adversas. Continuamente revalúe los pacientes que reciben tabletas de clorhidrato de metadona para valorar el mantenimiento del control del dolor y la incidencia relativa de reacciones adversas así como también monitorear en busca de desarrollo de adicción, abuso o uso incorrecto. La comunicación frecuente es importante entre quien prescribe, otros miembros del equipo del cuidado de la salud, el paciente, y la familia / quien cuida durante períodos de cambio de los requerimientos de analgésico, que incluyen la titulación inicial. Durante la terapia crónica, revalore periódicamente la necesidad continua de uso de analgésicos opioides.

Debido a que las concentraciones plasmáticas en estado estable son aproximadas entre 24 y 36 horas, los ajustes dosificación de las tabletas de clorhidrato de metadona pueden hacerse cada 1 a 2 días.

Los pacientes que experimentan dolor irruptivo pueden requerir un incremento de dosis de tabletas de clorhidrato de metadona, o pueden requerir la medicación de rescate con una dosis apropiada de una medicación de liberación inmediata. Si el nivel de dolor incrementa después de la estabilización de la dosis, intente identificar la fuente de incremento de dolor antes de que incremente la dosis de las tabletas de clorhidrato de metadona.

Si se observan reacciones adversas inaceptables relacionadas con opioides, las dosis subsiguientes pueden reducirse y/o puede ajustarse el intervalo de dosificación (es decir cada 8 horas o cada 12 horas). Ajuste la dosis para obtener un balance apropiado entre el manejo de dolor y las reacciones adversas relacionadas con opioides.

Suspensión de las tabletas de clorhidrato de metadona para el dolor:

Cuando un paciente ya no requiere terapia con las tabletas de clorhidrato de metadona para el dolor, utilice una titulación gradual hacia abajo, de la dosis cada 2 a 4 días, para evitar signos y síntomas de abstinencia en el paciente físicamente dependiente. No suspenda abruptamente las tabletas de clorhidrato de metadona.

Inducción / dosificación inicial para desintoxicación y tratamiento de mantenimiento de adicción a opiáceos:

Administre la dosis inicial de metadona bajo supervisión, cuando no haya señales de sedación o intoxicación, y el paciente muestre síntomas de abstinencia. Una dosis única inicial de 20 a 30 mg de tabletas de clorhidrato de metadona frecuentemente será suficiente para suprimir los síntomas de abstinencia. La dosis inicial no debería exceder los 30 mg.

Para hacer ajustes de dosificación del mismo día, haga que el paciente espere entre 2 y 4 horas para evaluación posterior, cuando se hayan alcanzado los niveles pico. Suministre 5 a 10 mg adicionales de tableta de clorhidrato de metadona si los síntomas de abstinencia no se han suprimido o si los síntomas aparecen de nuevo.

La dosis diaria total de tabletas de clorhidrato de metadona en el primer día de tratamiento no deberían exceder usualmente los 40 mg. Ajuste la dosis durante la primera semana de tratamiento con base en el control de síntomas de abstinencia en el momento de la actividad pico esperada (por ejemplo 2 a 4 horas después de la dosificación). Cuando se ajuste la dosis, tenga en mente que los niveles de metadona se acumularán durante los primeros días de dosificación; puede ocurrir muerte en el tratamiento temprano debido a los efectos acumulativos. Instruya a los pacientes que la dosis “durará” por un período más largo de tiempo a medida que los depósitos de metadona en el tejido se acumulan.

Utilice dosis iniciales más bajas para pacientes cuya tolerancia se espera que sea baja al ingresar al tratamiento. Cualquier paciente que no haya tomado opioides por más de 5 días puede ya no ser tolerante. No determine las dosis iniciales con base en los episodios de tratamiento previos o los dólares gastados por día en uso de drogas ilícitas.

Desintoxicación a corto plazo:

Durante un breve curso de estabilización seguido por un período de abstinencia supervisada médicamente, titule el paciente hasta una dosis diaria total de cerca de 40

mg en dosis divididas para alcanzar un nivel de estabilización adecuado. Después de 2 a 3 días de estabilización, disminuya gradualmente la dosis de tabletas de clorhidrato de metadona.

Disminuya la dosis de tabletas de clorhidrato de metadona en una base diaria o a intervalos de 2 días, manteniendo la cantidad de tabletas de clorhidrato de metadona suficiente para mantener los síntomas de abstinencia en un nivel tolerable. Pacientes hospitalizados pueden tolerar una reducción diaria de 20 % de la dosis diaria total. Los pacientes ambulatorios pueden necesitar una programación más lenta.

Titulación y tratamiento de mantenimiento de desintoxicación de dependencia a opioides:

Titule los pacientes en tratamiento de mantenimiento hasta una dosis que evite los síntomas de abstinencia de opiáceos durante 24 horas, reduzca la necesidad y ansia por el medicamento, y bloquee o atenúe los efectos eufóricos de los opioides auto administrados asegurando que el paciente es tolerante a los efectos sedantes de la metadona. Más comúnmente, la estabilidad clínica se alcanza a dosis entre 80 y 120 mg/día.

Abstinencia supervisada médicamente después de un tratamiento de periodo de mantenimiento para adicción a opiáceos:

Existe una variabilidad considerable en la tasa apropiada de disminución de metadona en pacientes que escogen la abstinencia supervisada médicamente del tratamiento con metadona. Las reducciones de dosis deberían generalmente ser menores al 10 % de la tolerancia establecida o dosis de mantenimiento, e intervalos de 10 a 14 días deberían transcurrir entre las reducciones de dosis. Advierta a los pacientes del alto riesgo de recaída al uso de drogas ilícitas asociado con la suspensión del tratamiento de mantenimiento con metadona.

Riesgo de recaída en pacientes en tratamiento de mantenimiento con metadona de adicción a opioides:

La abrupta suspensión de opioides puede llevar a síntomas de abstinencia de opioides. Los síntomas de abstinencia de opiáceos se han asociado con un riesgo incrementado de recaída al uso de drogas ilícitas en pacientes susceptibles.

Consideraciones para el manejo de dolor agudo durante el tratamiento de mantenimiento con metadona:

Los pacientes en tratamiento de mantenimiento con metadona por dependencia a opioides quienes experimenten trauma físico, dolor post operatorio u otro dolor agudo no puede esperarse que deriven la analgesia de su dosis existente de metadona. A tales pacientes se les debería administrar analgésicos, incluyendo opioides, en dosis que podrían de otra forma indicarse para pacientes no tratados con metadona con condiciones de dolor similares. Cuando se requieren opioides para el manejo de dolor agudo en pacientes en mantenimiento con metadona, se requerirán dosis más frecuentes y/o más altas de lo que sería el caso para pacientes no tolerantes debido a la tolerancia opioide inducida por la metadona.

Ajuste de dosificación durante el embarazo:

La depuración de metadona puede incrementarse durante el embarazo. Durante el embarazo, una dosis de metadona para una mujer tendría que incrementarse o disminuir el intervalo de dosificación. La metadona debería utilizarse en el embarazo solamente si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial al feto.

Nuevas Indicaciones:

Manejo de dolor suficientemente severo para requerir tratamiento opioide diario y continuo a largo plazo y para el cual las opciones alternativas de tratamiento son inadecuadas.

Limitaciones de uso

- Debido a los riesgos de adicción, abuso y uso incorrecto con los opioides, incluso a las dosis recomendadas, y debido a los mayores riesgos de sobredosis y muerte con los opioides de larga acción, reserve las tabletas de clorhidrato de metadona para uso en pacientes para quienes las opciones alternativas de tratamiento (por ejemplo analgésicos no opioides u opioides de liberación inmediata) no son efectivos, no son tolerados o serían inadecuados de otra forma para suministrar manejo suficiente de dolor.
- Las tabletas de clorhidrato de metadona no se indican como un analgésico a necesidad.

Tratamiento de desintoxicación de adicción a opiáceos (heroína u otros medicamentos similares a la morfina).

Tratamiento de mantenimiento de adicción a opiáceos (heroína u otros medicamentos similares a la morfina), en conjunto con servicios médicos y sociales apropiados.

Nuevas Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad (por ejemplo anafilaxis) a la metadona.
- Depresión respiratoria significativa
- Asma bronquial severa o aguda en un ambiente no monitoreado o en ausencia de equipo de resucitación.
- Sospecha o conocimiento de íleo paralítico

Nuevas Advertencias y Precauciones:

- Adicción, abuso y uso incorrecto:

Las tabletas de clorhidrato de metadona contienen metadona, una sustancia controlada por la Lista II. Como un opioide, las tabletas de clorhidrato de metadona exponen a los usuarios a los riesgos de adicción, abuso y uso incorrecto. Ya que los opioides a largo plazo, tales como las tabletas de clorhidrato de metadona, tienen efectos farmacológicos durante un período de tiempo extendido, existe un mayor riesgo de sobredosis y muerte.

Aunque el riesgo de adicción en cualquier individuo es desconocido, éste puede ocurrir en pacientes prescritos apropiadamente con tabletas de clorhidrato de metadona y en aquellos que obtuvieron el medicamento de forma ilícita. Puede ocurrir adicción a las dosis recomendadas y si se abusa del medicamento, o se usa incorrectamente.

Valore el riesgo de cada paciente en cuanto a la adicción, abuso o uso incorrecto de opioides, antes de la prescripción de tabletas de clorhidrato de metadona, y monitoree todos los pacientes que reciben estas tabletas de clorhidrato de metadona para el desarrollo de estos comportamientos o condiciones. Los riesgos se incrementan en pacientes con una historia familiar o personal de abuso de sustancias (incluyendo adicción o abuso de drogas o alcohol) o enfermedad mental (por ejemplo depresión mayor). El potencial de estos riesgos no debería, sin embargo, evitar la prescripción de tabletas de clorhidrato de metadona para el manejo apropiado del dolor en cualquier paciente dado. A los pacientes en riesgo incrementado se les pueden prescribir opioides de larga acción tales como tabletas de clorhidrato de metadona, pero el uso en tales pacientes necesita consejo intensivo acerca de los riesgos y uso apropiado de las tabletas de clorhidrato de metadona junto con el monitoreo intensivo en busca de signos de adicción, abuso y uso incorrecto.

El abuso o uso incorrecto de las tabletas de clorhidrato de metadona por trituración, masticación, inhalación o inyección del producto disuelto resultará en la entrega no controlada de la metadona y puede resultar en sobredosis y muerte.

Los agonistas opioides tales como las tabletas de clorhidrato de metadona son buscadas por quienes abusan de drogas y personas con trastornos de adicción, y están sujetas a desviación criminal. Considere estos riesgos cuando prescriba o dispense las tabletas de clorhidrato de metadona. Estrategias para reducir estos riesgos incluyen la prescripción del medicamento en la cantidad más pequeña apropiada, y aconsejar al paciente sobre el desecho apropiado del medicamento no utilizado. Entre en contacto con la Junta de licenciamiento profesional estatal o la autoridad estatal para sustancias controladas en busca de información sobre cómo evitar y detectar el abuso o desviación de este producto.

- Depresión respiratoria potencialmente fatal:

Depresión respiratoria grave, potencialmente fatal o fatal ha sido reportada con el uso de opioides de larga acción, aun cuando se utilicen como se recomienda. La depresión respiratoria del uso de opioides, si no se reconoce y trata inmediatamente, puede llevar a paro respiratorio y muerte. El manejo de la depresión respiratoria puede incluir observación cercana, medidas de soporte y uso de antagonistas opioides, dependiendo del estatus clínico del paciente. La retención de dióxido de carbono (CO₂) a partir de depresión respiratoria inducida por opioides puede exacerbar el efecto sedante de los opioides.

Aunque la depresión respiratoria grave, potencialmente fatal o fatal puede ocurrir en cualquier momento durante el uso de las tabletas de clorhidrato de metadona, el riesgo es mayor durante el inicio de la terapia o a continuación de un incremento en la dosis. El efecto depresor respiratorio pico de la metadona ocurre más tarde, y persiste por más tiempo que el efecto analgésico pico, especialmente durante el periodo de dosificación inicial. Monitoree los pacientes de forma cercana en busca de depresión respiratoria al iniciar la terapia con tabletas de clorhidrato de metadona y a continuación de los incrementos de dosis.

Para reducir el riesgo de depresión respiratoria, la dosificación apropiada y la titulación de las tabletas de clorhidrato de metadona son esenciales. Sobreestimar la dosis de tabletas de clorhidrato de metadona al convertir pacientes de otro producto opioide puede resultar en una sobredosis fatal con la primera dosis.

La ingestión accidental, incluso de una dosis de tabletas de clorhidrato de metadona, especialmente por parte de los niños, puede resultar en depresión respiratoria y muerte debido a sobredosis de metadona.

- Prolongación del intervalo QT potencialmente fatal:

Los casos de prolongación del intervalo QT y arritmia grave (torsades de pointes) han sido observados durante el tratamiento con metadona. Estos casos parecen asociarse más comúnmente con, pero no se limitan a, tratamiento con dosis más altas (> 200 mg/día). La mayoría de los casos involucran pacientes siendo tratados por dolor con grandes dosis diarias múltiples de metadona, aunque se han reportado casos en pacientes que reciben dosis comúnmente utilizadas para tratamiento de mantenimiento de adicción a opiáceos. En la mayoría de los pacientes en las dosis más bajas usualmente utilizadas para mantenimiento, medicación concomitante y/o condiciones clínicas tales como hipopotasemia se observaron como factores contribuyentes. Sin embargo, la evidencia sugiere fuertemente que la metadona presenta el potencial de efectos adversos de conducción cardíaca en algunos pacientes. Los efectos de la metadona sobre el intervalo QT se han confirmado en estudios de laboratorio in vivo, y la metadona ha mostrado inhibir los canales de potasio cardíacos en estudios in vitro.

Monitoree, de forma cercana, a los pacientes con factores de riesgo para desarrollo de intervalo QT prolongado (por ejemplo hipertrofia cardíaca, uso concomitante de diuréticos, hipopotasemia, hipomagnesemia), una historia de anomalías de conducción cardíaca, y aquellos que toman medicación que afecte la conducción cardíaca. La prolongación del intervalo QT también ha sido reportada en pacientes sin historia cardíaca previa quienes han recibido altas dosis de metadona.

Evalúe los pacientes que desarrollan prolongación del intervalo QT mientras que están en tratamiento de metadona en busca de presencia de factores de riesgo modificables, tales como medicación concomitante con efectos cardíacos, medicamentos que podrían causar anomalías de electrolitos, y medicamentos que podrían actuar como inhibidores del metabolismo de la metadona.

Solamente inicie la terapia para dolor con tabletas de clorhidrato de metadona en pacientes a quienes el beneficio anticipado sobrepasa el riesgo de prolongación del intervalo QT y desarrollo de disrritmias que han sido reportadas con altas dosis de metadona.

El uso de metadona en pacientes ya conocidos por presentar un intervalo QT prolongado no se ha estudiado sistemáticamente.

- Síndrome de abstinencia neonatal a opiáceos:

El uso prolongado de tabletas de clorhidrato de metadona durante el embarazo puede resultar en señales de abstinencia en el neonato. El Síndrome de abstinencia neonatal a opiáceos, a diferencia del síndrome de abstinencia de opiáceos en adultos, puede ser potencialmente fatal si no se reconoce y trata, y requiere manejo de acuerdo a protocolos desarrollados por expertos en neonatología. Si se requiere el uso de opioides durante un período prolongado en una mujer embarazada, advierta al paciente del riesgo de Síndrome de abstinencia neonatal a opiáceos y asegure que el tratamiento apropiado esté disponible.

El Síndrome de abstinencia neonatal a opiáceos se presenta como irritabilidad, hiperactividad y patrón de sueño anormal, gritos de alto tono, temblor, vómito, diarrea y falla en ganar peso. La iniciación, duración y severidad del Síndrome de abstinencia neonatal a opiáceos varía con base en el opiáceo específico utilizado, la duración del uso, el tiempo y la cantidad del último uso materno, y la tasa de eliminación del medicamento por parte del neonato.

- Interacciones con depresores del sistema nervioso central:

La hipotensión, sedación profunda, coma, depresión respiratoria y muerte pueden resultar si se utilizan las tabletas de clorhidrato de metadona de manera simultánea con alcohol u otros depresores del Sistema nervioso central (SNC) (por ejemplo, sedantes, ansiolíticos, hipnóticos, neurolépticos, otros opioides).

Al considerar el uso de tabletas de clorhidrato de metadona en un paciente que tomó un depresor del SNC, valore la duración del uso del depresor del SNC y la respuesta del paciente, que incluye el grado de tolerancia que ha desarrollado a la depresión del SNC. Adicionalmente, evalúe el uso, por parte del paciente, de alcohol o drogas ilícitas que causen depresión del SNC. Si se toma la decisión de comenzar las tabletas de clorhidrato de metadona, inicie con tabletas de clorhidrato de metadona de 2.5 mg cada 12 horas, monitoree los pacientes en busca de signos de sedación y depresión respiratoria, y considere utilizar una dosis más baja del depresor del SNC concomitante.

- Uso en pacientes ancianos, caquéticos y debilitados:

La depresión respiratoria potencialmente fatal es más probable que ocurra en pacientes ancianos, caquéticos o debilitados ya que éstos pueden presentar farmacocinética alterada o depuración alterada en comparación con pacientes más jóvenes, más

saludables. Monitoree tales pacientes de forma cercana, particularmente al iniciar y titular con las tabletas de clorhidrato de metadona y cuando las tabletas de clorhidrato de metadona se suministren de manera concomitante con otros medicamentos que depriman la respiración.

- Uso en pacientes con enfermedad pulmonar crónica:

Monitoree los pacientes con enfermedad pulmonar crónica obstructiva significativa o cor pulmonares, y pacientes que presenten una reserva respiratoria substancialmente disminuida, hipoxia, hipercapnia o depresión respiratoria preexistente en busca de depresión respiratoria, particularmente cuando se inicie la terapia y se titulen con las tabletas de clorhidrato de metadona, ya que en estos pacientes, aún dosis terapéuticas usuales de tabletas de clorhidrato de metadona pueden disminuir el control respiratorio hasta el punto de apnea. Considere el uso de analgésicos opioides alternativos en estos pacientes si es posible.

- Efecto hipotensor:

Las tabletas de clorhidrato de metadona pueden causar hipotensión severa que incluye hipotensión ortostática y síncope en pacientes ambulatorios. Existe un riesgo incrementado en pacientes cuya capacidad de mantener la presión sanguínea ya ha sido comprometida por un volumen sanguíneo reducido o administración concomitante de ciertos medicamentos depresores del SNC (por ejemplo, fenotiazinas o anestésicos generales). Monitoree estos pacientes en busca de señales de hipotensión después de iniciar o titular la dosis de tabletas de clorhidrato de metadona.

- Uso en pacientes con trauma craneoencefálico o presión intracraneal aumentada:

Monitoree los pacientes que toman tabletas de clorhidrato de metadona quienes podrían ser susceptibles a los efectos intracraneales de la retención de CO₂ (por ejemplo, aquellos con evidencia de presión intracraneal aumentada o tumores cerebrales) en busca de signos de sedación y depresión respiratoria, particularmente cuando inician la terapia con tabletas de clorhidrato de metadona. Las tabletas de clorhidrato de metadona pueden reducir el control respiratorio, y la resultante retención de CO₂ puede incrementar adicionalmente la presión intracraneal. Los opioides pueden también enmascarar el curso clínico en un paciente con una herida en la cabeza.

Evite el uso de las tabletas de clorhidrato de metadona en pacientes con conciencia impedida o coma.

- Uso en pacientes con condiciones gastrointestinales:

Las tabletas de clorhidrato de metadona se contraindican en pacientes con íleo paralítico. Evite el uso de las tabletas de clorhidrato de metadona en pacientes con otra obstrucción gastrointestinal.

La metadona en las tabletas de clorhidrato de metadona puede causar espasmo del esfínter de Oddi. Monitoree los pacientes con enfermedad del tracto biliar, que incluye pancreatitis aguda, en busca de síntomas de empeoramiento. Los opioides pueden causar incrementos en amilasa sérica.

- Uso en pacientes con trastornos convulsivos o convulsiones:

La metadona en las tabletas de clorhidrato de metadona puede agravar las convulsiones en pacientes con trastornos convulsivos, y puede inducir o agravar ataques en algunos entornos clínicos. Monitoree los pacientes con una historia de trastornos convulsivos en busca de control empeorado de las convulsiones durante la terapia con tabletas de clorhidrato de metadona.

- Evitar la abstinencia:

Evite el uso de analgésicos mixtos agonista / antagonista (es decir, pentazocina, nalbufina, y butorfanol) y agonista parcial (buprenorfina) en pacientes quienes hayan recibido o estén recibiendo un curso de terapia con un analgésico agonista completamente opioide, incluyendo las tabletas de clorhidrato de metadona. En estos pacientes, los analgésicos mixtos agonista / antagonista y agonista parcial pueden reducir el efecto analgésico y/o pueden precipitar síntomas de abstinencia.

Al suspender las tabletas de clorhidrato de metadona, disminuya gradualmente la dosis. No suspenda abruptamente las tabletas de clorhidrato de metadona.

- Conducir y operar maquinaria:

Las tabletas de clorhidrato de metadona pueden impedir las capacidades mentales o físicas necesarias para realizar actividades potencialmente peligrosas tales como conducir un carro u operar maquinaria. Advierta a los pacientes para que no conduzcan u operen maquinaria peligrosa a menos que sean tolerantes a los efectos de las tabletas de clorhidrato de metadona y conozcan cómo reaccionarán a la medicación.

Interacciones Con Medicamentos:

- Depresores del SNC:

El uso concomitante de tabletas de clorhidrato de metadona con otros depresores del SNC que incluye sedantes, hipnóticos, tranquilizantes, anestésicos generales, fenotiazinas, otros opioides y alcohol pueden incrementar el riesgo de depresión respiratoria, sedación profunda, coma y muerte. Monitoree los pacientes que reciben depresores del SNC y tabletas de clorhidrato de metadona en busca de signos de depresión respiratoria, sedación e hipotensión.

Cuando se considera terapia combinada con cualquiera de los medicamentos anteriores, la dosis, de uno o ambos agentes, debería reducirse.

- Medicamentos que afectan las isoenzimas del citocromo P450:

La metadona sufre N desmetilación por parte de las iso formas del citocromo P450 (CYP), principalmente CYP3A4, CYP2B6, CYP2C19, y en una menor extensión por CYP2C9 y CYP2D6

Inhibidores de CYP3A4 y 2C9:

Debido a que la isoenzima CYP3A4 juega un papel principal en el metabolismo de la metadona, los medicamentos que inhiben la actividad de CYP3A4 pueden causar una depuración disminuida de la metadona, lo cual podría llevar a un incremento en las concentraciones plasmáticas de metadona, y resultar en efectos opioides incrementados o prolongados. Estos efectos podrían ser más pronunciados con el uso concomitante de inhibidores de CYP 2C9 y 3A4. Si la coadministración con tabletas de clorhidrato de metadona es necesaria, monitoree los pacientes en busca de depresión respiratoria y sedación a intervalos frecuentes, y considere los ajustes de dosis hasta que se alcancen efectos estables del medicamento.

Inductores de CYP3A4:

Los inductores 3A4 de CYP450 pueden inducir el metabolismo de la metadona y, por lo tanto, pueden causar depuración incrementada del medicamento lo que podría llevar a una disminución en las concentraciones plasmáticas de metadona, falta de eficacia o, posiblemente, desarrollo de un síndrome de abstinencia en un paciente que haya desarrollado dependencia física a la metadona. Si la coadministración con tabletas de clorhidrato de metadona es necesaria, monitoree los pacientes en busca de signos de

abstinencia de opiáceos, y considere los ajustes de dosis hasta que se alcancen efectos estables del medicamento.

Después de detener el tratamiento de un inductor CYP3A4, a medida que los efectos del inductor disminuyen, las concentraciones plasmáticas de metadona incrementarán lo cual podría incrementar o prolongar tanto los efectos terapéuticos como adversos, y puede causar depresión respiratoria grave. Si la coadministración o suspensión de un inductor CYP3A4 con tabletas de clorhidrato de metadona es necesaria, monitoree los pacientes en busca de signos de abstinencia de opiáceos, y considere los ajustes de dosis hasta que se alcancen efectos estables del medicamento.

Efectos paradójicos de los agentes anti retrovirales sobre las tabletas de clorhidrato de metadona.

El uso simultáneo de ciertos inhibidores de proteasa con actividad inhibitoria CYP3A4, solos y en combinación, tales como abacavir, amprenavir, darunavir+ritonavir, efavirenz, nelfinavir, nevirapina, ritonavir, telaprevir, lopinavir+ritonavir, saquinavir+ritonavir, y tipranavir+ritonavir, ha resultado en depuración incrementada o niveles plasmáticos reducidos de metadona. Esto puede resultar en eficacia reducida de las tabletas de clorhidrato de metadona y podría precipitar un síndrome de abstinencia. Monitoree de forma cercana los pacientes mantenidos con metadona que reciben cualquiera de estas terapias anti retrovirales en busca de evidencia de efectos de abstinencia y ajuste la dosis de metadona en consecuencia.

Efectos de las tabletas de clorhidrato de metadona sobre los agentes anti retrovirales:

Didanosina y Estavudina: La evidencia experimental demostró que la metadona disminuyó el Área bajo la curva (AUC) concentración - tiempo y niveles pico para didanosina y estavudina, con una disminución más significativa para didanosina. La disposición de metadona no se alteró sustancialmente.

Zidovudina: La evidencia experimental demostró que la metadona incrementa el AUC de zidovudina, lo que podría resultar en efectos tóxicos.

Agentes potencialmente arritmogénicos

Monitoree de cerca los pacientes en busca de cambios en la conducción cardiaca cuando cualquier medicamento conocido por tener el potencial de prolongar el intervalo QT se prescribe en conjunto con metadona. Las interacciones farmacodinámicas pueden ocurrir con uso concomitante de metadona y agentes potencialmente

arritmogénicos tales como los anti arrítmicos clase I y III, algunos neurolépticos y antidepresivos tricíclicos, y bloqueadores del canal de calcio.

De manera similar, monitoree de cerca los pacientes cuando se prescribe metadona de manera concomitante con medicamentos capaces de inducir disturbios de electrolitos (hipomagnesemia, hipopotasemia) que pueden prolongar el intervalo QT, incluyendo diuréticos, laxantes y, en raros casos, hormonas mineralocorticoides.

Analgésicos mixtos agonista / antagonista y agonista parcial opioide

Los analgésicos mixtos agonista/antagonista (es decir, pentazocina, nalbufina y butorfanol) y agonista parcial (buprenorfina) pueden reducir el efecto analgésico de las tabletas de clorhidrato de metadona o precipitar síntomas de abstinencia. Evite el uso de analgésicos mixtos agonista/antagonista y agonista parcial en pacientes que reciben tabletas de clorhidrato de metadona.

Antidepresivos:

Inhibidores de la Mono amino oxidasa (MAO): Dosis terapéuticas de meperidina han precipitado reacciones severas en pacientes que reciben simultáneamente inhibidores de la mono amino oxidasa o aquellos que han recibido tales agentes dentro de 14 días. Reacciones similares no han sido reportadas con metadona hasta ahora. Sin embargo, si el uso de la metadona es necesario en tales pacientes, debería realizarse un ensayo de sensibilidad en el cual dosis repetidas pequeñas, en incremento, de metadona se administran durante el curso de varias horas mientras que se observan cuidadosamente la condición y signos vitales del paciente.

Desipramina: Los niveles sanguíneos de desipramina han incrementado con la administración simultánea de metadona.

Anti colinérgicos:

Los medicamentos anti colinérgicos y otros con actividad anti colinérgica, cuando se utilizan de manera simultánea con los opioides pueden resultar en un riesgo incrementado de retención urinaria y/o estreñimiento severo, lo cual puede llevar a íleo paralítico. Monitoree los pacientes en busca de señales de retención urinaria o motilidad gástrica reducida cuando las tabletas de clorhidrato de metadona se utilizan simultáneamente con medicamentos anti colinérgicos.

Interacciones con ensayos de laboratorio:

Estudios de medicamentos urinarios falsos positivos para metadona han sido reportados para varios medicamentos que incluyen difenidramina, doxilamina, clomipramina, clorpromazina, tioridazina, quetiapina, y verapamilo.

Uso en poblaciones específicas:

Embarazo:

Consideraciones clínicas

Reacciones adversas en el feto / neonato:

El uso prolongado de analgésicos opioides durante el embarazo, para propósitos médicos o no médicos, puede resultar en dependencia física en el neonato y Síndrome de abstinencia neonatal a opiáceos corto tiempo después del nacimiento. Observe a los neonatos en busca de síntomas de Síndrome de abstinencia neonatal a opiáceos, tales como alimentación deficiente, diarrea, irritabilidad, temblor, rigidez y convulsiones, y manéjelo en consecuencia.

Efectos teratogénicos – Categoría de riesgo en el Embarazo C:

No hay ningún estudio adecuado y bien controlado en mujeres embarazadas. Las tabletas de clorhidrato de metadona deberían utilizarse en el embarazo solamente si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial al feto.

La metadona ha mostrado ser teratogénica en hámster a 2 veces la dosis oral diaria en humanos (120 mg/día en una base mg/m²) y en ratones a dosis equivalentes a la dosis oral diaria en humanos (120 mg/día en una base mg/m²). El incremento de la mortalidad neonatal y diferencias significativas en ensayos de comportamiento se han reportado en la descendencia de roedores masculinos que fueron tratados con metadona antes del apareamiento cuando se compararon con animales control. La metadona se ha detectado en el fluido amniótico humano y en el plasma del cordón en concentraciones proporcionales al plasma materno y en orina de neonato a concentraciones más bajas que la correspondiente orina materna.

Ajuste de la dosis durante el embarazo:

La disposición de la metadona oral se ha estudiado en aproximadamente 30 pacientes

embarazadas en el 2do y 3er trimestre. La depuración corporal total de la metadona se incrementó en pacientes embarazadas en comparación con los mismos pacientes postparto o con mujeres no embarazadas dependientes de opioides. La vida media terminal de la metadona se disminuye durante el segundo y tercer trimestre. La disminución en la vida media plasmática y la depuración incrementada de la metadona resultan en niveles de metadona más bajos durante el embarazo lo que puede llevar a síntomas de abstinencia en algunas pacientes embarazadas. La dosificación puede tener que incrementarse o disminuir el intervalo de dosis en pacientes embarazadas que reciben metadona para alcanzar el efecto terapéutico.

Efectos sobre el neonato:

Los bebés nacidos de madres que han tomado opioides regularmente antes del parto pueden ser físicamente dependientes. El inicio de los síntomas de abstinencia en los infantes es usualmente en los primeros días después del nacimiento. Monitoree al neonato en busca de signos y síntomas de abstinencia que incluyen: Alimentación deficiente, irritabilidad, llanto excesivo, temblores, rigidez, reflejos hiperactivos, tasa respiratoria incrementada, diarrea, estornudos, bostezos, vómito, fiebre y convulsiones. La intensidad del síndrome de abstinencia neonatal no siempre se correlaciona con la dosis materna o la duración de la exposición materna. La duración de los signos de abstinencia puede variar desde unos pocos días hasta semanas o incluso meses. No hay un consenso sobre el manejo apropiado de la abstinencia en infantes.

Datos en humanos:

Estudios reportados han comparado generalmente el beneficio de la metadona con el riesgo de la adicción no tratada a las drogas ilícitas; la relevancia de estos hallazgos para los pacientes con dolor a quienes se les prescribe metadona durante el embarazo es poco clara. Se ha reportado que mujeres embarazadas involucradas en programas de mantenimiento con metadona tienen un cuidado prenatal significativamente mejorado que lleva a una incidencia significativamente reducida de complicaciones obstétricas y fetales y morbilidad y mortalidad neonatal cuando se compara con las mujeres que usan drogas ilícitas. Varios factores, que incluyen el uso materno de drogas ilícitas, nutrición, infección y circunstancias psicosociales, complican la interpretación de las investigaciones de los niños de mujeres que toman metadona durante el embarazo. La información se limita con respecto a la dosis y duración del uso de metadona durante el embarazo, y la mayoría de la exposición maternal parece ocurrir después del primer trimestre del embarazo.

Una revisión de los datos publicados sobre experiencias con el uso de metadona durante el embarazo por parte del Sistema de información sobre teratogénicos (TERIS) concluyó que el uso materno de metadona durante el embarazo como parte de un régimen terapéutico supervisado, es poco probable que presente un riesgo teratogénico sustancial (cantidad y calidad de información valorada como “desde limitado hasta suficiente”). Sin embargo, la información es insuficiente para declarar que no hay ningún riesgo (TERIS, última revisión en Octubre de 2002). Una serie de casos retrospectivos de 101 mujeres embarazadas dependientes de opio que se sometieron a desintoxicación opioide interna con metadona no demostraron ningún riesgo incrementado de aborto en el segundo trimestre o entrega prematura en el tercer trimestre. Estudios recientes sugieren un riesgo incrementado de entrega prematura en mujeres dependientes de opioides expuestas a metadona durante el embarazo, aunque la presencia de factores de confusión hace difícil determinar una relación causal. Varios estudios han sugerido que infantes nacidos de mujeres adictas a narcóticos, tratadas con metadona durante todo o parte del embarazo, se ha encontrado que presentan crecimiento fetal disminuido con disminución en peso, longitud y/o circunferencia craneal al nacer, en comparación con los controles. Este déficit de crecimiento no parece persistir en la infancia tardía. Se ha reportado que los niños expuestos de manera prenatal a la metadona muestran déficit persistente pero leve en el desempeño en los ensayos sicométricos y de comportamiento. Adicionalmente, varios estudios sugieren que los niños nacidos de mujeres dependientes de opioides expuestas a metadona durante el embarazo pueden tener un riesgo aumentado de anomalías de desarrollo visual; sin embargo, no se ha asignado una relación causal.

Existen informes conflictivos sobre si ocurre el síndrome de muerte infantil súbita con una incidencia aumentada en infantes nacidos de mujeres tratadas con metadona durante el embarazo. Ensayos anormales sin estrés para el feto se han reportado que ocurren con mayor frecuencia cuando el ensayo se realiza 1 a 2 horas después de una dosis de mantenimiento de metadona en el embarazo tardío en comparación con los controles.

Datos en animales:

La metadona no produjo efectos teratogénicos en modelos de rata o conejo. La metadona produjo efectos teratogénicos a continuación de grandes dosis, en cobayo, hámster y ratón. Un estudio publicado en hámsteres embarazadas indicó que una dosis subcutánea única de metadona en un rango entre 31 y 185 mg/kg (la dosis de 31 mg/kg es aproximadamente 2 veces una dosis oral diaria para humano de 120 mg/día en una base mg/m²) en el día 8 de gestación resultó en una disminución del número de efectos por camada y un incremento en el porcentaje de fetos que exhibían malformaciones

Acta No. 21 de 2014

Página 208 de 362

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

congénitas descritas como exencefalia, craneosquisis, y “otras lesiones diversas”. La mayoría de las dosis ensayadas también resultó en muerte materna. En otro estudio, una dosis subcutánea única de 22 a 24 mg/kg de metadona (la exposición estimada fue aproximadamente equivalente a la dosis oral diaria humana de 120 mg/día en una base mg/m^2) administrada en el día 9 de la gestación en ratones también produjo exencefalia en 11 % de los embriones. Sin embargo, no se reportó ningún efecto en ratas y conejos a dosis orales de hasta 40 mg/kg (la exposición estimada fue de aproximadamente 3 y 6 veces, respectivamente, una dosis oral diaria humana de 120 mg/día en una base mg/m^2) administrada durante los días 6 a 15 y 6 a 18, respectivamente.

Los datos en animales publicados han reportado mortalidad neonatal incrementada en la descendencia de roedores macho que fueron tratados con metadona antes del apareamiento. En estos estudios, los roedores femeninos no fueron tratados con metadona, indicando toxicidad de desarrollo mediada de manera paternal. Específicamente, la metadona administrada a la rata macho antes del apareo con hembras, no expuestas a metadona, resultó en una ganancia de peso disminuida en la progenie después del destete. La progenie macho demostró peso de timo reducido, mientras que la progenie hembra demostró pesos adrenales incrementados. Los ensayos de comportamiento de esta progenie, macho y hembra, reveló diferencias significativas en los ensayos de comportamiento en comparación con los animales control, sugiriendo que la exposición paterna a la metadona puede producir cambios fisiológicos y de comportamiento en la progenie en este modelo. Otros estudios en animales han reportado que la exposición perinatal a opioides que incluye metadona altera el desarrollo neuronal y el comportamiento en la descendencia. La exposición perinatal a metadona en ratas se ha vinculado a alteraciones en la capacidad de aprendizaje, actividad motora, regulación térmica, respuestas nociceptivas y sensibilidad a los medicamentos.

Datos adicionales de animales demuestran evidencia de cambios neuro químicos en el cerebro de la descendencia tratada con metadona, que incluye cambios en los sistemas colinérgico, dopaminérgico, noradrenérgico y serotoninérgico. Estudios demostraron que el tratamiento con metadona de rata macho durante 21 a 32 días antes del apareo con hembras no expuestas a metadona no produjo ningún efecto adverso, sugiriendo que el tratamiento prolongado con metadona de la rata macho resultó en tolerancia a la toxicidad de desarrollo observada en la progenie. Estudios mecánicos en este modelo de ratas sugieren que los efectos del desarrollo de metadona “paterna” sobre la progenie parecen deberse a producción disminuida de testosterona. Estos datos en animales reflejan los hallazgos clínicos reportados de niveles disminuidos de testosterona en machos humanos en terapia de mantenimiento de metadona para adicción a opioides y en machos que reciben opioides intra espinales crónicos.

Datos adicionales han sido publicados indicando que el tratamiento con metadona de ratas macho (una vez al día por tres días consecutivos) aumentó la letalidad embrionaria y la mortalidad neonatal. El examen de contenido uterino de hembras de ratón no expuestas a metadona cruzadas con ratones tratados con metadona indicó que el tratamiento con metadona produjo un incremento en la tasa de muertes pre implante en todos los estados post meiosis.

Parto y trabajo de parto:

Los opioides cruzan la placenta y pueden producir depresión respiratoria en neonatos. Las tabletas de clorhidrato de metadona no se utilizan en mujeres durante e inmediatamente antes del parto, cuando analgésicos de corta acción u otras técnicas analgésicas son más apropiados. Los analgésicos opioides pueden prolongar el parto mediante acciones que reducen temporalmente la fuerza, duración y frecuencia de las contracciones uterinas. Sin embargo este efecto no es consistente y puede desviarse mediante una frecuencia incrementada de dilatación cervical, lo cual tiende a acortar el trabajo de parto.

Madres lactantes:

La metadona se secreta en la leche humana. A dosis orales maternas de 10 a 80 mg/día, las concentraciones de metadona desde 50 hasta 570 mcg/L han sido reportadas en leche, las cuales, en la mayoría de muestras, fueron más bajas que las concentraciones del medicamento en el suero materno en el estado estable. Niveles pico de metadona en leche ocurren aproximadamente 4 a 5 horas después de una dosis oral. Con base en un consumo de leche promedio de 150 mL/kg/día, un infante podría consumir aproximadamente 17.4 mcg/kg/día, lo cual es aproximadamente 2 a 3 % de la dosis oral materna. Se ha detectado metadona en concentraciones plasmáticas muy bajas en algunos infantes cuyas madres estaban tomando metadona. Se han reportado casos de sedación y depresión respiratoria en infantes expuestos a metadona a través de la leche materna. Debería ejercerse precaución cuando se administra metadona a una mujer lactante.

Recomiende a las mujeres que están siendo tratadas con metadona y quienes están lactando, o expresan un deseo de lactar, de la presencia de metadona en leche humana. Instruya a las madres lactantes cómo identificar la depresión respiratoria y sedación en sus bebés y cuándo puede ser necesario entrar en contacto con el médico o buscar cuidado médico inmediato. Infantes lactantes de madres que utilizan

metadona deberían destetarse gradualmente para evitar el desarrollo de síntomas de abstinencia en el infante.

Uso pediátrico:

La seguridad, efectividad y farmacocinética de la metadona en pacientes pediátricos por debajo de la edad de 18 años no ha sido establecida.

Uso geriátrico:

Estudios clínicos de metadona no incluyen suficiente número de sujetos con edades de 65 y mayores para determinar si responden de manera diferente en comparación a sujetos más jóvenes. Otras experiencias clínicas reportadas no identifican diferencias en las respuestas entre pacientes ancianos y más jóvenes. En general, inicie a los pacientes ancianos en el extremo más bajo del rango de dosificación, teniendo en cuenta la mayor frecuencia de función hepática, renal o cardíaca disminuida y de enfermedad concomitante u otra terapia de medicamentos en pacientes geriátricos. Monitoree de forma cercana a los pacientes ancianos en busca de signos de depresión respiratoria y del sistema nervioso central.

Insuficiencia renal:

La farmacocinética de la metadona no se ha evaluado extensamente en pacientes con insuficiencia renal. Puesto que la metadona no metabolizada y sus metabolitos se excretan en la orina hasta un grado variable, inicie estos pacientes en dosis más bajas y con intervalos de dosificación más largos y titule lentamente mientras monitorea cuidadosamente los signos de depresión respiratoria y del sistema nervioso central.

Insuficiencia hepática:

La metadona no se ha evaluado extensamente en pacientes con insuficiencia hepática. La metadona se metaboliza por ruta hepática; por lo tanto, los pacientes con impedimento hepático pueden estar en riesgo de exposición sistémica aumentada a la metadona después de dosificación múltiple. Inicie estos pacientes en dosis más bajas y titule lentamente mientras monitorea cuidadosamente en busca de signos de depresión respiratoria y del sistema nervioso central.

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

Acta No. 21 de 2014

Página 211 de 362

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

- **Modificación de Dosificación**
- **Modificación de Indicaciones**
- **Modificación en Contraindicaciones, precauciones o advertencias**
- **Inserto e Información para el prescriptor versión 2**

Nueva Dosificación y Administración:

Información general importante:

- **El efecto depresivo respiratorio pico de la metadona ocurre posteriormente y persiste durante más tiempo que su efecto terapéutico pico.**
- **Un alto grado de “tolerancia a opioides” no elimina la posibilidad de sobredosis de metadona, iatrogénica o de otra forma. Se han reportado muertes durante el cambio a metadona de tratamiento crónico de alta dosis con otros agonistas opioides y durante la iniciación de tratamiento de adicción con metadona en sujetos que previamente abusaron de altas dosis de otros agonistas.**
- **Con dosificación repetida, la metadona se retiene en el hígado y luego se libera lentamente, prolongando la duración de la toxicidad potencial.**
- **La metadona tiene un estrecho índice terapéutico, especialmente cuando se combina con otros medicamentos.**

Dosificación inicial para manejo del dolor:

Las tabletas de clorhidrato de metadona deberían prescribirse solamente por parte de profesionales del cuidado de la salud que tienen conocimiento en el uso de opioides potentes para el manejo de dolor crónico.

Considere los siguientes factores importantes que diferencian a la metadona de otros analgésicos opioides:

- **Existe una alta variabilidad entre pacientes en cuanto a absorción, metabolismo y potencia analgésica relativa. Las tasas de conversión equianalgésica con base en la población entre metadona y otros opioides no son exactas cuando se aplican a individuos.**

- La duración de la acción analgésica de la metadona es de 4 a 8 horas (con base en estudios de una sola dosis), pero la vida media de eliminación plasmática es de 8 a 59 horas.
- Las concentraciones plasmáticas de estado estable y los efectos analgésicos completos, no se alcanzan hasta 3 a 5 días después de iniciar la dosificación.

Al iniciar el régimen de dosificación para cada paciente individualmente, tenga en cuenta la experiencia de tratamiento analgésico previa del paciente y los factores de riesgo para adicción, abuso y uso incorrecto. Monitoree a los pacientes de manera cercana en busca de depresión respiratoria, especialmente dentro de las primeras 24 a 72 horas de iniciar la terapia con tabletas de clorhidrato de metadona.

Uso de tabletas de clorhidrato de metadona como el primer analgésico opioide:

Inicie el tratamiento con tabletas de clorhidrato de metadona con 2.5 mg oralmente cada 8 a 12 horas.

Conversión a partir de otros opioides orales a tabletas de clorhidrato de metadona:

Suspenda todos los otros medicamentos opioides en todo momento cuando inicie la terapia con tabletas de clorhidrato de metadona. Han ocurrido muertes en pacientes tolerantes al opioide durante la conversión a metadona.

Aunque existen tablas útiles de equivalentes de opioides fácilmente disponibles, existe una sustancial variabilidad entre los pacientes en cuanto a concentración relativa de los diferentes medicamentos y productos opioides. Como tal, es más seguro subestimar los requerimientos de metadona oral de un paciente en 24 horas y suministrar medicación de rescate (por ejemplo opioide de liberación inmediata) que subestimar los requerimientos de metadona oral de 24 horas los cuales podrían resultar en reacciones adversas. Con la dosificación repetida, la concentración de la metadona se incrementa debido a la acumulación sistémica.

Considere lo siguiente cuando utilice la información en la Tabla 1:

- Esto no es una tabla de dosis equianalgésica

- Los factores de conversión en esta tabla son solamente para la conversión desde otros analgésicos opioides orales hacia tabletas de clorhidrato de metadona.
- La tabla no puede utilizarse para convertir desde tabletas de clorhidrato de metadona hacia otro opioide. El hacerlo así resultará en una sobreestimación de la dosis de nuevo opioide y puede resultar en una sobredosis fatal.

Tabla 1: Factores de conversión para las tabletas de clorhidrato de metadona

Línea base diaria total <u>oral</u> Dosis equivalente de morfina	Requerimiento de metadona <u>oral</u> diario estimado como porcentaje de la dosis equivalente de morfina diaria total
< 100 mg	20 % a 30 %
100 a 300 mg	10 % a 20 %
300 a 600 mg	8 % a 12 %
600 a 1000 mg	5 % a 10 %
> 1000 mg	< 5 %

Para calcular la dosis estimada de tabletas de clorhidrato de metadona utilizando la Tabla 1:

- Para pacientes en un único opioide, sume la dosis diaria total actual del opioide, conviértala en una Dosis equivalente de morfina de acuerdo al factor de conversión específico para ese opioide específico, luego multiplique la Dosis equivalente de morfina por el correspondiente porcentaje en la tabla anterior para calcular la dosis diaria oral aproximada de metadona. Divida la dosis diaria total de metadona derivada de la tabla anterior para reflejar el programa de dosificación pretendido (es decir para administración cada 8 horas, divida la dosis diaria total de metadona en 3).
- Para pacientes en un régimen de más de un opioide, calcule la dosis oral aproximada de metadona para cada opioide y sume los totales para obtener la dosis diaria total aproximada de metadona. Divida la dosis diaria total de metadona derivada de la tabla anterior para reflejar el programa de dosificación pretendido (es decir para administración cada 8 horas, divida la dosis diaria total de metadona en 3).

- Para pacientes en un régimen de relación fija de productos analgésicos opioide / no opioide, utilice solamente el componente opioide de estos productos en la conversión.

Siempre redondee la dosis hacia abajo, si es necesario, hasta la concentración disponible de tabletas de clorhidrato de metadona apropiada.

Ejemplo de conversión a partir de un opioide único a tabletas de clorhidrato de metadona:

Paso 1: Sume la dosis diaria total del opioide (en este caso, tabletas de liberación prolongada de morfina 50 mg dos veces al día)

Tabletas de liberación prolongada de morfina de 50 mg 2 veces al día = 100 mg de dosis diaria total de morfina

Paso 2: Calcule la dosis equivalente aproximada de tabletas de clorhidrato de metadona con base en la dosis diaria total de morfina utilizando la Tabla 1.

Dosis diaria total de morfina de 100 mg x 15 % (10 % a 20 % según la Tabla 1) = 15 mg de tabletas de clorhidrato de metadona diariamente.

Paso 3: Calcule la dosis inicial aproximada de tabletas de clorhidrato de metadona a suministrarse cada 12 horas. Redondee la dosis hacia abajo, si es necesario, hasta la concentración disponible de tabletas de clorhidrato de metadona apropiada.

15 mg al día / 2 = 7.5 mg de tabletas de clorhidrato de metadona cada 12 horas:

Luego 7.5 mg se redondean a tabletas de clorhidrato de metadona de 5 mg cada 12 horas.

Se justifica la observación de cerca y la titulación frecuente hasta que el manejo del dolor sea estable al nuevo opioide. Monitoree a los pacientes en busca de signos y síntomas de abstinencia de opiáceos o de signos de sobre sedación / toxicidad después de convertir los pacientes a tabletas de clorhidrato de metadona.

Conversión de metadona parenteral a tabletas de clorhidrato de metadona:

Utilice un cociente de conversión de 1:2 mg para metadona parenteral a oral (por ejemplo, 5 mg de metadona parenteral a 10 mg de metadona oral).

Titulación y mantenimiento de la terapia para el dolor:

Titule individualmente las tabletas de clorhidrato de metadona hasta una dosis que suministre una analgesia adecuada y minimice las reacciones adversas. Continuamente revalúe los pacientes que reciben tabletas de clorhidrato de metadona para valorar el mantenimiento del control del dolor y la incidencia relativa de reacciones adversas así como también monitorear en busca de desarrollo de adicción, abuso o uso incorrecto. La comunicación frecuente es importante entre quien prescribe, otros miembros del equipo del cuidado de la salud, el paciente, y la familia / quien cuida durante períodos de cambio de los requerimientos de analgésico, que incluyen la titulación inicial. Durante la terapia crónica, revalore periódicamente la necesidad continua de uso de analgésicos opioides.

Debido a que las concentraciones plasmáticas en estado estable son aproximadas entre 24 y 36 horas, los ajustes dosificación de las tabletas de clorhidrato de metadona pueden hacerse cada 1 a 2 días.

Los pacientes que experimentan dolor irruptivo pueden requerir un incremento de dosis de tabletas de clorhidrato de metadona, o pueden requerir la medicación de rescate con una dosis apropiada de una medicación de liberación inmediata. Si el nivel de dolor incrementa después de la estabilización de la dosis, intente identificar la fuente de incremento de dolor antes de que incremente la dosis de las tabletas de clorhidrato de metadona.

Si se observan reacciones adversas inaceptables relacionadas con opioides, las dosis subsiguientes pueden reducirse y/o puede ajustarse el intervalo de dosificación (es decir cada 8 horas o cada 12 horas). Ajuste la dosis para obtener un balance apropiado entre el manejo de dolor y las reacciones adversas relacionadas con opioides.

Suspensión de las tabletas de clorhidrato de metadona para el dolor:

Cuando un paciente ya no requiere terapia con las tabletas de clorhidrato de metadona para el dolor, utilice una titulación gradual hacia abajo, de la dosis cada 2 a 4 días, para evitar signos y síntomas de abstinencia en el paciente físicamente dependiente. No suspenda abruptamente las tabletas de clorhidrato de metadona.

Inducción / dosificación inicial para desintoxicación y tratamiento de mantenimiento de adicción a opiáceos:

Administre la dosis inicial de metadona bajo supervisión, cuando no haya señales de sedación o intoxicación, y el paciente muestre síntomas de abstinencia. Una dosis única inicial de 20 a 30 mg de tabletas de clorhidrato de metadona frecuentemente será suficiente para suprimir los síntomas de abstinencia. La dosis inicial no debería exceder los 30 mg.

Para hacer ajustes de dosificación del mismo día, haga que el paciente espere entre 2 y 4 horas para evaluación posterior, cuando se hayan alcanzado los niveles pico. Suministre 5 a 10 mg adicionales de tableta de clorhidrato de metadona si los síntomas de abstinencia no se han suprimido o si los síntomas aparecen de nuevo.

La dosis diaria total de tabletas de clorhidrato de metadona en el primer día de tratamiento no deberían exceder usualmente los 40 mg. Ajuste la dosis durante la primera semana de tratamiento con base en el control de síntomas de abstinencia en el momento de la actividad pico esperada (por ejemplo 2 a 4 horas después de la dosificación). Cuando se ajuste la dosis, tenga en mente que los niveles de metadona se acumularán durante los primeros días de dosificación; puede ocurrir muerte en el tratamiento temprano debido a los efectos acumulativos. Instruya a los pacientes que la dosis “durará” por un período más largo de tiempo a medida que los depósitos de metadona en el tejido se acumulan.

Utilice dosis iniciales más bajas para pacientes cuya tolerancia se espera que sea baja al ingresar al tratamiento. Cualquier paciente que no haya tomado opioides por más de 5 días puede ya no ser tolerante. No determine las dosis iniciales con base en los episodios de tratamiento previos o los dólares gastados por día en uso de drogas ilícitas.

Desintoxicación a corto plazo:

Durante un breve curso de estabilización seguido por un período de abstinencia supervisada médicamente, titule el paciente hasta una dosis diaria total de cerca de 40 mg en dosis divididas para alcanzar un nivel de estabilización adecuado. Después de 2 a 3 días de estabilización, disminuya gradualmente la dosis de tabletas de clorhidrato de metadona.

Disminuya la dosis de tabletas de clorhidrato de metadona en una base diaria o a intervalos de 2 días, manteniendo la cantidad de tabletas de clorhidrato de metadona suficiente para mantener los síntomas de abstinencia en un nivel tolerable. Pacientes hospitalizados pueden tolerar una reducción diaria de 20 % de la dosis diaria total. Los pacientes ambulatorios pueden necesitar una programación más lenta.

Titulación y tratamiento de mantenimiento de desintoxicación de dependencia a opioides:

Titule los pacientes en tratamiento de mantenimiento hasta una dosis que evite los síntomas de abstinencia de opiáceos durante 24 horas, reduzca la necesidad y ansia por el medicamento, y bloquee o atenúe los efectos eufóricos de los opioides auto administrados asegurando que el paciente es tolerante a los efectos sedantes de la metadona. Más comúnmente, la estabilidad clínica se alcanza a dosis entre 80 y 120 mg/día.

Abstinencia supervisada médicamente después de un tratamiento de periodo de mantenimiento para adicción a opiáceos:

Existe una variabilidad considerable en la tasa apropiada de disminución de metadona en pacientes que escogen la abstinencia supervisada médicamente del tratamiento con metadona. Las reducciones de dosis deberían generalmente ser menores al 10 % de la tolerancia establecida o dosis de mantenimiento, e intervalos de 10 a 14 días deberían transcurrir entre las reducciones de dosis. Advierta a los pacientes del alto riesgo de recaída al uso de drogas ilícitas asociado con la suspensión del tratamiento de mantenimiento con metadona.

Riesgo de recaída en pacientes en tratamiento de mantenimiento con metadona de adicción a opioides:

La abrupta suspensión de opioides puede llevar a síntomas de abstinencia de opioides. Los síntomas de abstinencia de opiáceos se han asociado con un riesgo incrementado de recaída al uso de drogas ilícitas en pacientes susceptibles.

Consideraciones para el manejo de dolor agudo durante el tratamiento de mantenimiento con metadona:

Los pacientes en tratamiento de mantenimiento con metadona por dependencia a opioides quienes experimenten trauma físico, dolor post operatorio u otro dolor

agudo no puede esperarse que deriven la analgesia de su dosis existente de metadona. A tales pacientes se les debería administrar analgésicos, incluyendo opioides, en dosis que podrían de otra forma indicarse para pacientes no tratados con metadona con condiciones de dolor similares. Cuando se requieren opioides para el manejo de dolor agudo en pacientes en mantenimiento con metadona, se requerirán dosis más frecuentes y/o más altas de lo que sería el caso para pacientes no tolerantes debido a la tolerancia opioide inducida por la metadona.

Ajuste de dosificación durante el embarazo:

La depuración de metadona puede incrementarse durante el embarazo. Durante el embarazo, una dosis de metadona para una mujer tendría que incrementarse o disminuir el intervalo de dosificación. La metadona debería utilizarse en el embarazo solamente si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial al feto.

Nuevas Indicaciones:

Manejo de dolor suficientemente severo para requerir tratamiento opioide diario y continuo a largo plazo y para el cual las opciones alternativas de tratamiento son inadecuadas.

Limitaciones de uso

- Debido a los riesgos de adicción, abuso y uso incorrecto con los opioides, incluso a las dosis recomendadas, y debido a los mayores riesgos de sobredosis y muerte con los opioides de larga acción, reserve las tabletas de clorhidrato de metadona para uso en pacientes para quienes las opciones alternativas de tratamiento (por ejemplo analgésicos no opioides u opioides de liberación inmediata) no son efectivos, no son tolerados o serían inadecuados de otra forma para suministrar manejo suficiente de dolor.
- Las tabletas de clorhidrato de metadona no se indican como un analgésico a necesidad.

Tratamiento de desintoxicación de adicción a opiáceos (heroína u otros medicamentos similares a la morfina).

Tratamiento de mantenimiento de adicción a opiáceos (heroína u otros medicamentos similares a la morfina), en conjunto con servicios médicos y sociales apropiados.

Nuevas Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad (por ejemplo anafilaxis) a la metadona.
- Depresión respiratoria significativa
- Asma bronquial severa o aguda en un ambiente no monitoreado o en ausencia de equipo de resucitación.
- Sospecha o conocimiento de íleo paralítico

Nuevas Advertencias y Precauciones:

- Adicción, abuso y uso incorrecto:

Las tabletas de clorhidrato de metadona contienen metadona, una sustancia controlada por la Lista II. Como un opioide, las tabletas de clorhidrato de metadona exponen a los usuarios a los riesgos de adicción, abuso y uso incorrecto. Ya que los opioides a largo plazo, tales como las tabletas de clorhidrato de metadona, tienen efectos farmacológicos durante un período de tiempo extendido, existe un mayor riesgo de sobredosis y muerte.

Aunque el riesgo de adicción en cualquier individuo es desconocido, éste puede ocurrir en pacientes prescritos apropiadamente con tabletas de clorhidrato de metadona y en aquellos que obtuvieron el medicamento de forma ilícita. Puede ocurrir adicción a las dosis recomendadas y si se abusa del medicamento, o se usa incorrectamente.

Valore el riesgo de cada paciente en cuenta a la adicción, abuso o uso incorrecto de opioides, antes de la prescripción de tabletas de clorhidrato de metadona, y monitoree todos los pacientes que reciben estas tabletas de clorhidrato de metadona para el desarrollo de estos comportamientos o condiciones. Los riesgos se incrementan en pacientes con una historia familiar o personal de abuso de sustancias (incluyendo adicción o abuso de drogas o alcohol) o enfermedad mental (por ejemplo depresión mayor). El potencial de estos riesgos no debería, sin embargo, evitar la prescripción de tabletas de clorhidrato de metadona para el manejo apropiado del dolor en cualquier paciente dado. A los pacientes en riesgo incrementado se les pueden prescribir opioides de larga acción tales como tabletas de clorhidrato de metadona, pero el uso en tales pacientes necesita consejo intensivo acerca de los riesgos y uso apropiado de las tabletas de clorhidrato de metadona junto con el monitoreo intensivo en busca de signos de adicción, abuso y uso incorrecto.

El abuso o uso incorrecto de las tabletas de clorhidrato de metadona por trituración, masticación, inhalación o inyección del producto disuelto resultará en la entrega no controlada de la metadona y puede resultar en sobredosis y muerte.

Los agonistas opioides tales como las tabletas de clorhidrato de metadona son buscadas por quienes abusan de drogas y personas con trastornos de adicción, y están sujetas a desviación criminal. Considere estos riesgos cuando prescriba o dispense las tabletas de clorhidrato de metadona. Estrategias para reducir estos riesgos incluyen la prescripción del medicamento en la cantidad más pequeña apropiada, y aconsejar al paciente sobre el desecho apropiado del medicamento no utilizado. Entre en contacto con la Junta de licenciamiento profesional estatal o la autoridad estatal para sustancias controladas en busca de información sobre cómo evitar y detectar el abuso o desviación de este producto.

- **Depresión respiratoria potencialmente fatal:**

Depresión respiratoria grave, potencialmente fatal o fatal ha sido reportada con el uso de opioides de larga acción, aun cuando se utilicen como se recomienda. La depresión respiratoria del uso de opioides, si no se reconoce y trata inmediatamente, puede llevar a paro respiratorio y muerte. El manejo de la depresión respiratoria puede incluir observación cercana, medidas de soporte y uso de antagonistas opioides, dependiendo del estatus clínico del paciente. La retención de dióxido de carbono (CO₂) a partir de depresión respiratoria inducida por opioides puede exacerbar el efecto sedante de los opioides.

Aunque la depresión respiratoria grave, potencialmente fatal o fatal puede ocurrir en cualquier momento durante el uso de las tabletas de clorhidrato de metadona, el riesgo es mayor durante el inicio de la terapia o a continuación de un incremento en la dosis. El efecto depresor respiratorio pico de la metadona ocurre más tarde, y persiste por más tiempo que el efecto analgésico pico, especialmente durante el periodo de dosificación inicial. Monitoree los pacientes de forma cercana en busca de depresión respiratoria al iniciar la terapia con tabletas de clorhidrato de metadona y a continuación de los incrementos de dosis.

Para reducir el riesgo de depresión respiratoria, la dosificación apropiada y la titulación de las tabletas de clorhidrato de metadona son esenciales. Sobreestimar la dosis de tabletas de clorhidrato de metadona al convertir pacientes de otro producto opioide puede resultar en una sobredosis fatal con la primera dosis.

La ingestión accidental, incluso de una dosis de tabletas de clorhidrato de metadona, especialmente por parte de los niños, puede resultar en depresión respiratoria y muerte debido a sobredosis de metadona.

- Prolongación del intervalo QT potencialmente fatal:

Los casos de prolongación del intervalo QT y arritmia grave (torsades de pointes) han sido observados durante el tratamiento con metadona. Estos casos parecen asociarse más comúnmente con, pero no se limitan a, tratamiento con dosis más altas (> 200 mg/día). La mayoría de los casos involucran pacientes siendo tratados por dolor con grandes dosis diarias múltiples de metadona, aunque se han reportado casos en pacientes que reciben dosis comúnmente utilizadas para tratamiento de mantenimiento de adicción a opiáceos. En la mayoría de los pacientes en las dosis más bajas usualmente utilizadas para mantenimiento, medicación concomitante y/o condiciones clínicas tales como hipopotasemia se observaron como factores contribuyentes. Sin embargo, la evidencia sugiere fuertemente que la metadona presenta el potencial de efectos adversos de conducción cardíaca en algunos pacientes. Los efectos de la metadona sobre el intervalo QT se han confirmado en estudios de laboratorio in vivo, y la metadona ha mostrado inhibir los canales de potasio cardíacos en estudios in vitro.

Monitoree, de forma cercana, a los pacientes con factores de riesgo para desarrollo de intervalo QT prolongado (por ejemplo hipertrofia cardíaca, uso concomitante de diuréticos, hipopotasemia, hipomagnesemia), una historia de anomalías de conducción cardíaca, y aquellos que toman medicación que afecte la conducción cardíaca. La prolongación del intervalo QT también ha sido reportada en pacientes sin historia cardíaca previa quienes han recibido altas dosis de metadona.

Evalúe los pacientes que desarrollan prolongación del intervalo QT mientras que están en tratamiento de metadona en busca de presencia de factores de riesgo modificables, tales como medicación concomitante con efectos cardíacos, medicamentos que podrían causar anomalías de electrolitos, y medicamentos que podrían actuar como inhibidores del metabolismo de la metadona.

Solamente inicie la terapia para dolor con tabletas de clorhidrato de metadona en pacientes a quienes el beneficio anticipado sobrepasa el riesgo de prolongación del intervalo QT y desarrollo de disritmias que han sido reportadas con altas dosis de metadona.

El uso de metadona en pacientes ya conocidos por presentar un intervalo QT prolongado no se ha estudiado sistemáticamente.

- Síndrome de abstinencia neonatal a opiáceos:

El uso prolongado de tabletas de clorhidrato de metadona durante el embarazo puede resultar en señales de abstinencia en el neonato. El Síndrome de abstinencia neonatal a opiáceos, a diferencia del síndrome de abstinencia de opiáceos en adultos, puede ser potencialmente fatal si no se reconoce y trata, y requiere manejo de acuerdo a protocolos desarrollados por expertos en neonatología. Si se requiere el uso de opioides durante un período prolongado en una mujer embarazada, advierta al paciente del riesgo de Síndrome de abstinencia neonatal a opiáceos y asegure que el tratamiento apropiado esté disponible.

El Síndrome de abstinencia neonatal a opiáceos se presenta como irritabilidad, hiperactividad y patrón de sueño anormal, gritos de alto tono, temblor, vómito, diarrea y falla en ganar peso. La iniciación, duración y severidad del Síndrome de abstinencia neonatal a opiáceos varía con base en el opiáceo específico utilizado, la duración del uso, el tiempo y la cantidad del último uso materno, y la tasa de eliminación del medicamento por parte del neonato.

- Interacciones con depresores del sistema nervioso central:

La hipotensión, sedación profunda, coma, depresión respiratoria y muerte pueden resultar si se utilizan las tabletas de clorhidrato de metadona de manera simultánea con alcohol u otros depresores del Sistema nervioso central (SNC) (por ejemplo, sedantes, ansiolíticos, hipnóticos, neurolépticos, otros opioides).

Al considerar el uso de tabletas de clorhidrato de metadona en un paciente que tomó un depresor del SNC, valore la duración del uso del depresor del SNC y la respuesta del paciente, que incluye el grado de tolerancia que ha desarrollado a la depresión del SNC. Adicionalmente, evalúe el uso, por parte del paciente, de alcohol o drogas ilícitas que causen depresión del SNC. Si se toma la decisión de comenzar las tabletas de clorhidrato de metadona, inicie con tabletas de clorhidrato de metadona de 2.5 mg cada 12 horas, monitoree los pacientes en busca de signos de sedación y depresión respiratoria, y considere utilizar una dosis más baja del depresor del SNC concomitante.

- **Uso en pacientes ancianos, caquéticos y debilitados:**

La depresión respiratoria potencialmente fatal es más probable que ocurra en pacientes ancianos, caquéticos o debilitados ya que éstos pueden presentar farmacocinética alterada o depuración alterada en comparación con pacientes más jóvenes, más saludables. Monitoree tales pacientes de forma cercana, particularmente al iniciar y titular con las tabletas de clorhidrato de metadona y cuando las tabletas de clorhidrato de metadona se suministren de manera concomitante con otros medicamentos que depriman la respiración.

- **Uso en pacientes con enfermedad pulmonar crónica:**

Monitoree los pacientes con enfermedad pulmonar crónica obstructiva significativa o cor pulmonale, y pacientes que presenten una reserva respiratoria substancialmente disminuida, hipoxia, hipercapnia o depresión respiratoria preexistente en busca de depresión respiratoria, particularmente cuando se inicie la terapia y se titulen con las tabletas de clorhidrato de metadona, ya que en estos pacientes, aún dosis terapéuticas usuales de tabletas de clorhidrato de metadona pueden disminuir el control respiratorio hasta el punto de apnea. Considere el uso de analgésicos opioides alternativos en estos pacientes si es posible.

- **Efecto hipotensor:**

Las tabletas de clorhidrato de metadona pueden causar hipotensión severa que incluye hipotensión ortostática y síncope en pacientes ambulatorios. Existe un riesgo incrementado en pacientes cuya capacidad de mantener la presión sanguínea ya ha sido comprometida por un volumen sanguíneo reducido o administración concomitante de ciertos medicamentos depresores del SNC (por ejemplo, fenotiazinas o anestésicos generales). Monitoree estos pacientes en busca de señales de hipotensión después de iniciar o titular la dosis de tabletas de clorhidrato de metadona.

- **Uso en pacientes con trauma craneoencefálico o presión intracraneal aumentada:**

Monitoree los pacientes que toman tabletas de clorhidrato de metadona quienes podrían ser susceptibles a los efectos intracraneales de la retención de CO₂ (por ejemplo, aquellos con evidencia de presión intracraneal aumentada o tumores cerebrales) en busca de signos de sedación y depresión respiratoria, particularmente cuando inician la terapia con tabletas de clorhidrato de

metadona. Las tabletas de clorhidrato de metadona pueden reducir el control respiratorio, y la resultante retención de CO₂ puede incrementar adicionalmente la presión intracraneal. Los opioides pueden también enmascarar el curso clínico en un paciente con una herida en la cabeza.

Evite el uso de las tabletas de clorhidrato de metadona en pacientes con conciencia impedida o coma.

- Uso en pacientes con condiciones gastrointestinales:

Las tabletas de clorhidrato de metadona se contraindican en pacientes con íleo paralítico. Evite el uso de las tabletas de clorhidrato de metadona en pacientes con otra obstrucción gastrointestinal.

La metadona en las tabletas de clorhidrato de metadona puede causar espasmo del esfínter de Oddi. Monitoree los pacientes con enfermedad del tracto biliar, que incluye pancreatitis aguda, en busca de síntomas de empeoramiento. Los opioides pueden causar incrementos en amilasa sérica.

- Uso en pacientes con trastornos convulsivos o convulsiones:

La metadona en las tabletas de clorhidrato de metadona puede agravar las convulsiones en pacientes con trastornos convulsivos, y puede inducir o agravar ataques en algunos entornos clínicos. Monitoree los pacientes con una historia de trastornos convulsivos en busca de control empeorado de las convulsiones durante la terapia con tabletas de clorhidrato de metadona.

- Evitar la abstinencia:

Evite el uso de analgésicos mixtos agonista / antagonista (es decir, pentazocina, nalbufina, y butorfanol) y agonista parcial (buprenorfina) en pacientes quienes hayan recibido o estén recibiendo un curso de terapia con un analgésico agonista completamente opioide, incluyendo las tabletas de clorhidrato de metadona. En estos pacientes, los analgésicos mixtos agonista / antagonista y agonista parcial pueden reducir el efecto analgésico y/o pueden precipitar síntomas de abstinencia.

Al suspender las tabletas de clorhidrato de metadona, disminuya gradualmente la dosis. No suspenda abruptamente las tabletas de clorhidrato de metadona.

- **Conducir y operar maquinaria:**

Las tabletas de clorhidrato de metadona pueden impedir las capacidades mentales o físicas necesarias para realizar actividades potencialmente peligrosas tales como conducir un carro u operar maquinaria. Advierta a los pacientes para que no conduzcan u operen maquinaria peligrosa a menos que sean tolerantes a los efectos de las tabletas de clorhidrato de metadona y conozcan cómo reaccionarán a la medicación.

Interacciones Con Medicamentos:

- **Depresores del SNC:**

El uso concomitante de tabletas de clorhidrato de metadona con otros depresores del SNC que incluye sedantes, hipnóticos, tranquilizantes, anestésicos generales, fenotiazinas, otros opioides y alcohol pueden incrementar el riesgo de depresión respiratoria, sedación profunda, coma y muerte. Monitoree los pacientes que reciben depresores del SNC y tabletas de clorhidrato de metadona en busca de signos de depresión respiratoria, sedación e hipotensión.

Cuando se considera terapia combinada con cualquiera de los medicamentos anteriores, la dosis, de uno o ambos agentes, debería reducirse.

- **Medicamentos que afectan las isoenzimas del citocromo P450:**

La metadona sufre N desmetilación por parte de las iso formas del citocromo P450 (CYP), principalmente CYP3A4, CYP2B6, CYP2C19, y en una menor extensión por CYP2C9 y CYP2D6

Inhibidores de CYP3A4 y 2C9:

Debido a que la isoenzima CYP3A4 juega un papel principal en el metabolismo de la metadona, los medicamentos que inhiben la actividad de CYP3A4 pueden causar una depuración disminuida de la metadona, lo cual podría llevar a un incremento en las concentraciones plasmáticas de metadona, y resultar en efectos opioides incrementados o prolongados. Estos efectos podrían ser más pronunciados con el uso concomitante de inhibidores de CYP 2C9 y 3A4. Si la coadministración con tabletas de clorhidrato de metadona es necesaria, monitoree los pacientes en busca de depresión respiratoria y sedación a

intervalos frecuentes, y considere los ajustes de dosis hasta que se alcancen efectos estables del medicamento.

Inductores de CYP3A4:

Los inductores 3A4 de CYP450 pueden inducir el metabolismo de la metadona y, por lo tanto, pueden causar depuración incrementada del medicamento lo que podría llevar a una disminución en las concentraciones plasmáticas de metadona, falta de eficacia o, posiblemente, desarrollo de un síndrome de abstinencia en un paciente que haya desarrollado dependencia física a la metadona. Si la coadministración con tabletas de clorhidrato de metadona es necesaria, monitoree los pacientes en busca de signos de abstinencia de opiáceos, y considere los ajustes de dosis hasta que se alcancen efectos estables del medicamento.

Después de detener el tratamiento de un inductor CYP3A4, a medida que los efectos del inductor disminuyen, las concentraciones plasmáticas de metadona incrementarán lo cual podría incrementar o prolongar tanto los efectos terapéuticos como adversos, y puede causar depresión respiratoria grave. Si la coadministración o suspensión de un inductor CYP3A4 con tabletas de clorhidrato de metadona es necesaria, monitoree los pacientes en busca de signos de abstinencia de opiáceos, y considere los ajustes de dosis hasta que se alcancen efectos estables del medicamento.

Efectos paradójicos de los agentes anti retrovirales sobre las tabletas de clorhidrato de metadona.

El uso simultáneo de ciertos inhibidores de proteasa con actividad inhibitoria CYP3A4, solos y en combinación, tales como abacavir, amprenavir, darunavir+ritonavir, efavirenz, nelfinavir, nevirapina, ritonavir, telaprevir, lopinavir+ritonavir, saquinavir+ritonavir, y tipranavir+ritonavir, ha resultado en depuración incrementada o niveles plasmáticos reducidos de metadona. Esto puede resultar en eficacia reducida de las tabletas de clorhidrato de metadona y podría precipitar un síndrome de abstinencia. Monitoree de forma cercana los pacientes mantenidos con metadona que reciben cualquiera de estas terapias anti retrovirales en busca de evidencia de efectos de abstinencia y ajuste la dosis de metadona en consecuencia.

Efectos de las tabletas de clorhidrato de metadona sobre los agentes anti retrovirales:

Didanosina y Estavudina: La evidencia experimental demostró que la metadona disminuyó el Área bajo la curva (AUC) concentración - tiempo y niveles pico para didanosina y estavudina, con una disminución más significativa para didanosina. La disposición de metadona no se alteró sustancialmente.

Zidovudina: La evidencia experimental demostró que la metadona incrementa el AUC de zidovudina, lo que podría resultar en efectos tóxicos.

Agentes potencialmente arritmogénicos

Monitoree de cerca los pacientes en busca de cambios en la conducción cardiaca cuando cualquier medicamento conocido por tener el potencial de prolongar el intervalo QT se prescribe en conjunto con metadona. Las interacciones farmacodinámicas pueden ocurrir con uso concomitante de metadona y agentes potencialmente arritmogénicos tales como los anti arrítmicos clase I y III, algunos neurolépticos y antidepresivos tricíclicos, y bloqueadores del canal de calcio.

De manera similar, monitoree de cerca los pacientes cuando se prescribe metadona de manera concomitante con medicamentos capaces de inducir disturbios de electrolitos (hipomagnesemia, hipopotasemia) que pueden prolongar el intervalo QT, incluyendo diuréticos, laxantes y, en raros casos, hormonas mineralocorticoides.

Analgésicos mixtos agonista / antagonista y agonista parcial opioide

Los analgésicos mixtos agonista/antagonista (es decir, pentazocina, nalbuphina y buprenorfina) y agonista parcial (buprenorfina) pueden reducir el efecto analgésico de las tabletas de clorhidrato de metadona o precipitar síntomas de abstinencia. Evite el uso de analgésicos mixtos agonista/antagonista y agonista parcial en pacientes que reciben tabletas de clorhidrato de metadona.

Antidepresivos:

Inhibidores de la Mono amino oxidasa (MAO): Dosis terapéuticas de meperidina han precipitado reacciones severas en pacientes que reciben simultáneamente inhibidores de la mono amino oxidasa o aquellos que han recibido tales agentes dentro de 14 días. Reacciones similares no han sido reportadas con metadona

hasta ahora. Sin embargo, si el uso de la metadona es necesario en tales pacientes, debería realizarse un ensayo de sensibilidad en el cual dosis repetidas pequeñas, en incremento, de metadona se administran durante el curso de varias horas mientras que se observan cuidadosamente la condición y signos vitales del paciente.

Desipramina: Los niveles sanguíneos de desipramina han incrementado con la administración simultánea de metadona.

Anti colinérgicos:

Los medicamentos anti colinérgicos y otros con actividad anti colinérgica, cuando se utilizan de manera simultánea con los opioides pueden resultar en un riesgo incrementado de retención urinaria y/o estreñimiento severo, lo cual puede llevar a íleo paralítico. Monitoree los pacientes en busca de señales de retención urinaria o motilidad gástrica reducida cuando las tabletas de clorhidrato de metadona se utilizan simultáneamente con medicamentos anti colinérgicos.

Interacciones con ensayos de laboratorio:

Estudios de medicamentos urinarios falsos positivos para metadona han sido reportados para varios medicamentos que incluyen difenidramina, doxilamina, clomipramina, clorpromazina, tioridazina, quetiapina, y verapamilo.

Uso en poblaciones específicas:

Embarazo:

Consideraciones clínicas

Reacciones adversas en el feto / neonato:

El uso prolongado de analgésicos opioides durante el embarazo, para propósitos médicos o no médicos, puede resultar en dependencia física en el neonato y Síndrome de abstinencia neonatal a opiáceos corto tiempo después del nacimiento. Observe a los neonatos en busca de síntomas de Síndrome de abstinencia neonatal a opiáceos, tales como alimentación deficiente, diarrea, irritabilidad, temblor, rigidez y convulsiones, y manéjelo en consecuencia.

Efectos teratogénicos – Categoría de riesgo en el Embarazo C:

No hay ningún estudio adecuado y bien controlado en mujeres embarazadas. Las tabletas de clorhidrato de metadona deberían utilizarse en el embarazo solamente si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial al feto.

La metadona ha mostrado ser teratogénica en hámster a 2 veces la dosis oral diaria en humanos (120 mg/día en una base mg/m²) y en ratones a dosis equivalentes a la dosis oral diaria en humanos (120 mg/día en una base mg/m²). El incremento de la mortalidad neonatal y diferencias significativas en ensayos de comportamiento se han reportado en la descendencia de roedores masculinos que fueron tratados con metadona antes del apareamiento cuando se compararon con animales control. La metadona se ha detectado en el fluido amniótico humano y en el plasma del cordón en concentraciones proporcionales al plasma materno y en orina de neonato a concentraciones más bajas que la correspondiente orina materna.

Ajuste de la dosis durante el embarazo:

La disposición de la metadona oral se ha estudiado en aproximadamente 30 pacientes embarazadas en el 2do y 3er trimestre. La depuración corporal total de la metadona se incrementó en pacientes embarazadas en comparación con los mismos pacientes postparto o con mujeres no embarazadas dependientes de opioides. La vida media terminal de la metadona se disminuye durante el segundo y tercer trimestre. La disminución en la vida media plasmática y la depuración incrementada de la metadona resultan en niveles de metadona más bajos durante el embarazo lo que puede llevar a síntomas de abstinencia en algunas pacientes embarazadas. La dosificación puede tener que incrementarse o disminuir el intervalo de dosis en pacientes embarazadas que reciben metadona para alcanzar el efecto terapéutico.

Efectos sobre el neonato:

Los bebés nacidos de madres que han tomado opioides regularmente antes del parto pueden ser físicamente dependientes. El inicio de los síntomas de abstinencia en los infantes es usualmente en los primeros días después del nacimiento. Monitoree al neonato en busca de signos y síntomas de abstinencia que incluyen: Alimentación deficiente, irritabilidad, llanto excesivo, temblores, rigidez, reflejos hiperactivos, tasa respiratoria incrementada, diarrea, estornudos, bostezos, vómito, fiebre y convulsiones. La intensidad del síndrome de abstinencia neonatal no siempre se correlaciona con la dosis materna o la

duración de la exposición materna. La duración de los signos de abstinencia puede variar desde unos pocos días hasta semanas o incluso meses. No hay un consenso sobre el manejo apropiado de la abstinencia en infantes.

Datos en humanos:

Estudios reportados han comparado generalmente el beneficio de la metadona con el riesgo de la adicción no tratada a las drogas ilícitas; la relevancia de estos hallazgos para los pacientes con dolor a quienes se les prescribe metadona durante el embarazo es poco clara. Se ha reportado que mujeres embarazadas involucradas en programas de mantenimiento con metadona tienen un cuidado prenatal significativamente mejorado que lleva a una incidencia significativamente reducida de complicaciones obstétricas y fetales y morbilidad y mortalidad neonatal cuando se compara con las mujeres que usan drogas ilícitas. Varios factores, que incluyen el uso materno de drogas ilícitas, nutrición, infección y circunstancias psicosociales, complican la interpretación de las investigaciones de los niños de mujeres que toman metadona durante el embarazo. La información se limita con respecto a la dosis y duración del uso de metadona durante el embarazo, y la mayoría de la exposición maternal parece ocurrir después del primer trimestre del embarazo.

Una revisión de los datos publicados sobre experiencias con el uso de metadona durante el embarazo por parte del Sistema de información sobre teratogénicos (TERIS) concluyó que el uso materno de metadona durante el embarazo como parte de un régimen terapéutico supervisado, es poco probable que presente un riesgo teratogénico sustancial (cantidad y calidad de información valorada como “desde limitado hasta suficiente”). Sin embargo, la información es insuficiente para declarar que no hay ningún riesgo (TERIS, última revisión en Octubre de 2002). Una serie de casos retrospectivos de 101 mujeres embarazadas dependientes de opio que se sometieron a desintoxicación opiode interna con metadona no demostraron ningún riesgo incrementado de aborto en el segundo trimestre o entrega prematura en el tercer trimestre. Estudios recientes sugieren un riesgo incrementado de entrega prematura en mujeres dependientes de opioides expuestas a metadona durante el embarazo, aunque la presencia de factores de confusión hace difícil determinar una relación causal. Varios estudios han sugerido que infantes nacidos de mujeres adictas a narcóticos, tratadas con metadona durante todo o parte del embarazo, se ha encontrado que presentan crecimiento fetal disminuido con disminución en peso, longitud y/o circunferencia craneal al nacer, en comparación con los controles. Este déficit de crecimiento no parece persistir en la infancia tardía. Se ha reportado que los niños expuestos de

manera prenatal a la metadona muestran déficit persistente pero leve en el desempeño en los ensayos sicométricos y de comportamiento. Adicionalmente, varios estudios sugieren que los niños nacidos de mujeres dependientes de opioides expuestas a metadona durante el embarazo pueden tener un riesgo aumentado de anomalías de desarrollo visual; sin embargo, no se ha asignado una relación causal.

Existen informes conflictivos sobre si ocurre el síndrome de muerte infantil súbita con una incidencia aumentada en infantes nacidos de mujeres tratadas con metadona durante el embarazo. Ensayos anormales sin estrés para el feto se han reportado que ocurren con mayor frecuencia cuando el ensayo se realiza 1 a 2 horas después de una dosis de mantenimiento de metadona en el embarazo tardío en comparación con los controles.

Datos en animales:

La metadona no produjo efectos teratogénicos en modelos de rata o conejo. La metadona produjo efectos teratogénicos a continuación de grandes dosis, en cobayo, hámster y ratón. Un estudio publicado en hámsteres embarazadas indicó que una dosis subcutánea única de metadona en un rango entre 31 y 185 mg/kg (la dosis de 31 mg/kg es aproximadamente 2 veces una dosis oral diaria para humano de 120 mg/día en una base mg/m²) en el día 8 de gestación resultó en una disminución del número de efectos por camada y un incremento en el porcentaje de fetos que exhibían malformaciones congénitas descritas como exencefalia, craneosquisis, y “otras lesiones diversas”. La mayoría de las dosis ensayadas también resultó en muerte materna. En otro estudio, una dosis subcutánea única de 22 a 24 mg/kg de metadona (la exposición estimada fue aproximadamente equivalente a la dosis oral diaria humana de 120 mg/día en una base mg/m²) administrada en el día 9 de la gestación en ratones también produjo exencefalia en 11 % de los embriones. Sin embargo, no se reportó ningún efecto en ratas y conejos a dosis orales de hasta 40 mg/kg (la exposición estimada fue de aproximadamente 3 y 6 veces, respectivamente, una dosis oral diaria humana de 120 mg/día en una base mg/m²) administrada durante los días 6 a 15 y 6 a 18, respectivamente.

Los datos en animales publicados han reportado mortalidad neonatal incrementada en la descendencia de roedores macho que fueron tratados con metadona antes del apareamiento. En estos estudios, los roedores femeninos no fueron tratados con metadona, indicando toxicidad de desarrollo mediada de manera paternal. Específicamente, la metadona administrada a la rata macho

antes del apareo con hembras, no expuestas a metadona, resultó en una ganancia de peso disminuida en la progenie después del destete. La progenie macho demostró peso de timo reducido, mientras que la progenie hembra demostró pesos adrenales incrementados. Los ensayos de comportamiento de esta progenie, macho y hembra, reveló diferencias significativas en los ensayos de comportamiento en comparación con los animales control, sugiriendo que la exposición paterna a la metadona puede producir cambios fisiológicos y de comportamiento en la progenie en este modelo. Otros estudios en animales han reportado que la exposición perinatal a opioides que incluye metadona altera el desarrollo neuronal y el comportamiento en la descendencia. La exposición perinatal a metadona en ratas se ha vinculado a alteraciones en la capacidad de aprendizaje, actividad motora, regulación térmica, respuestas nociceptivas y sensibilidad a los medicamentos.

Datos adicionales de animales demuestran evidencia de cambios neuro químicos en el cerebro de la descendencia tratada con metadona, que incluye cambios en los sistemas colinérgico, dopaminérgico, noradrenérgico y serotoninérgico. Estudios demostraron que el tratamiento con metadona de rata macho durante 21 a 32 días antes del apareo con hembras no expuestas a metadona no produjo ningún efecto adverso, sugiriendo que el tratamiento prolongado con metadona de la rata macho resultó en tolerancia a la toxicidad de desarrollo observada en la progenie. Estudios mecánicos en este modelo de ratas sugieren que los efectos del desarrollo de metadona “paterna” sobre la progenie parecen deberse a producción disminuida de testosterona. Estos datos en animales reflejan los hallazgos clínicos reportados de niveles disminuidos de testosterona en machos humanos en terapia de mantenimiento de metadona para adicción a opioides y en machos que reciben opioides intra espinales crónicos.

Datos adicionales han sido publicados indicando que el tratamiento con metadona de ratas macho (una vez al día por tres días consecutivos) aumentó la letalidad embrionaria y la mortalidad neonatal. El examen de contenido uterino de hembras de ratón no expuestas a metadona cruzadas con ratones tratados con metadona indicó que el tratamiento con metadona produjo un incremento en la tasa de muertes pre implante en todos los estados post meiosis.

Parto y trabajo de parto:

Los opioides cruzan la placenta y pueden producir depresión respiratoria en neonatos. Las tabletas de clorhidrato de metadona no se utilizan en mujeres durante e inmediatamente antes del parto, cuando analgésicos de corta acción u

otras técnicas analgésicas son más apropiados. Los analgésicos opioides pueden prolongar el parto mediante acciones que reducen temporalmente la fuerza, duración y frecuencia de las contracciones uterinas. Sin embargo este efecto no es consistente y puede desviarse mediante una frecuencia incrementada de dilatación cervical, lo cual tiende a acortar el trabajo de parto.

Madres lactantes:

La metadona se secreta en la leche humana. A dosis orales maternas de 10 a 80 mg/día, las concentraciones de metadona desde 50 hasta 570 mcg/L han sido reportadas en leche, las cuales, en la mayoría de muestras, fueron más bajas que las concentraciones del medicamento en el suero materno en el estado estable. Niveles pico de metadona en leche ocurren aproximadamente 4 a 5 horas después de una dosis oral. Con base en un consumo de leche promedio de 150 mL/kg/día, un infante podría consumir aproximadamente 17.4 mcg/kg/día, lo cual es aproximadamente 2 a 3 % de la dosis oral materna. Se ha detectado metadona en concentraciones plasmáticas muy bajas en algunos infantes cuyas madres estaban tomando metadona. Se han reportado casos de sedación y depresión respiratoria en infantes expuestos a metadona a través de la leche materna. Debería ejercerse precaución cuando se administra metadona a una mujer lactante.

Recomiende a las mujeres que están siendo tratadas con metadona y quienes están lactando, o expresan un deseo de lactar, de la presencia de metadona en leche humana. Instruya a las madres lactantes cómo identificar la depresión respiratoria y sedación en sus bebés y cuándo puede ser necesario entrar en contacto con el médico o buscar cuidado médico inmediato. Infantes lactantes de madres que utilizan metadona deberían destetarse gradualmente para evitar el desarrollo de síntomas de abstinencia en el infante.

Uso pediátrico:

La seguridad, efectividad y farmacocinética de la metadona en pacientes pediátricos por debajo de la edad de 18 años no ha sido establecida.

Uso geriátrico:

Estudios clínicos de metadona no incluyen suficiente número de sujetos con edades de 65 y mayores para determinar si responden de manera diferente en comparación a sujetos más jóvenes. Otras experiencias clínicas reportadas no

identifican diferencias en las respuestas entre pacientes ancianos y más jóvenes. En general, inicie a los pacientes ancianos en el extremo más bajo del rango de dosificación, teniendo en cuenta la mayor frecuencia de función hepática, renal o cardíaca disminuida y de enfermedad concomitante u otra terapia de medicamentos en pacientes geriátricos. Monitoree de forma cercana a los pacientes ancianos en busca de signos de depresión respiratoria y del sistema nervioso central.

Insuficiencia renal:

La farmacocinética de la metadona no se ha evaluado extensamente en pacientes con insuficiencia renal. Puesto que la metadona no metabolizada y sus metabolitos se excretan en la orina hasta un grado variable, inicie estos pacientes en dosis más bajas y con intervalos de dosificación más largos y titule lentamente mientras monitorea cuidadosamente los signos de depresión respiratoria y del sistema nervioso central.

Insuficiencia hepática:

La metadona no se ha evaluado extensamente en pacientes con insuficiencia hepática. La metadona se metaboliza por ruta hepática; por lo tanto, los pacientes con impedimento hepático pueden estar en riesgo de exposición sistémica aumentada a la metadona después de dosificación múltiple. Inicie estos pacientes en dosis más bajas y titule lentamente mientras monitorea cuidadosamente en busca de signos de depresión respiratoria y del sistema nervioso central.

3.1.9.7. ZOFRAN INYECTABLE 4,0 mg ZOFRAN INYECTABLE 8,0 mg

Expediente : 39415/19924110
Radicado : 2014093387/2014093392
Fecha : 2014/07/29
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.
Fabricante : GlaxoSmithKline Manufacturing S.P.A.

Composición:

Cada ampolla por 2,0 mL contiene clorhidrato hidratado de ondansetron equivalente a ondansetron 4 mg

Cada ampolla de 4 mL contiene ondansetron clorhidrato dihidrato equivalente a ondansetron base anhidra 8 mg

Indicaciones: Tratamiento de las náuseas y el vómito inducidos por quimioterapia citotóxica y radioterapia. También se indica en la prevención y el tratamiento de las náuseas y el vómito postoperatorios.

Contraindicaciones: Basado en reportes de hipotensión profunda y pérdida de conciencia cuando se administra ondansetron con clorhidrato de apomorfina, está contraindicado el uso concomitante con apomorfina. Hipersensibilidad a cualquier componente de la preparación.

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

- Modificación de Dosificación
- Modificación de Indicaciones
- Modificación en el ítem de Efectos adversos
- Inserto e Información para el prescribir versión GDS38/IP14 de 3 Abril de 2014

Nueva Dosificación y Administración:

Zofran se encuentra disponible en presentaciones orales, parenterales y rectales, con el fin de dar flexibilidad a la dosificación y vía de administración.

Náuseas y vómito inducidos por quimioterapia y radioterapia (CINV y RINV, por sus siglas en inglés)

El potencial emético del tratamiento oncológico varía según las dosis y combinaciones de regímenes de quimioterapia y radioterapia utilizadas. El régimen de dosificación debe seleccionarse de acuerdo a la intensidad de la exposición emética.

Poblaciones

- CINV y RINV en Adultos

La dosis intravenosa (IV) o intramuscular (IM) de Zofran recomendada consiste en 8 mg, administrados inmediatamente antes del tratamiento.

Acta No. 21 de 2014

Página 236 de 362

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Para quimioterapia altamente emetogénica, puede administrarse una dosis máxima inicial de ondansetron de 16 mg IV en infusión durante más de 15 minutos. No debe administrarse dosis mayores de 16 mg en una sola aplicación IV.

Puede mejorarse la eficacia de Zofran en quimioterapia altamente emetogénica mediante la adición de una dosis IV única de 20 mg de fosfato sódico de dexametasona, administrada antes de la quimioterapia.

Dosis IV mayores de 8 mg y hasta un máximo de 16 mg debe ser diluidas en 50 mL a 100 mL de solución salina 0.9% o solución de dextrosa al 5% antes de la administración e infundidas en no menos de 15 minutos. Dosis de Zofran de 8 mg o menos, no necesitan ser diluidas y pueden ser administradas como inyección IM o IV lenta en no menos de 30 segundos.

La dosis inicial de Zofran puede seguirse de 2 dosis adicionales de 8 mg IV ó IM separadas por 2 a 4 horas, o en infusión continua de 1 mg/h hasta 24 horas.

Es recomendable administrar un tratamiento oral o rectal, para así brindar protección contra la emesis tardía o prolongada después de las primeras 24 horas

- CINV en Niños y Adolescentes (de 6 meses a 17 años de edad):

La dosis para CINV puede calcularse con base en el área de superficie corporal (BSA, por sus siglas en inglés) o el peso corporal. En estudios clínicos realizados en pacientes pediátricos, se administró Zofran por infusión IV, diluido en 25 a 50 ml de solución salina para infusión u otra solución para infusión compatible, e infundido por no menos de 15 minutos.

Dosificación con base en el BSA:

Zofran debe administrarse inmediatamente antes de la quimioterapia como una dosis IV única de 5 mg/m². La dosis IV no debe exceder 8 mg. Se puede iniciar una dosificación oral 12 horas más tarde y continuarse hasta por 5 días. No se deben exceder las dosis para adultos.

Tabla1. Dosificación con base en el BSA para CINV (personas de 6 meses a 17 años de edad)

BSA	Día 1	Días 2 - 6
< 0.6 m ²	5 mg/m ² IV más 2 mg en jarabe después de 12 horas	2 mg en jarabe cada 12 horas
≥ 0.6 m ² a ≤ 1.2 m ²	5 mg/m ² IV más 4 mg en jarabe o tabletas después de 12 horas	4 mg en jarabe o tabletas cada 12 horas

Acta No. 21 de 2014

Página 237 de 362

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

> 1.2 m ²	5 mg/m ² IV u 8 mg IV más 8 mg en jarabe o tabletas después de 12 horas	8 mg en jarabe o tabletas cada 12 horas
----------------------	--	---

Dosificación con base en el peso corporal:

Zofran debe administrarse inmediatamente antes de la quimioterapia como una dosis IV única de 0.15 mg/kg. La dosis IV no debe exceder 8 mg. En el Día 1, se pueden administrar dos dosis IV adicionales en intervalos de 4 horas. Se puede iniciar una dosificación oral 12 horas más tarde y continuarse hasta por 5 días. No se deben exceder las dosis para adultos.

Tabla 2. Dosificación con base en el peso corporal para CINV (personas de 6 meses a 17 años de edad)

Peso corporal	Día 1	Días 2 - 6
≤ 10 kg	Hasta 3 dosis IV de 0.15 mg/kg cada 4 horas	2 mg en jarabe cada 12 horas
> 10 kg	Hasta 3 dosis IV de 0.15 mg/kg cada 4 horas	4 mg en jarabe o tabletas cada 12 horas

- CINV y RINV en Personas de Edad Avanzada:

En pacientes de 65 años de edad o mayores, todas las dosis IV deben ser diluidas e infundirse durante más de 15 minutos y, si se repiten, administradas separadamente por no menos de 4 horas.

En pacientes de 65 a 74 años de edad, la dosis IV inicial de 8 mg ó 16 mg de Zofran, infundida durante más de 15 minutos, puede seguirse de 2 dosis de 8 mg infundidas en más de 15 minutos y administradas separadamente por no menos de 4 horas.

En pacientes de 75 años de edad o mayores, la dosis IV inicial de Zofran no debe exceder 8 mg infundidos durante más de 15 minutos. La dosis inicial de 8 mg puede ser seguida de 2 dosis de 8 mg, infundidos en más de 15 minutos y administradas separadamente por no menos de 4 horas.

- Insuficiencia Renal:

No es necesario hacer modificaciones en la dosificación diaria o frecuencia de dosificación, ni en la vía de administración.

- Insuficiencia Hepática:

Los sujetos que exhiben un deterioro moderado o severo de su función hepática experimentan una reducción significativa en la depuración de ondansetron, así como una vida media sérica significativamente prolongada. Estos pacientes no deben recibir una dosis total diaria superior a 8 mg, por lo que es recomendable administrar un tratamiento IV u oral.

Pacientes que Exhiben un Metabolismo Deficiente de Esparteína/Debrisoquina:

La vida media de eliminación del ondansetron no se ve alterada en aquellos sujetos clasificados como metabolizadores deficientes de esparteína y debrisoquina. Por consiguiente, al recibir dosis repetidas, estos sujetos exhibirán niveles de exposición medicamentosa similares a los de la población general. No es necesario hacer modificaciones en la dosificación diaria o frecuencia de dosificación.

Náuseas y vómito postoperatorios (PONV)

- PONV en Adultos

Para la prevención de las náuseas y el vómito postoperatorios (NVPO), la dosis recomendada de Zofran para inyección consiste en una sola dosis de 4 mg, administrados mediante inyección IM o IV lenta en la inducción de la anestesia.

Para el tratamiento de las náuseas y el vómito postoperatorios establecidos, se recomienda administrar una sola dosis de 4 mg, mediante inyección IM o IV lenta.

- PONV en Niños y Adolescentes (de 1 mes a 17 años de edad)

Para la prevención y el tratamiento de las NVPO de pacientes pediátricos sometidos a cirugía bajo anestesia general, el Zofran puede administrarse mediante una inyección IV lenta (no menos de 30 segundos), a una dosis de 0.1 mg/kg, hasta un máximo de 4 mg, ya sea antes, durante o después de la inducción de la anestesia, o después de la intervención quirúrgica.

- Personas de Edad Avanzada

Existe poca experiencia concerniente al uso de Zofran en la prevención y el tratamiento de las náuseas y el vómito postoperatorios, en las personas de edad avanzada, aunque Zofran es bien tolerado en los pacientes mayores de 65 años de edad que reciben quimioterapia.

- Insuficiencia Renal

No es necesario hacer modificaciones en la dosificación diaria o frecuencia de dosificación, ni en la vía de administración.

- Insuficiencia Hepática

Los sujetos que exhiben un deterioro moderado o severo de su función hepática experimentan una reducción significativa en la depuración de ondansetron, así como una vida media sérica significativamente prolongada. Estos pacientes no deben recibir una dosis total diaria IV u oral superior a 8 mg.

Pacientes que Exhiben un Metabolismo Deficiente de Esparteína/Debrisoquina:

La vida media de eliminación del ondansetron no se ve alterada en aquellos sujetos clasificados como metabolizadores deficientes de esparteína y debrisoquina. Por consiguiente, al recibir dosis repetidas, estos sujetos exhibirán niveles de exposición medicamentosa similares a los de la población general. No es necesario hacer modificaciones en la dosificación diaria o frecuencia de dosificación

Nuevas Indicaciones:

Indicaciones:

- Adultos:

La formulación Zofran en inyección se indica en el tratamiento de las náuseas y el vómito inducidos por quimioterapia citotóxica y radioterapia.

La formulación Zofran también se indica en la prevención y el tratamiento de las náuseas y el vómito postoperatorios.

- Población Pediátrica:

Formulaciones para inyección o vía oral

Zofran está indicado para el manejo de la náusea y el vómito inducido por la quimioterapia citotóxica.

No se han llevado a cabo estudios en el uso de ondansetrón administrado oralmente para la prevención o tratamiento de la náusea o vómito postoperatorios; para este propósito se recomienda la inyección IV.

- Efectos Adversos:

Más adelante se listan los efectos adversos por clase de sistema de órganos y frecuencia de ocurrencia. La frecuencia de ocurrencia se define como: muy común ($\geq 1/10$), común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), no común ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raro ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1000$) y muy raro ($< 1/10,000$), con inclusión de casos aislados. Por lo general, los eventos muy comunes, comunes y no comunes se determinaron a partir de los datos obtenidos de pruebas clínicas. Se tomó en cuenta la incidencia observada en los grupos tratados con placebo. Los eventos raros y muy raros generalmente se determinaron a partir de datos espontáneos obtenidos después de la comercialización.

Las siguientes frecuencias de ocurrencia se estimaron a las dosis de Zofran consideradas como estándar y recomendadas. Los perfiles de eventos adversos en niños y adolescentes fueron similares a los observados en adultos.

Trastornos del sistema inmunitario:

Raros: Reacciones de hipersensibilidad inmediata, en ocasiones severas, incluyendo anafilaxia.

Trastornos del sistema nervioso

Muy común: Cefalea

No comunes: Se han observado convulsiones, movimientos anormales (incluyendo reacciones extrapiramidales como crisis oculógiras, reacciones distónicas y discinesias, sin indicios definitivos de secuela clínica persistente).

Raros: Predominantemente mareos durante la administración IV rápida.

Trastornos oculares

Raros: Trastornos visuales transitorios (p.ej., visión borrosa), predominantemente durante la administración IV.

Muy raro: Ceguera transitoria, predominantemente durante la administración IV.

La mayoría de los casos de ceguera que se comunicaron se resolvió en un lapso de 20 minutos. La mayor parte de los pacientes había recibido agentes quimioterapéuticos, Acta No. 21 de 2014

Página 241 de 362

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

que incluyeron cisplatino. Se comunicó que algunos de los casos de ceguera transitoria se originaron en la corteza.

Trastornos cardiacos

No comunes: Arritmias, dolor torácico, con o sin depresión del segmento ST, bradicardia.

Raro: Prolongación QTc (incluyendo Torsade de Pointes)

Trastornos vasculares

Común: Sensación de calor o sofoco.

No común: Hipotensión.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

No común: Hipo.

Trastornos gastrointestinales

Comunes: Estreñimiento

Sensación local de ardor posterior a la inserción de supositorios.

Trastornos hepatobiliares

No comunes: Elevaciones asintomáticas en las pruebas de función hepática[#].

[#] Por lo general, estos efectos se observaron en los pacientes que recibieron quimioterapia con cisplatino.

Trastornos en piel y tejido subcutáneo

Muy raro: Dermatitis tóxica, incluyendo necrólisis epidérmica tóxica.

Trastornos generales y en el sitio de administración

Comunes: Reacciones locales en los sitios de inyección IV

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 Dosificación

Acta No. 21 de 2014

Página 242 de 362

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

- Modificación de Indicaciones
- Modificación en el ítem de Efectos adversos
- Inserto e Información para el prescribir versión GDS38/IP114 de 3 Abril de 2014

Nueva Dosificación y Administración:

Zofran se encuentra disponible en presentaciones orales, parenterales y rectales, con el fin de dar flexibilidad a la dosificación y vía de administración.

Náuseas y vómito inducidos por quimioterapia y radioterapia (CINV y RINV, por sus siglas en inglés)

El potencial emético del tratamiento oncológico varía según las dosis y combinaciones de regímenes de quimioterapia y radioterapia utilizadas. El régimen de dosificación debe seleccionarse de acuerdo a la intensidad de la exposición emética.

Poblaciones

- CINV y RINV en Adultos

La dosis intravenosa (IV) o intramuscular (IM) de Zofran recomendada consiste en 8 mg, administrados inmediatamente antes del tratamiento.

Para quimioterapia altamente emetogénica, puede administrarse una dosis máxima inicial de ondansetron de 16 mg IV en infusión durante más de 15 minutos. No debe administrarse dosis mayores de 16 mg en una sola aplicación IV.

Puede mejorarse la eficacia de Zofran en quimioterapia altamente emetogénica mediante la adición de una dosis IV única de 20 mg de fosfato sódico de dexametasona, administrada antes de la quimioterapia.

Dosis IV mayores de 8 mg y hasta un máximo de 16 mg debe ser diluidas en 50 mL a 100 mL de solución salina 0.9% o solución de dextrosa al 5% antes de la administración e infundidas en no menos de 15 minutos. Dosis de Zofran de 8 mg o menos, no necesitan ser diluidas y pueden ser administradas como inyección IM o IV lenta en no menos de 30 segundos.

La dosis inicial de Zofran puede seguirse de 2 dosis adicionales de 8 mg IV ó IM separadas por 2 a 4 horas, o en infusión continua de 1 mg/h hasta 24 horas.

Es recomendable administrar un tratamiento oral o rectal, para así brindar protección contra la emesis tardía o prolongada después de las primeras 24 horas

- CINV en Niños y Adolescentes (de 6 meses a 17 años de edad):

Acta No. 21 de 2014

Página 243 de 362

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

La dosis para CINV puede calcularse con base en el área de superficie corporal (BSA, por sus siglas en inglés) o el peso corporal. En estudios clínicos realizados en pacientes pediátricos, se administró Zofran por infusión IV, diluido en 25 a 50 ml de solución salina para infusión u otra solución para infusión compatible, e infundido por no menos de 15 minutos.

Dosificación con base en el BSA:

Zofran debe administrarse inmediatamente antes de la quimioterapia como una dosis IV única de 5 mg/m². La dosis IV no debe exceder 8 mg. Se puede iniciar una dosificación oral 12 horas más tarde y continuarse hasta por 5 días. No se deben exceder las dosis para adultos.

Tabla1. Dosificación con base en el BSA para CINV (personas de 6 meses a 17 años de edad)

BSA	Día 1	Días 2 - 6
< 0.6 m ²	5 mg/m ² IV más 2 mg en jarabe después de 12 horas	2 mg en jarabe cada 12 horas
≥ 0.6 m ² a ≤ 1.2 m ²	5 mg/m ² IV más 4 mg en jarabe o tabletas después de 12 horas	4 mg en jarabe o tabletas cada 12 horas
> 1.2 m ²	5 mg/m ² IV u 8 mg IV más 8 mg en jarabe o tabletas después de 12 horas	8 mg en jarabe o tabletas cada 12 horas

Dosificación con base en el peso corporal:

Zofran debe administrarse inmediatamente antes de la quimioterapia como una dosis IV única de 0.15 mg/kg. La dosis IV no debe exceder 8 mg. En el Día 1, se pueden administrar dos dosis IV adicionales en intervalos de 4 horas. Se puede iniciar una dosificación oral 12 horas más tarde y continuarse hasta por 5 días. No se deben exceder las dosis para adultos.

Tabla 2. Dosificación con base en el peso corporal para CINV (personas de 6 meses a 17 años de edad)

Peso corporal	Día 1	Días 2 - 6
≤ 10 kg	Hasta 3 dosis IV de 0.15 mg/kg cada 4 horas	2 mg en jarabe cada 12 horas
> 10 kg	Hasta 3 dosis IV de 0.15 mg/kg cada 4 horas	4 mg en jarabe o tabletas cada 12 horas

- CINV y RINV en Personas de Edad Avanzada:**

En pacientes de 65 años de edad o mayores, todas las dosis IV deben ser diluidas e infundirse durante más de 15 minutos y, si se repiten, administradas separadamente por no menos de 4 horas.

En pacientes de 65 a 74 años de edad, la dosis IV inicial de 8 mg ó 16 mg de Zofran, infundida durante más de 15 minutos, puede seguirse de 2 dosis de 8 mg infundidas en más de 15 minutos y administradas separadamente por no menos de 4 horas.

En pacientes de 75 años de edad o mayores, la dosis IV inicial de Zofran no debe exceder 8 mg infundidos durante más de 15 minutos. La dosis inicial de 8 mg puede ser seguida de 2 dosis de 8 mg, infundidos en más de 15 minutos y administradas separadamente por no menos de 4 horas.

- Insuficiencia Renal:**

No es necesario hacer modificaciones en la dosificación diaria o frecuencia de dosificación, ni en la vía de administración.

- Insuficiencia Hepática:**

Los sujetos que exhiben un deterioro moderado o severo de su función hepática experimentan una reducción significativa en la depuración de ondansetron, así como una vida media sérica significativamente prolongada. Estos pacientes no deben recibir una dosis total diaria superior a 8 mg, por lo que es recomendable administrar un tratamiento IV u oral.

Pacientes que Exhiben un Metabolismo Deficiente de Esparteína/Debrisoquina:

La vida media de eliminación del ondansetron no se ve alterada en aquellos sujetos clasificados como metabolizadores deficientes de esparteína y debrisoquina. Por consiguiente, al recibir dosis repetidas, estos sujetos exhibirán niveles de exposición medicamentosa similares a los de la población general. No es necesario hacer modificaciones en la dosificación diaria o frecuencia de dosificación.

Náuseas y vómito postoperatorios (PONV)

- **PONV en Adultos**

Para la prevención de las náuseas y el vómito postoperatorios (NVPO), la dosis recomendada de Zofran para inyección consiste en una sola dosis de 4 mg, administrados mediante inyección IM o IV lenta en la inducción de la anestesia.

Para el tratamiento de las náuseas y el vómito postoperatorios establecidos, se recomienda administrar una sola dosis de 4 mg, mediante inyección IM o IV lenta.

- **PONV en Niños y Adolescentes (de 1 mes a 17 años de edad)**

Para la prevención y el tratamiento de las NVPO de pacientes pediátricos sometidos a cirugía bajo anestesia general, el Zofran puede administrarse mediante una inyección IV lenta (no menos de 30 segundos), a una dosis de 0.1 mg/kg, hasta un máximo de 4 mg, ya sea antes, durante o después de la inducción de la anestesia, o después de la intervención quirúrgica.

- **Personas de Edad Avanzada**

Existe poca experiencia concerniente al uso de Zofran en la prevención y el tratamiento de las náuseas y el vómito postoperatorios, en las personas de edad avanzada, aunque Zofran es bien tolerado en los pacientes mayores de 65 años de edad que reciben quimioterapia.

- **Insuficiencia Renal**

No es necesario hacer modificaciones en la dosificación diaria o frecuencia de dosificación, ni en la vía de administración.

- **Insuficiencia Hepática**

Los sujetos que exhiben un deterioro moderado o severo de su función hepática experimentan una reducción significativa en la depuración de ondansetron, así como una vida media sérica significativamente prolongada. Estos pacientes no deben recibir una dosis total diaria IV u oral superior a 8 mg.

Pacientes que Exhiben un Metabolismo Deficiente de Esparteína/Debrisoquina:

La vida media de eliminación del ondansetron no se ve alterada en aquellos sujetos clasificados como metabolizadores deficientes de esparteína y debrisoquina. Por consiguiente, al recibir dosis repetidas, estos sujetos exhibirán niveles de exposición medicamentosa similares a los de la población general. No es necesario hacer modificaciones en la dosificación diaria o frecuencia de dosificación

Nuevas Indicaciones:

Indicaciones:

- Adultos:

La formulación Zofran en inyección se indica en el tratamiento de las náuseas y el vómito inducidos por quimioterapia citotóxica y radioterapia.

La formulación Zofran también se indica en la prevención y el tratamiento de las náuseas y el vómito postoperatorios.

- Población Pediátrica:

Formulaciones para inyección o vía oral

Zofran está indicado para el manejo de la náusea y el vómito inducido por la quimioterapia citotóxica.

No se han llevado a cabo estudios en el uso de ondansetron administrado oralmente para la prevención o tratamiento de la náusea o vómito postoperatorios; para este propósito se recomienda la inyección IV.

- Efectos Adversos:

Más adelante se listan los efectos adversos por clase de sistema de órganos y frecuencia de ocurrencia. La frecuencia de ocurrencia se define como: muy común ($\geq 1/10$), común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), no común ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raro ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1000$) y muy raro ($< 1/10,000$), con inclusión de casos aislados. Por

lo general, los eventos muy comunes, comunes y no comunes se determinaron a partir de los datos obtenidos de pruebas clínicas. Se tomó en cuenta la incidencia observada en los grupos tratados con placebo. Los eventos raros y muy raros generalmente se determinaron a partir de datos espontáneos obtenidos después de la comercialización.

Las siguientes frecuencias de ocurrencia se estimaron a las dosis de Zofran consideradas como estándar y recomendadas. Los perfiles de eventos adversos en niños y adolescentes fueron similares a los observados en adultos.

Trastornos del sistema inmunitario:

Raros: Reacciones de hipersensibilidad inmediata, en ocasiones severas, incluyendo anafilaxia.

Trastornos del sistema nervioso

Muy común: Cefalea

No comunes: Se han observado convulsiones, movimientos anormales (incluyendo reacciones extrapiramidales como crisis oculógira, reacciones distónicas y discinesia, sin indicios definitivos de secuela clínica persistente).

Raros: Predominantemente mareos durante la administración IV rápida.

Trastornos oculares

Raros: Trastornos visuales transitorios (p.ej., visión borrosa), predominantemente durante la administración IV.

Muy raro: Ceguera transitoria, predominantemente durante la administración IV.

La mayoría de los casos de ceguera que se comunicaron se resolvió en un lapso de 20 minutos. La mayor parte de los pacientes había recibido agentes quimioterapéuticos, que incluyeron cisplatino. Se comunicó que algunos de los casos de ceguera transitoria se originaron en la corteza.

Trastornos cardiacos

No comunes: Arritmias, dolor torácico, con o sin depresión del segmento ST, bradicardia.

Raro: Prolongación QTc (incluyendo Torsade de Pointes)

Trastornos vasculares

Común: Sensación de calor o sofoco.

No común: Hipotensión.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

No común: Hipo.

Trastornos gastrointestinales

Comunes: Estreñimiento

Sensación local de ardor posterior a la inserción de supositorios.

Trastornos hepatobiliares

No comunes: Elevaciones asintomáticas en las pruebas de función hepática[#].

[#] Por lo general, estos efectos se observaron en los pacientes que recibieron quimioterapia con cisplatino.

Trastornos en piel y tejido subcutáneo

Muy raro: Dermatitis tóxica, incluyendo necrólisis epidérmica tóxica.

Trastornos generales y en el sitio de administración

Comunes: Reacciones locales en los sitios de inyección IV

3.1.9.8. INFANRIX HEXA (DPTA - HEPB - IPV - HIB)

Expediente : 19905376

Radicado : 2014096471

Fecha : 2014/08/04

Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.

Fabricante : GlaxoSmithKline Biologicals S.A.

Acta No. 21 de 2014

Página 249 de 362

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Composición: Una dosis de vacuna reconstituida de 0,5 mL contiene toxoide diftérico 30 IU, toxoide tetánico 40 IU, toxoide pertusis 25 µg, filamentos hemaglutinina (FHA) 25 µg, pertactina 8 µg, antígeno de superficie del virus de la hepatitis B recombinante (Proteína S) 10 µg, conjugado de polisacárido capsular (PRP) de *Haemophilus influenzae* tipo B y toxoide tetánico 20 a 40 µg, correspondientes a polisacárido capsular purificado de HIB 10 µg, poliovirus tipo I inactivado (como antígeno D) 40 DF, poliovirus tipo II inactivado (como antígeno D) 8 DF, poliovirus tipo III inactivado (como antígeno D) 32 DF.

Forma farmacéutica: Polvo estéril para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Para la inmunización activa de todos los lactantes a partir de los dos meses de edad, frente a difteria, tétanos, tosferina, hepatitis B, poliomielitis y haemophilus influenzae tipo B. Puede darse también a infantes que han recibido una primera dosis de hepatitis b al nacimiento

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a las sustancias activas o a cualquiera de los excipientes o residuos.

Hipersensibilidad después de una administración anterior de vacuna antidiftérica, antitetánica, antitosferina, antihepatitis B, antipoliomielítica o vacuna HIB.

Infanrix hexa® está contraindicada si el niño ha presentado una encefalopatía de etiología desconocida en los 7 días siguientes a la vacunación previa con una vacuna con componente antitosferina. En estas circunstancias la vacunación antitosferina se debe discontinuar y la serie de vacunación debe continuarse con las vacunas antidiftérica-antitetánica, antihepatitis b, antipoliomielítica inactivada y HIB.

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

- Modificación de Dosificación
- Modificación de Precauciones o advertencias.
- Interacciones
- Reacciones adversas
- Inserto e información para prescribir versión GDS15/IP11 (07/04/2014)

Nueva Dosificación:

El esquema de vacunación primaria consiste en dos o tres dosis (de 0,5 ml) que se deben administrar de acuerdo con las recomendaciones oficiales. **Infanrix hexa™** puede

Acta No. 21 de 2014

Página 250 de 362

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

considerarse para el refuerzo si la composición del antígeno es congruente con las recomendaciones oficiales.

Vacunación primaria	Vacunación de refuerzo	Consideraciones generales
Lactantes nacidos a término		
3 dosis	Se debe dar una dosis de refuerzo.	- Debe haber un intervalo de al menos 1 mes entre las dosis primarias. - Cuando se administra una dosis de refuerzo, se debe La dosis de refuerzo debe ser administrarse al menos 6 meses después de la última dosis primaria, preferentemente, antes de los 18 meses de edad.
2 dosis	Se debe dar una dosis de refuerzo.	- Debe haber un intervalo de al menos 1 mes entre las dosis primarias. - Cuando se administra una dosis de refuerzo, se debe La dosis de refuerzo debe administrarse Cuando se administra una dosis de refuerzo entre los 11 y 13 meses de edad.
Lactantes prematuros nacidos después de las 24 semanas de gestación		
3 dosis	Se debe dar una dosis de refuerzo.	- Debe haber un intervalo de al menos 1 mes entre las dosis primarias. - Cuando se administra una dosis de refuerzo, La dosis de refuerzo debe administrarse al menos 6 meses después de la última dosis primaria, preferentemente, antes de los 18 meses de edad.

El esquema PAI (Programa Ampliado de Inmunización) (a las 6, 10, 14 semanas de edad) solo podrá usarse si se ha administrado una dosis de vacuna contra la hepatitis B al nacimiento.

Cuando se administre una dosis de vacuna antihepatitis B al nacimiento, podrá usarse Infanrix hexaTM como un reemplazo de las dosis suplementarias de la vacuna antihepatitis B a partir de las 6 semanas. Si se requiere una segunda dosis de vacuna antihepatitis B antes de esta edad, deberá usarse la vacuna antihepatitis B monovalente.

Deberán mantenerse medidas inmunoprolácticas establecidas localmente contra la hepatitis B.

En pruebas clínicas se han estudiado otras combinaciones de antígenos después de la vacunación primaria con Infanrix hexaTM, y podrá usarse como dosis de refuerzo en: difteria, tétanos, tosferina acelular (DTPa); difteria, tétanos, tosferina acelular, *Haemophilus influenzae* tipo b (DTPa+Hib); difteria, tétanos, tosferina acelular,

Acta No. 21 de 2014

Página 251 de 362

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

poliomielitis inactivada, *Haemophilus influenzae* tipo b (DTPa-VPI+Hib); y difteria, tétanos, tosferina acelular, hepatitis B, poliomielitis inactivada, *Haemophilus influenzae* tipo b (DTPa-VHB-VPI+Hib).

Nuevas Advertencias y Precauciones:

Como con otras vacunas, se debe posponer la administración de Infanrix hexa[™] en personas que padecen enfermedades febriles agudas graves. La presencia de una infección leve no es una contraindicación.

La vacunación debe ir precedida por una revisión de la anamnesis (en particular respecto de las vacunaciones anteriores y la posible aparición de eventos adversos), y por un examen clínico.

Podría no obtenerse una respuesta inmunoprotectora en todos los vacunados:

Infanrix hexa[™] no previene las infecciones causadas por otros microorganismos patógenos aparte de *Corynebacterium diphtheriae*, *Clostridium tetani*, *Bordetella pertussis*, el virus de la hepatitis B, virus de la polio o *Haemophilus influenzae* tipo b. Sin embargo, es de esperarse que la hepatitis D pueda prevenirse mediante la inmunización, ya que la hepatitis D (causada por el agente delta) no se produce en ausencia de la infección por hepatitis B.

Si se conoce de la ocurrencia de alguno de los siguientes eventos, en relación temporal con una vacuna con componente antitosferina, deberá considerarse cuidadosamente la decisión de administrar nuevas dosis de vacunas que contengan el componente antitosferina:

- Temperatura $\geq 40,0^{\circ}\text{C}$ en las primeras 48 horas, no debida a otra causa identificable;
- Colapso o estado similar al “shock” (episodio hipotónico hiporreactivo) en las 48 horas siguientes a la vacunación;
- Llanto inconsolable, persistente de ≥ 3 horas de duración, producido en las 48 horas siguientes a la vacunación;
- Convulsiones con o sin fiebre, producidas en los 3 días siguientes a la vacunación.

Pueden existir circunstancias, tales como una elevada incidencia de tosferina, en las que los beneficios potenciales superen los posibles riesgos.

En niños con problemas neurológicos progresivos, incluyendo espasmos infantiles, epilepsia no controlada o encefalopatía progresiva, es preferible retrasar la inmunización antitosferina (Pa, acelular o Pw, célula completa) hasta que se haya corregido o estabilizado la enfermedad. Sin embargo, la decisión de administrar la vacuna antitosferina deberá hacerse considerando el caso individual después de determinar cuidadosamente los riesgos y beneficios.

Como con todas las vacunas inyectables, se deberá disponer en todo momento del tratamiento y supervisión médica adecuados, para el caso poco común de presentarse una reacción anafiláctica después de la administración de la vacuna.

Infanrix hexaTM se debe administrar con precaución en personas con trombocitopenia o con trastornos hemorrágicos, ya que en estos pacientes se puede producir hemorragia posterior a la administración intramuscular.

La vacuna no debe administrarse por vía intravascular o intradérmica:

Los antecedentes de convulsiones febriles, los antecedentes familiares de convulsiones o el síndrome de muerte súbita del lactante (SMSL) no constituyen contraindicaciones para la vacunación con Infanrix hexaTM. Los vacunados con antecedentes de convulsiones febriles deberán ser vigilados estrechamente en caso de que se produzca un evento adverso de este tipo dentro de los 2 o 3 días posteriores a la vacunación.

Los datos de ensayos clínicos indican que, cuando Infanrix hexaTM es coadministrada con la vacuna antineumocócica conjugada, el índice de reacciones febriles es más alto en comparación con el que se presenta después de la administración de Infanrix hexaTM solo.

Se han observado mayores índices de convulsiones (con o sin fiebre) y episodio hipotónico hiporreactivo (hypotonic hyporesponsive episode, HHE) con la administración concomitante de Infanrix hexaTM y Prevenar 13.

Deberá iniciarse el tratamiento antipirético siguiendo las directrices locales de tratamiento.

Puede presentarse síncope (desmayos) después, o incluso antes, de cualquier vacunación como una respuesta psicogénica a la inyección con aguja. Es importante que se establezcan procedimientos para evitar las lesiones por desmayos.

Poblaciones especiales:

La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) no se considera una contraindicación. Tras la vacunación de pacientes inmunosuprimidos podría no obtenerse la respuesta inmunológica esperada.

Datos clínicos indican que *Infanrix hexa*TM puede administrarse a lactantes prematuros, sin embargo, según lo previsto en esta población, se ha observado una respuesta inmune para algunos antígenos.

Cuando se administre la serie de vacunación primaria a lactantes prematuros de ≤ 28 semanas de gestación y especialmente en aquellos con antecedentes previos de inmadurez respiratoria, se debe considerar tanto el riesgo potencial de apnea como la necesidad de monitorización respiratoria durante 48 a 72 horas. Como el beneficio de la vacunación es alto en estos lactantes, la vacunación no se debe impedir ni retrasar.

Interferencia con los análisis de laboratorio:

Puesto que el antígeno polisacárido capsular de Hib se excreta en la orina, puede obtenerse un resultado positivo en orina en el plazo de 1 o 2 semanas después de la vacunación. Se deben realizar otros análisis para confirmar la infección por Hib durante este período.

- Interacciones:

*Infanrix hexa*TM puede administrarse de forma concomitante con las vacunas antineumocócica conjugada, MenC conjugada, MenACWY conjugada, contra el rotavirus, el sarampión, la rubeola y la varicela. Los datos no han demostrado interferencia clínica relevante en la respuesta de los anticuerpos a cada uno de los antígenos individuales.

Los datos de ensayos clínicos indican que, cuando *Infanrix hexa*TM se coadministra con la vacuna antineumocócica conjugada, el índice de reacciones febriles es mayor en comparación con el que se presenta después de la administración de *Infanrix hexa*TM solo.

Como con otras vacunas, cabe esperar que en pacientes tratados con terapia inmunosupresora pueda no alcanzarse una respuesta adecuada.

- Reacciones adversas

- Datos de ensayos clínicos:

El perfil de seguridad dado a continuación se basa en los datos obtenidos con más de 16.000 pacientes.

Como se ha observado para las vacunas DTPa o las combinaciones que contienen DTPa, se ha comunicado un incremento en la reactogenicidad local y fiebre posterior a la vacunación de refuerzo con *Infanrix hexa*TM con respecto al ciclo primario.

Acta No. 21 de 2014

Página 254 de 362

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Las reacciones adversas notificadas se indican de acuerdo con la siguiente frecuencia:

Muy frecuentes:	$\geq 1/10$
Frecuentes:	$\geq 1/100$ y $<1/10$
Poco frecuentes:	$\geq 1/1000$ y $<1/100$
Raras:	$\geq 1/10.000$ y $<1/1000$
Muy raras:	$< 1/10.000$

Grupo sistémico	Frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Poco frecuentes	Infección de las vías respiratorias altas
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Muy frecuentes	pérdida del apetito
Trastornos psiquiátricos	Muy frecuentes	Irritabilidad, llanto anormal, inquietud
	Frecuentes	Nerviosismo
Trastornos del sistema nervioso	Poco frecuentes	Somnolencia
	Muy raras	Convulsiones (con o sin fiebre)***
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Poco frecuentes	Tos*
	Raras	Bronquitis
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Vómito, diarrea
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Prurito*
	Raras	Sarpullido
	Muy raras	Dermatitis, urticaria*
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración	Muy frecuentes	Dolor, enrojecimiento, inflamación local en el sitio de inyección (≤ 50 mm), fiebre ≥ 38 °C, fatiga
	Frecuentes	Inflamación local en el sitio de inyección (> 5 mm)**, fiebre $>39,5$ °C, reacciones en el sitio de inyección, incluida induración
	Poco frecuentes	Inflamación difusa de la extremidad inyectada, que algunas veces compromete la articulación adyacente**

* Observado solo con otras vacunas de GSK que contienen DTPa.

** Es más probable que los niños que recibieron vacunas contra la tosferina acelular presenten reacciones de inflamación después de la administración de la dosis de refuerzo, en comparación con los niños que recibieron vacunas de células enteras en la vacunación primaria. Estas reacciones se resuelven, en promedio, en un plazo de 4 días.

*** El análisis de las tasas de reportes poscomercialización sugiere un aumento potencial del riesgo de convulsiones (con o sin fiebre) y HHE cuando se comparan los grupos que han reportado el uso de Infanrix hexa™ y Prevnar 13™ /Prevenar 13™ con aquellos que han reportado el uso de Infanrix hexa™ solo.

- Datos de poscomercialización:

Las siguientes reacciones adversas relacionadas con la medicación se han reportado durante el período de farmacovigilancia.

Grupo sistémico	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático	Raras	Linfadenopatía, trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunitario	Raras	Reacciones alérgicas (incluidas reacciones anafilácticas y anafilactoideas)
Trastornos del sistema nervioso	Raras	Colapso o estado tipo shock (episodio hipotónico hiporreactivo)***
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Raras	Apnea*[véase Advertencias y precauciones para apnea en lactantes prematuros (≤ 28 semanas de gestación)]
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Raras	Edema angioneurótico*
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración	Raras	Reacciones de inflamación extensa, inflamación de toda la extremidad inyectada**, vesículas en el sitio de inyección

*Observado solo con otras vacunas de GSK que contienen DTPa.

** Es más probable que los niños que recibieron en la vacunación primaria vacunas contra la tosferina acelular presenten reacciones de inflamación después de la administración de la dosis de refuerzo, en comparación con los niños que recibieron en la vacunación primaria vacunas de células enteras. Estas reacciones se resuelven, en promedio, en un plazo de 4 días.

*** El análisis de los índices de post-comercialización sugiere un aumento potencial del riesgo de convulsiones (con o sin fiebre) y HHE cuando se comparan los grupos que han reportado el uso de Infanrix hexa™ y Prevnar 13™ /Prevenar 13™ con aquellos que han reportado el uso de Infanrix hexa™ solo.

- Seguridad en lactantes prematuros:

Infanrix hexa™ se ha administrado a más de 1000 lactantes prematuros (nacidos después de un período de gestación de 24 a 36 semanas) en estudios de vacunación primaria y a más de 200 lactantes prematuros como una dosis de refuerzo en el segundo año de vida. En estudios comparativos, se han observado índices similares de síntomas tanto en lactantes prematuros como nacidos a término.

- Experiencia con la vacuna contra la hepatitis B:

Se han observado parálisis, neuropatía, encefalopatía, encefalitis meningitis, reacción tipo enfermedad del suero, neuritis, hipotensión, vasculitis, liquen plano, eritema multiforme, artritis y debilidad muscular durante el período de vigilancia post-comercialización después de la administración de la vacuna contra la hepatitis B de

Acta No. 21 de 2014

Página 256 de 362

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

GlaxoSmithKline Biologicals en lactantes < 2 años. No se ha establecido la relación causal con la vacuna.

Farmacodinamia:

Inmunogenicidad

La inmunogenicidad de Infanrix hexa™ se ha evaluado en ensayos clínicos a partir de las 6 semanas de edad. La vacuna fue evaluada en esquemas primarios de 2 y 3 dosis, incluido el esquema para el Programa Extendido de Inmunización, y como una dosis de refuerzo. A continuación, se resumen los resultados de estos ensayos clínicos.

Después de un esquema de vacunación primaria de 3 dosis, al menos el 95,7 % de los lactantes había desarrollado niveles de anticuerpos seroprotectores o seropositivos contra cada uno de los antígenos de la vacuna. Después de la vacunación de refuerzo (después de la dosis 4), al menos el 98,4 % de los niños había desarrollado niveles de anticuerpos seroprotectores o seropositivos contra cada uno de los antígenos de la vacuna.

Porcentaje de pacientes con títulos de anticuerpos $\geq$ valor de corte del ensayo un mes después de la vacunación primaria de 3 dosis y de refuerzo con Infanrix hexa™

Anticuerpo (corte)	Después de 3 dosis				Después de 4 dosis (Vacunación de refuerzo durante el segundo año de vida después de la vacunación primaria de 3 dosis)
	2-3-4 meses N = 196 (2 estudios)	2-4-6 meses N = 1693 (6 estudios)	3-4-5 meses N = 1055 (6 estudios)	6-10-14 semanas N = 265 (1 estudio)	N = 2009 (12 estudios)
	%	%	%	%	%
Antidifteria (0,1 UI/ml) †	100,0	99,8	99,7	99,2	99,9
Antitétanos (0,1 UI/ml) †	100,0	100,0	100,0	99,6	99,9
Anti-PT (5 EL.U/ml)	100,0	100,0	99,8	99,6	99,9
Anti-FHA (5 EL.U/ml)	100,0	100,0	100,0	100,0	99,9

Acta No. 21 de 2014

Página 257 de 362

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Anti-PRN (5 EL.U/ml)	100,0	100,0	99,7	98,9	99,5
Anti-HB (10 mUI/ml) †	99,5	98,9	98,0	98,5*	98,4
Antipolio tipo 1 (1/8 dilución) †	100,0	99,9	99,7	99,6	99,9
Antipolio tipo 2 (1/8 dilución) †	97,8	99,3	98,9	95,7	99,9
Antipolio tipo 3 (1/8 dilución) †	100,0	99,7	99,7	99,6	99,9
Anti-PRP (0,15 µg/ml) †	96,4	96,6	96,8	97,4	99,7

N = número de sujetos

* En un subgrupo de lactantes que no habían recibido la vacuna contra la hepatitis B al nacimiento, el 77,7 % de los sujetos exhibió títulos de anti-HB $\geq$ 10 mUI/ml

† Corte aceptado como indicativo de protección

Después de una vacunación completa según un esquema primario de 2 dosis y refuerzo con Infanrix hexaTM, al menos el 97,9 % de los sujetos había desarrollado niveles de anticuerpos seroprotectores o seropositivos contra cada uno de los antígenos de la vacuna.

Porcentaje de pacientes con títulos de anticuerpos $\geq$ valor de corte del ensayo un mes después de la vacunación primaria de 2 dosis y refuerzo con Infanrix hexaTM

Anticuerpo (corte)	Después de 3 dosis (Vacunación a los 2-4- 12 meses de edad) N = 196 (1 estudio)	Después de 3 dosis (Vacunación a los 3-5-11 meses de edad) N = 532 (3 estudios)
	%	%
Antidifteria (0,1 UI/ml) †	100,0	100,0
Antitétanos (0,1 UI/ml) †	100,0	100,0
Anti-PT (5 EL.U/ml)	99,5	100,0
Anti-FHA (5 EL.U/ml)	100,0	100,0
Anti-PRN (5 EL.U/ml)	100,0	99,2
Anti-HB (10 mUI/ml) †	99,8	98,9
Antipolio tipo 1 (1/8 dilución) †	98,4	99,8
Antipolio tipo 2 (1/8 dilución) †	98,4	99,4
Antipolio tipo 3 (1/8 dilución) †	97,9	99,2
Anti-PRP (0,15 µg/ml) †	100,0	99,6

N = número de sujetos

† Corte aceptado como indicativo de protección

Los correlatos serológicos de protección se han establecido para difteria, tétanos, polio, hepatitis B e Hib. No hay correlato serológico de protección para tosferina. No obstante, la respuesta inmune a los antígenos de la tosferina después de la administración de Infanrix hexaTM es equivalente a la de InfanrixTM, se espera que la eficacia protectora de las dos vacunas sea equivalente.

Eficacia protectora contra la tosferina:

Acta No. 21 de 2014

Página 259 de 362

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Se demostró la eficacia protectora del componente antitosferina de Infanrix™ bajo la definición de la tosferina típica dada por la OMS (≥ 21 días de tos paroxística) luego de la vacunación primaria con 3 dosis en los estudios tabulados a continuación:

Estudio	País	Esquema	Eficacia de la vacuna	Consideraciones
Estudio de exposición en el ámbito familiar (ciego prospectivo)	Alemania	3, 4, 5 meses	88,7 %	Según los datos obtenidos para los contactos secundarios en hogares con un caso índice con tosferina típica
Estudio de eficacia (patrocinado por el NIH)	Italia	2, 4, 6 meses	84 %	En un estudio de seguimiento de la misma cohorte, se confirmó la eficacia hasta 60 meses después de completar la vacunación primaria sin administración de una dosis de refuerzo de vacuna antitosferina.

Inmunogenicidad en lactantes prematuros:

La inmunogenicidad de Infanrix hexa™ se evaluó en tres estudios en los que participaron, aproximadamente, 300 lactantes prematuros (nacidos después de un período de gestación de 24 a 36 semanas) después de vacunación primaria de 3 dosis a los 2, 4 y 6 meses de edad. La inmunogenicidad de una dosis de refuerzo a los 18 a 24 meses de edad se evaluó en aproximadamente 200 lactantes prematuros.

Un mes después de la vacunación primaria, al menos el 98,7 % de los sujetos estaban seroprotegidos contra la difteria, el tétanos y la polio tipos 1 y 2; al menos el 90,9 % tenía niveles de anticuerpos seroprotectores contra los antígenos de la hepatitis B, PRP y polio tipo 3; y todos los sujetos estaban seroprotegidos para anticuerpos contra FHA y PRN, mientras que el 94,9 % eran seropositivos para anticuerpos anti-PT.

Un mes después de la dosis de refuerzo, al menos el 98,4 % de los sujetos tenían niveles de anticuerpos seroprotectores o seropositivos contra cada uno de los antígenos, excepto contra PT (al menos el 96,8 %) y la hepatitis B (al menos el 88,7 %). La respuesta a la dosis de refuerzo en términos de aumento del coeficiente de las concentraciones de anticuerpos (15 a 235 veces) indica que los lactantes prematuros recibieron la vacunación primaria adecuada contra todos los antígenos de Infanrix hexa™.

En un estudio de seguimiento, aproximadamente 2, 5 a 3 años después de la dosis de refuerzo, el 85,3 % de los niños aún estaban seroprotegidos contra la hepatitis B y al menos el 95,7 % estaban seroprotegidos contra los tres tipos de polio y PRP.

Persistencia de la respuesta inmune:

Se evaluó la persistencia de la respuesta inmune a un esquema primario de 3 dosis y de refuerzo con Infanrix hexaTM en niños de 4 a 8 años de edad. La inmunidad protectora contra los tres tipos de polio y PRP se observó en al menos el 91,0 % de los niños y contra la difteria y el tétanos en al menos el 64,7 % de los niños. Al menos el 25,4 % (anti-PT), 97,5 % (anti-FHA) y 87,0 % (anti-PRN) de los niños eran seropositivos contra los componentes de tosferina.

Con respecto a la hepatitis B, se ha demostrado que la inmunidad protectora después de un esquema primario de 3 dosis y de refuerzo con Infanrix hexaTM persiste en el ≥ 86 % de los sujetos entre 4 y 5 años de edad y en el ≥ 77 % de los sujetos entre 7 y 8 años de edad. Además, después de un esquema primario de 2 dosis y de refuerzo, la inmunidad protectora contra la hepatitis B persistió en el ≥ 53 % de los sujetos entre 11 y 12 años de edad.

Se confirmó la memoria inmunológica de la hepatitis B en niños de 4 a 12 años de edad. Estos niños habían recibido Infanrix hexaTM como vacunación primaria y de refuerzo en la infancia, y cuando se administró una dosis adicional de vacuna contra HBV monovalente, se indujo la inmunidad protectora en al menos el 95,8 % de los sujetos.

Experiencia posterior a la comercialización:

En Suecia, los resultados de un estudio de seguimiento a largo plazo demostraron que las vacunas antitosferina acelular son eficaces en lactantes cuando se administran según el esquema de vacunación primaria a los 3 y 5 meses, con una dosis de refuerzo administrada aproximadamente a los 12 meses. Sin embargo, los datos indican que la protección contra la tosferina podría disminuir a los 7 a 8 años de edad. Esto sugiere que se requiere una segunda dosis de refuerzo de la vacuna antitosferina en niños de 5 a 7 años de edad vacunados previamente de acuerdo con este esquema.

Se ha investigado la efectividad del componente Hib de Infanrix hexaTM mediante un estudio extenso de vigilancia post-comercialización realizado en Alemania. Durante un período de seguimiento de siete años, la efectividad de los componentes Hib de dos vacunas hexavalentes, siendo una de ellas Infanrix hexaTM, fue del 89,6 % para una serie primaria completa y del 100 % para una serie primaria completa más una dosis de refuerzo (independientemente de la vacuna Hib usada para la primovacunación).

Infanrix hexaTM ha sido la principal vacuna con Hib disponible en Italia desde 2006. La vacuna se administra a los 3, 5 y 11 meses de edad, y la cobertura ha superado el

95 %. Se ha seguido teniendo un buen control de la enfermedad por Hib: no se produjeron más de tres casos confirmados de Hib notificados anualmente entre 2006 y 2011 en niños italianos menores de 5 años.

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 Dosificación
- Modificación de Precauciones o advertencias.
- Interacciones
- Reacciones adversas

Nueva Dosificación:

El esquema de vacunación primaria consiste en dos o tres dosis (de 0,5 ml) que se deben administrar de acuerdo con las recomendaciones oficiales. Infanrix hexaTM puede considerarse para el refuerzo si la composición del antígeno es congruente con las recomendaciones oficiales.

Vacunación primaria	Vacunación de refuerzo	Consideraciones generales
Lactantes nacidos a término		
3 dosis	Se debe dar una dosis de refuerzo.	• Debe haber un intervalo de al menos 1 mes entre las dosis primarias. • Cuando se administra una dosis de refuerzo, se debe La dosis de refuerzo debe ser administrarse al menos 6 meses después de la última dosis primaria, preferentemente, antes de los 18 meses de edad.
2 dosis	Se debe dar una dosis de refuerzo.	• Debe haber un intervalo de al menos 1 mes entre las dosis primarias. • Cuando se administra una dosis de refuerzo, se debe La dosis de refuerzo debe administrarse Cuando se administra una dosis de refuerzo entre los 11 y 13 meses de edad.
Lactantes prematuros nacidos después de las 24 semanas de gestación		
3 dosis	Se debe dar una dosis de refuerzo.	• Debe haber un intervalo de al menos 1 mes entre las dosis primarias. • Cuando se administra una dosis de refuerzo, La dosis de refuerzo debe administrarse al menos 6 meses después de la última dosis primaria,

Acta No. 21 de 2014

Página 262 de 362

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

		preferentemente, antes de los 18 meses de edad.
--	--	---

El esquema PAI (Programa Ampliado de Inmunización) (a las 6, 10, 14 semanas de edad) solo podrá usarse si se ha administrado una dosis de vacuna contra la hepatitis B al nacimiento.

Cuando se administre una dosis de vacuna antihepatitis B al nacimiento, podrá usarse Infanrix hexaTM como un reemplazo de las dosis suplementarias de la vacuna antihepatitis B a partir de las 6 semanas. Si se requiere una segunda dosis de vacuna antihepatitis B antes de esta edad, deberá usarse la vacuna antihepatitis B monovalente.

Deberán mantenerse medidas inmunoprolácticas establecidas localmente contra la hepatitis B.

En pruebas clínicas se han estudiado otras combinaciones de antígenos después de la vacunación primaria con Infanrix hexaTM, y podrá usarse como dosis de refuerzo en: difteria, tétanos, tosferina acelular (DTPa); difteria, tétanos, tosferina acelular, *Haemophilus influenzae* tipo b (DTPa+Hib); difteria, tétanos, tosferina acelular, poliomielitis inactivada, *Haemophilus influenzae* tipo b (DTPa-VPI+Hib); y difteria, tétanos, tosferina acelular, hepatitis B, poliomielitis inactivada, *Haemophilus influenzae* tipo b (DTPa-VHB-VPI+Hib).

Nuevas Advertencias y Precauciones:

Como con otras vacunas, se debe posponer la administración de Infanrix hexaTM en personas que padecen enfermedades febriles agudas graves. La presencia de una infección leve no es una contraindicación.

La vacunación debe ir precedida por una revisión de la anamnesis (en particular respecto de las vacunaciones anteriores y la posible aparición de eventos adversos), y por un examen clínico.

Podría no obtenerse una respuesta inmunoprotectora en todos los vacunados:

Infanrix hexaTM no previene las infecciones causadas por otros microorganismos patógenos aparte de *Corynebacterium diphtheriae*, *Clostridium tetani*, *Bordetella pertussis*, el virus de la hepatitis B, virus de la polio o *Haemophilus influenzae* tipo b. Sin embargo, es de esperarse que la hepatitis D pueda prevenirse mediante la inmunización, ya que la hepatitis D (causada por el agente delta) no se produce en ausencia de la infección por hepatitis B.

Si se conoce de la ocurrencia de alguno de los siguientes eventos, en relación temporal con una vacuna con componente antitosferina, deberá considerarse cuidadosamente la decisión de administrar nuevas dosis de vacunas que contengan el componente antitosferina:

- Temperatura $\geq 40,0$ °C en las primeras 48 horas, no debida a otra causa identificable;
- Colapso o estado similar al “shock” (episodio hipotónico hiporreactivo) en las 48 horas siguientes a la vacunación;
- Llanto inconsolable, persistente de ≥ 3 horas de duración, producido en las 48 horas siguientes a la vacunación;
- Convulsiones con o sin fiebre, producidas en los 3 días siguientes a la vacunación.

Pueden existir circunstancias, tales como una elevada incidencia de tosferina, en las que los beneficios potenciales superen los posibles riesgos.

En niños con problemas neurológicos progresivos, incluyendo espasmos infantiles, epilepsia no controlada o encefalopatía progresiva, es preferible retrasar la inmunización antitosferina (Pa, acelular o Pw, célula completa) hasta que se haya corregido o estabilizado la enfermedad. Sin embargo, la decisión de administrar la vacuna antitosferina deberá hacerse considerando el caso individual después de determinar cuidadosamente los riesgos y beneficios.

Como con todas las vacunas inyectables, se deberá disponer en todo momento del tratamiento y supervisión médica adecuados, para el caso poco común de presentarse una reacción anafiláctica después de la administración de la vacuna.

Infanrix hexaTM se debe administrar con precaución en personas con trombocitopenia o con trastornos hemorrágicos, ya que en estos pacientes se puede producir hemorragia posterior a la administración intramuscular.

La vacuna no debe administrarse por vía intravascular o intradérmica:

Los antecedentes de convulsiones febriles, los antecedentes familiares de convulsiones o el síndrome de muerte súbita del lactante (SMSL) no constituyen contraindicaciones para la vacunación con Infanrix hexaTM. Los vacunados con antecedentes de convulsiones febriles deberán ser vigilados estrechamente en caso de que se produzca un evento adverso de este tipo dentro de los 2 o 3 días posteriores a la vacunación.

Los datos de ensayos clínicos indican que, cuando Infanrix hexaTM es coadministrada con la vacuna antineumocócica conjugada, el índice de reacciones febriles es más alto en comparación con el que se presenta después de la administración de Infanrix hexaTM solo.

Se han observado mayores índices de convulsiones (con o sin fiebre) y episodio hipotónico hiporreactivo (hypotonic hyporesponsive episode, HHE) con la administración concomitante de Infanrix hexaTM y Prevenar 13.

Deberá iniciarse el tratamiento antipirético siguiendo las directrices locales de tratamiento.

Puede presentarse síncope (desmayos) después, o incluso antes, de cualquier vacunación como una respuesta sicogénica a la inyección con aguja. Es importante que se establezcan procedimientos para evitar las lesiones por desmayos.

Poblaciones especiales:

La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) no se considera una contraindicación. Tras la vacunación de pacientes inmunosuprimidos podría no obtenerse la respuesta inmunológica esperada.

Datos clínicos indican que Infanrix hexaTM puede administrarse a lactantes prematuros, sin embargo, según lo previsto en esta población, se ha observado una respuesta inmune para algunos antígenos.

Cuando se administre la serie de vacunación primaria a lactantes prematuros de ≤ 28 semanas de gestación y especialmente en aquellos con antecedentes previos de inmadurez respiratoria, se debe considerar tanto el riesgo potencial de apnea como la necesidad de monitorización respiratoria durante 48 a 72 horas. Como el beneficio de la vacunación es alto en estos lactantes, la vacunación no se debe impedir ni retrasar.

Interferencia con los análisis de laboratorio:

Puesto que el antígeno polisacárido capsular de Hib se excreta en la orina, puede obtenerse un resultado positivo en orina en el plazo de 1 o 2 semanas después de la vacunación. Se deben realizar otros análisis para confirmar la infección por Hib durante este período.

- Interacciones:

Infanrix hexaTM puede administrarse de forma concomitante con las vacunas antineumocócica conjugada, MenC conjugada, MenACWY conjugada, contra el

rotavirus, el sarampión, la rubeola y la varicela. Los datos no han demostrado interferencia clínica relevante en la respuesta de los anticuerpos a cada uno de los antígenos individuales.

Los datos de ensayos clínicos indican que, cuando *Infanrix hexa™* se coadministra con la vacuna antineumocócica conjugada, el índice de reacciones febriles es mayor en comparación con el que se presenta después de la administración de *Infanrix hexa™* solo.

Como con otras vacunas, cabe esperar que en pacientes tratados con terapia inmunosupresora pueda no alcanzarse una respuesta adecuada.

- Reacciones adversas

- Datos de ensayos clínicos:

El perfil de seguridad dado a continuación se basa en los datos obtenidos con más de 16.000 pacientes.

Como se ha observado para las vacunas DTPa o las combinaciones que contienen DTPa, se ha comunicado un incremento en la reactogenicidad local y fiebre posterior a la vacunación de refuerzo con *Infanrix hexa™* con respecto al ciclo primario.

Las reacciones adversas notificadas se indican de acuerdo con la siguiente frecuencia:

Muy frecuentes: $\geq 1/10$
 Frecuentes: $\geq 1/100$ y $<1/10$
 Poco frecuentes: $\geq 1/1000$ y $<1/100$
 Raras: $\geq 1/10.000$ y $<1/1000$
 Muy raras: $< 1/10.000$

Grupo sistémico	Frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Poco frecuentes	Infección de las vías respiratorias altas
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Muy frecuentes	pérdida del apetito
Trastornos siquiátricos	Muy frecuentes	Irritabilidad, llanto anormal, inquietud
	Frecuentes	Nerviosismo
Trastornos del sistema nervioso	Poco frecuentes	Somnolencia
	Muy raras	Convulsiones (con o sin fiebre)***

Acta No. 21 de 2014

Página 266 de 362

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Poco frecuentes	Tos*
	Raras	Bronquitis
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Vómito, diarrea
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Prurito*
	Raras	Sarpullido
	Muy raras	Dermatitis, urticaria*
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración	Muy frecuentes	Dolor, enrojecimiento, inflamación local en el sitio de inyección (≤ 50 mm), fiebre ≥ 38 °C, fatiga
	Frecuentes	Inflamación local en el sitio de inyección (> 5 mm)**, fiebre $>39,5$ °C, reacciones en el sitio de inyección, incluida induración
	Poco frecuentes	Inflamación difusa de la extremidad inyectada, que algunas veces compromete la articulación adyacente**

* Observado solo con otras vacunas de GSK que contienen DTPa.

** Es más probable que los niños que recibieron vacunas contra la tosferina acelular presenten reacciones de inflamación después de la administración de la dosis de refuerzo, en comparación con los niños que recibieron vacunas de células enteras en la vacunación primaria. Estas reacciones se resuelven, en promedio, en un plazo de 4 días.

*** El análisis de las tasas de reportes poscomercialización sugiere un aumento potencial del riesgo de convulsiones (con o sin fiebre) y HHE cuando se comparan los grupos que han reportado el uso de Infanrix hexaTM y Prevnar 13TM /Prevenar 13TM con aquellos que han reportado el uso de Infanrix hexaTM solo.

- **Datos de poscomercialización:**

Las siguientes reacciones adversas relacionadas con la medicación se han reportado durante el período de farmacovigilancia.

Grupo sistémico	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático	Raras	Linfadenopatía, trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunitario	Raras	Reacciones alérgicas (incluidas reacciones anafilácticas y anafilactoideas)
Trastornos del sistema nervioso	Raras	Colapso o estado tipo shock (episodio hipotónico hiporreactivo)***
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Raras	Apnea*[véase Advertencias y precauciones para apnea en lactantes prematuros (≤ 28 semanas de gestación)]
Trastornos de la piel y del tejido	Raras	Edema angioneurótico*

Acta No. 21 de 2014

Página 267 de 362

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

subcutáneo		
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración	Raras	Reacciones de inflamación extensa, inflamación de toda la extremidad inyectada**, vesículas en el sitio de inyección

*Observado solo con otras vacunas de GSK que contienen DTPa.

** Es más probable que los niños que recibieron en la vacunación primaria vacunas contra la tosferina acelular presenten reacciones de inflamación después de la administración de la dosis de refuerzo, en comparación con los niños que recibieron en la vacunación primaria vacunas de células enteras. Estas reacciones se resuelven, en promedio, en un plazo de 4 días.

*** El análisis de los índices de post-comercialización sugiere un aumento potencial del riesgo de convulsiones (con o sin fiebre) y HHE cuando se comparan los grupos que han reportado el uso de Infanrix hexa™ y Prevnar 13™/Prevenar 13™ con aquellos que han reportado el uso de Infanrix hexa™ solo.

- **Seguridad en lactantes prematuros:**

Infanrix hexa™ se ha administrado a más de 1000 lactantes prematuros (nacidos después de un período de gestación de 24 a 36 semanas) en estudios de vacunación primaria y a más de 200 lactantes prematuros como una dosis de refuerzo en el segundo año de vida. En estudios comparativos, se han observado índices similares de síntomas tanto en lactantes prematuros como nacidos a término.

- **Experiencia con la vacuna contra la hepatitis B:**

Se han observado parálisis, neuropatía, encefalopatía, encefalitis meningitis, reacción tipo enfermedad del suero, neuritis, hipotensión, vasculitis, liquen plano, eritema multiforme, artritis y debilidad muscular durante el período de vigilancia post-comercialización después de la administración de la vacuna contra la hepatitis B de GlaxoSmithKline Biologicals en lactantes < 2 años. No se ha establecido la relación causal con la vacuna.

Farmacodinamia:

Inmunogenicidad

La inmunogenicidad de Infanrix hexa™ se ha evaluado en ensayos clínicos a partir de las 6 semanas de edad. La vacuna fue evaluada en esquemas primarios de 2 y 3 dosis, incluido el esquema para el Programa Extendido de Inmunización,

y como una dosis de refuerzo. A continuación, se resumen los resultados de estos ensayos clínicos.

Después de un esquema de vacunación primaria de 3 dosis, al menos el 95,7 % de los lactantes había desarrollado niveles de anticuerpos seroprotectores o seropositivos contra cada uno de los antígenos de la vacuna. Después de la vacunación de refuerzo (después de la dosis 4), al menos el 98,4 % de los niños había desarrollado niveles de anticuerpos seroprotectores o seropositivos contra cada uno de los antígenos de la vacuna.

Porcentaje de pacientes con títulos de anticuerpos $\geq$ valor de corte del ensayo un mes después de la vacunación primaria de 3 dosis y de refuerzo con Infanrix hexaTM

Anticuerpo (corte)	Después de 3 dosis				Después de 4 dosis (Vacunación de refuerzo durante el segundo año de vida después de la vacunación primaria de 3 dosis)
	2-3-4 meses N = 196 (2 estudios)	2-4-6 meses N = 1693 (6 estudios)	3-4-5 meses N = 1055 (6 estudios)	6-10-14 semanas N = 265 (1 estudio)	N = 2009 (12 estudios)
	%	%	%	%	%
Antidifteria (0,1 UI/ml) †	100,0	99,8	99,7	99,2	99,9
Antitétanos (0,1 UI/ml) †	100,0	100,0	100,0	99,6	99,9
Anti-PT (5 EL.U/ml)	100,0	100,0	99,8	99,6	99,9
Anti-FHA (5 EL.U/ml)	100,0	100,0	100,0	100,0	99,9
Anti-PRN (5 EL.U/ml)	100,0	100,0	99,7	98,9	99,5
Anti-HB (10 mUI/ml) †	99,5	98,9	98,0	98,5*	98,4
Antipolio tipo 1 (1/8 dilución) †	100,0	99,9	99,7	99,6	99,9
Antipolio tipo 2 (1/8 dilución) †	97,8	99,3	98,9	95,7	99,9

Antipolio tipo 3 (1/8 dilución) †	100,0	99,7	99,7	99,6	99,9
Anti-PRP (0,15 µg/ml) †	96,4	96,6	96,8	97,4	99,7

N = número de sujetos

* En un subgrupo de lactantes que no habían recibido la vacuna contra la hepatitis B al nacimiento, el 77,7 % de los sujetos exhibió títulos de anti-HB $\geq$ 10 mUI/ml

† Corte aceptado como indicativo de protección

Después de una vacunación completa según un esquema primario de 2 dosis y refuerzo con Infanrix hexa™, al menos el 97,9 % de los sujetos había desarrollado niveles de anticuerpos seroprotectores o seropositivos contra cada uno de los antígenos de la vacuna.

Porcentaje de pacientes con títulos de anticuerpos $\geq$ valor de corte del ensayo un mes después de la vacunación primaria de 2 dosis y refuerzo con Infanrix hexa™

Anticuerpo (corte)	Después de 3 dosis (Vacunación a los 2- 4-12 meses de edad) N = 196 (1 estudio)	Después de 3 dosis (Vacunación a los 3-5-11 meses de edad) N = 532 (3 estudios)
	%	%
Antidifteria (0,1 UI/ml) †	100,0	100,0
Antitétanos (0,1 UI/ml) †	100,0	100,0
Anti-PT (5 EL.U/ml)	99,5	100,0
Anti-FHA (5 EL.U/ml)	100,0	100,0
Anti-PRN (5 EL.U/ml)	100,0	99,2
Anti-HB (10 mUI/ml) †	99,8	98,9
Antipolio tipo 1 (1/8 dilución) †	98,4	99,8
Antipolio tipo 2 (1/8 dilución) †	98,4	99,4
Antipolio tipo 3 (1/8 dilución) †	97,9	99,2

Acta No. 21 de 2014

Página 270 de 362

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Anti-PRP (0,15 µg/ml) †	100,0	99,6
----------------------------	-------	------

N = número de sujetos

† Corte aceptado como indicativo de protección

Los correlatos serológicos de protección se han establecido para difteria, tétanos, polio, hepatitis B e Hib. No hay correlato serológico de protección para tosferina. No obstante, la respuesta inmune a los antígenos de la tosferina después de la administración de **Infanrix hexa™** es equivalente a la de **Infanrix™**, se espera que la eficacia protectora de las dos vacunas sea equivalente.

Eficacia protectora contra la tosferina:

Se demostró la eficacia protectora del componente antitosferina de **Infanrix™** bajo la definición de la tosferina típica dada por la OMS (≥ 21 días de tos paroxística) luego de la vacunación primaria con 3 dosis en los estudios tabulados a continuación:

Estudio	País	Esquema	Eficacia de la vacuna	Consideraciones
Estudio de exposición en el ámbito familiar (ciego prospectivo)	Alemania	3, 4, 5 meses	88,7 %	Según los datos obtenidos para los contactos secundarios en hogares con un caso índice con tosferina típica
Estudio de eficacia (patrocinado por el NIH)	Italia	2, 4, 6 meses	84 %	En un estudio de seguimiento de la misma cohorte, se confirmó la eficacia hasta 60 meses después de completar la vacunación primaria sin administración de una dosis de refuerzo de vacuna antitosferina.

Inmunogenicidad en lactantes prematuros:

La inmunogenicidad de **Infanrix hexa™** se evaluó en tres estudios en los que participaron, aproximadamente, 300 lactantes prematuros (nacidos después de un período de gestación de 24 a 36 semanas) después de vacunación primaria de 3 dosis a los 2, 4 y 6 meses de edad. La inmunogenicidad de una dosis de refuerzo a los 18 a 24 meses de edad se evaluó en aproximadamente 200 lactantes prematuros.

Acta No. 21 de 2014

Página 271 de 362

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Un mes después de la vacunación primaria, al menos el 98,7 % de los sujetos estaban seroprotectidos contra la difteria, el tétanos y la polio tipos 1 y 2; al menos el 90,9 % tenía niveles de anticuerpos seroprotectores contra los antígenos de la hepatitis B, PRP y polio tipo 3; y todos los sujetos estaban seroprotectidos para anticuerpos contra FHA y PRN, mientras que el 94,9 % eran seropositivos para anticuerpos anti-PT.

Un mes después de la dosis de refuerzo, al menos el 98,4 % de los sujetos tenían niveles de anticuerpos seroprotectores o seropositivos contra cada uno de los antígenos, excepto contra PT (al menos el 96,8 %) y la hepatitis B (al menos el 88,7 %). La respuesta a la dosis de refuerzo en términos de aumento del coeficiente de las concentraciones de anticuerpos (15 a 235 veces) indica que los lactantes prematuros recibieron la vacunación primaria adecuada contra todos los antígenos de Infanrix hexa™.

En un estudio de seguimiento, aproximadamente 2, 5 a 3 años después de la dosis de refuerzo, el 85,3 % de los niños aún estaban seroprotectidos contra la hepatitis B y al menos el 95,7 % estaban seroprotectidos contra los tres tipos de polio y PRP.

Persistencia de la respuesta inmune:

Se evaluó la persistencia de la respuesta inmune a un esquema primario de 3 dosis y de refuerzo con Infanrix hexa™ en niños de 4 a 8 años de edad. La inmunidad protectora contra los tres tipos de polio y PRP se observó en al menos el 91,0 % de los niños y contra la difteria y el tétanos en al menos el 64,7 % de los niños. Al menos el 25,4 % (anti-PT), 97,5 % (anti-FHA) y 87,0 % (anti-PRN) de los niños eran seropositivos contra los componentes de tosferina.

Con respecto a la hepatitis B, se ha demostrado que la inmunidad protectora después de un esquema primario de 3 dosis y de refuerzo con Infanrix hexa™ persiste en el ≥ 86 % de los sujetos entre 4 y 5 años de edad y en el ≥ 77 % de los sujetos entre 7 y 8 años de edad. Además, después de un esquema primario de 2 dosis y de refuerzo, la inmunidad protectora contra la hepatitis B persistió en el ≥ 53 % de los sujetos entre 11 y 12 años de edad.

Se confirmó la memoria inmunológica de la hepatitis B en niños de 4 a 12 años de edad. Estos niños habían recibido Infanrix hexa™ como vacunación primaria y de refuerzo en la infancia, y cuando se administró una dosis adicional de vacuna contra HBV monovalente, se indujo la inmunidad protectora en al menos el 95,8 % de los sujetos.

Experiencia posterior a la comercialización:

En Suecia, los resultados de un estudio de seguimiento a largo plazo demostraron que las vacunas antitosferina acelular son eficaces en lactantes cuando se administran según el esquema de vacunación primaria a los 3 y 5 meses, con una dosis de refuerzo administrada aproximadamente a los 12 meses. Sin embargo, los datos indican que la protección contra la tosferina podría disminuir a los 7 a 8 años de edad. Esto sugiere que se requiere una segunda dosis de refuerzo de la vacuna antitosferina en niños de 5 a 7 años de edad vacunados previamente de acuerdo con este esquema.

Se ha investigado la efectividad del componente Hib de Infanrix hexaTM mediante un estudio extenso de vigilancia post-comercialización realizado en Alemania. Durante un período de seguimiento de siete años, la efectividad de los componentes Hib de dos vacunas hexavalentes, siendo una de ellas Infanrix hexaTM, fue del 89,6 % para una serie primaria completa y del 100 % para una serie primaria completa más una dosis de refuerzo (independientemente de la vacuna Hib usada para la primovacunación).

Infanrix hexaTM ha sido la principal vacuna con Hib disponible en Italia desde 2006. La vacuna se administra a los 3, 5 y 11 meses de edad, y la cobertura ha superado el 95 %. Se ha seguido teniendo un buen control de la enfermedad por Hib: no se produjeron más de tres casos confirmados de Hib notificados anualmente entre 2006 y 2011 en niños italianos menores de 5 años.

En cuanto al inserto y la información para prescribir, la Sala considera que se debe corregir el error de digitación del cuadro del ítem de Posología y Administración por cuanto dice: “Cuando se administra una dosis de refuerzo, se debela dosis de refuerzo debe suministrarse al menos 6 meses después de la última dosis primaria, preferentemente, antes de los 18 meses de edad.” Y debe aparecer: “Cuando se administra una dosis de refuerzo, se debe administrar al menos 6 meses después de la última dosis primaria, preferentemente, antes de los 18 meses de edad.”

3.1.9.9. MAREOL TABLETAS

Expediente : 19908368
Radicado : 2014102623
Fecha : 2014/08/15
Interesado : Pfizer S.A.S.

Acta No. 21 de 2014

Página 273 de 362

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Composición: Cada tableta contiene 50 mg de dimenhidrinato.

Forma farmacéutica: Tableta.

Indicaciones: Antiemético, anticinetosico.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al dimenhidrinato o a cualquiera de los componentes de la fórmula. No usar en niños menores de 2 años de edad.

Advertencias y precauciones: Consultar al médico antes de usar si se presenta algunas de éstas patologías: Asma, bronquitis crónica, enfisema, hipertrofia prostática, glaucoma. Puede causar somnolencia, por tanto se requiere precaución al conducir, operar maquinaria y ejecutar actividades que requieran ánimo vigilante. Evitar el consumo de bebidas alcohólicas.

Embarazo y lactancia: se debe consultar al médico antes de ingerir este producto.

Sobredosis: en caso de sobredosis accidental, discontinuar la administración y consultar para asistencia médica inmediata.

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

- Modificación de la dosificación:

Adultos y niños mayores de 12 años: 1 a 2 tabletas cada 4-6 horas sin exceder de 8 tabletas en 24 horas.

Niños de 6 a 12 años: 1 tableta cada 6-8 horas sin exceder de 3 tabletas en 24 horas.

Niños de 2 a 6 años: Consulte a su medico

No usar en niños menores de 2 años, no exceder la dosis recomendada.

No fraccionar con fines de dosificación

- Resumen de las características del producto (SPC), Mareol ® Tablet, Versión: 2.0, Julio 22 de 2014

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

Acta No. 21 de 2014

Página 274 de 362

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

- **Modificación de la dosificación:**
- **Resumen de las características del producto (SPC), Mareol[®] Tabletts, Versión: 2.0, Julio 22 de 2014**

Nueva Dosificación:

Adultos y niños mayores de 12 años: 1 a 2 tabletts cada 4-6 horas sin exceder de 8 tabletts en 24 horas.

Niños de 6 a 12 años: 1 tableta cada 6-8 horas sin exceder de 3 tabletts en 24 horas.

Niños de 2 a 6 años: Consulte a su médico

No usar en niños menores de 2 años, no exceder la dosis recomendada.

No fraccionar con fines de dosificación

3.2. ESTUDIOS FARMACOCINÉTICOS

3.2.1. TACROLIMUS 0.5 mg SANDOZ

Expediente : 20080704
Radicado : 2014097212
Fecha : 2014/08/05
Interesado : Novartis de Colombia S.A.
Fabricante : Sandoz Private Limited

Composición: Cada cápsula contiene 0.5 mg de tacrolimus

Forma farmacéutica: Cápsula

Indicaciones: Tacrolimus se usa para controlar la respuesta inmunológica de su cuerpo, permitiendo que su cuerpo acepte el órgano trasplantado.

Tacrolimus frecuentemente es usado en combinación con otros medicamentos que también son inmunosupresores.

Asimismo, es posible que le manden tomar Tacrolimus para un rechazo permanente de su trasplante de hígado, riñón, corazón u otro órgano, o si algún otro tratamiento anterior que usted haya recibido no logró controlar esta respuesta inmune tras el trasplante.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a tacrolimus o a otros macrólidos.
Hipersensibilidad a cualquiera de los excipientes.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aprobación de los estudios farmacocinéticos para continuar con la aprobación del producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe aclarar si se han producido cambios en cuanto a la composición cuali-cuantitativa o en las condiciones de manufactura del producto test, dado que el estudio presentado se realizó en el 2007 y allegar información respecto al tamaño del lote del producto test.

Adicionalmente, la Sala informa al interesado que el producto de la referencia corresponde a una nueva forma farmacéutica (tabletas de liberación convencional a la concentración de 0.5 mg) y debe ser incluida en la Normas Farmacológicas Colombianas, por lo tanto se solicita se allegue la información farmacológica correspondiente (indicaciones, contraindicaciones, precauciones y advertencias, interacciones, dosificación, reacciones adversas, condición de venta, etc.).

3.2.2. DESVENLAFAXINA 50 mg COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA

Expediente : 20073636
Radicado : 2014022759/2014092680
Fecha : 2014/07/28
Interesado : Winthrop Pharmaceuticals de Colombia S.A.
Fabricante : Sanofi-Aventis de Colombia S.A.

Composición: Cada comprimido de liberación prolongada contiene desvenlafaxina 50 mg

Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada

Indicaciones: Tratamiento agudo y de mantenimiento contra el trastorno depresivo mayor (TDM).

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al succinato de desvenlafaxina, el clorhidrato de venlafaxina o a cualquiera de los excipientes de la formulación del producto. El succinato de desvenlafaxina no se debe utilizar en combinación con un inhibidor de la monoaminoxidasa (IMAO), o dentro de los 14 días luego de la suspensión del tratamiento con IMAO. Antes de comenzar con un IMAO se debe esperar al menos 7 días después de la suspensión del succinato de desvenlafaxina. Embarazo, lactancia, niños menores de 18 años. Hipertensión resistente o no controlada, debe administrarse con precaución en ancianos, en pacientes con insuficiencia hepática y/o renal.

También está contraindicado administrar succinato de desvenlafaxina a pacientes bajo tratamiento con un IMAO reversible como linezolid o a aquellos en los que se haya administrado azul de metileno por vía intravenosa, ya que esto aumentaría el riesgo de que ocurra el síndrome de serotonina.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2014006670 generado por concepto emitido mediante Acta No. 09 de 2014, numeral 3.2.2., para continuar con la aprobación del producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los estudios farmacocinéticos comparativos para el producto de la referencia, con el producto Pristiq® de Pfizer

La Sala recuerda al interesado que debe presentar la información de forma racional en cuanto a la extensión evitando el exceso innecesario de la misma lo cual dificulta el trabajo de la Sala.

3.2.3. DESVENLAFAXINA 50 mg COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA

Expediente : 20080412
Radicado : 2014094037
Fecha : 2014/07/30
Interesado : Sanofi-Aventis de Colombia S.A.
Fabricante : Sanofi-Aventis de Colombia

Composición: Cada comprimido de liberación prolongada contiene desvenlafaxina succinato 75,840 mg, equivalente a desvenlafaxina 50 mg

Acta No. 21 de 2014

Página 277 de 362

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Forma farmacéutica: Comprimidos de liberación prolongada

Indicaciones: Tratamiento agudo y de mantenimiento contra el trastorno depresivo mayor (TDM).

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al succinato de desvenlafaxina, el clorhidrato de venlafaxina o a cualquiera de los excipientes de la formulación del producto, el succinato de desvenlafaxina no se debe utilizar en combinación con un inhibidor de la monoaminoxidasa (IMAO), o dentro de los 14 días luego de la suspensión del tratamiento con IMAO. Antes de comenzar con un IMAO se debe esperar al menos 7 días después de la suspensión del succinato de desvenlafaxina. Embarazo, lactancia, niños menores de 18 años. Hipertensión resistente o no controlada, debe administrarse con precaución en ancianos, en pacientes con insuficiencia hepática y/o renal. También está contraindicado administrar succinato de desvenlafaxina a pacientes bajo tratamiento con un IMAO reversible como linezolid o a aquellos en los que se haya administrado azul de metileno por vía intravenosa, ya que esto aumentaría el riesgo de que ocurra el síndrome de serotonina.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aprobación de los estudios farmacocinéticos para continuar con la aprobación del producto de la referencia. Adicionalmente el interesado solicita aprobación de la información para prescribir e inserto versión: 1.0. Revisión: 28-Jul-2014.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los estudios farmacocinéticos comparativos para el producto de la referencia, con el producto Pristiq® de Pfizer.

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar la información para prescribir y el inserto versión: 1.0. Revisión: 28-Jul-2014, para el producto de la referencia.

**3.2.4. IRBESARTAN 300 mg
IRBESARTAN 150 mg**

Expediente : 20008409
Radicado : 2014102422
Fecha : 2014/08/15

Acta No. 21 de 2014

Página 278 de 362

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Interesado : Tecnoquímicas S.A.
Fabricante : Tecnoquímicas S.A.

Composición: Cada tableta cubierta contiene irbesartan 300 mg

Forma farmacéutica: Tableta cubierta con película

Indicaciones: Medicamento alternativo en el tratamiento de la hipertensión arterial. Útil como coadyuvante en la protección renal en pacientes con diabetes tipo II

Contraindicaciones: Contraindicado en pacientes que son hipersensibles al irbesartan o a cualquier componente de su formulación. Menores de 18 años. Embarazo y lactancia.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aprobación de los estudios farmacocinéticos para continuar con la aprobación del producto de la referencia. Adicionalmente el interesado solicita la bioexención a las tabletas de 150 mg.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los estudios farmacocinéticos comparativos para el producto de la referencia, con el producto Aprovel de Sanofi.

3.2.5. NEUPREL® 300 mg CÁPSULAS

Expediente : 20073114
Radicado : 2014016195/2014092004
Fecha : 2014/07/25
Interesado : Saluspharma S.A.S
Fabricante : Química Patric Ltda.

Composición: Cada cápsula contiene 300 mg pregabalina

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Indicaciones: Tratamiento del dolor neuropático en adultos, como terapia coadyuvante de convulsiones parciales, con o sin generalización secundaria.

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

Advertencias: Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, con deficiencia de Lapp lactasa o con mala absorción de glucosa-galactosa, no deben tomar este medicamento.

De acuerdo a la práctica clínica actual, ciertos pacientes diabéticos que ganen peso durante el tratamiento con Pregabalina, pueden precisar un ajuste de la medicación hipoglucemiante.

El tratamiento con Pregabalina se ha asociado a mareos y somnolencia, lo cual podría incrementar los casos de lesiones accidentales (caídas) en la población anciana. También ha habido reportes post comercialización de pérdida de consciencia, confusión, y alteración de la función mental. Por tanto, se debe aconsejar a los pacientes que tengan precaución hasta que se familiaricen con los efectos potenciales del fármaco.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al auto No. 2014005398 generado por concepto emitido mediante Acta No. 07 de 2014, numeral 3.2.7., para continuar con la evaluación de estudios farmacocinéticos *in-vitro* perfiles de disolución 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 los estudios farmacocinéticos para el producto de la referencia, dado que la presencia del tensoactivo en la formulación del producto de evaluación, puede modificar notablemente su comportamiento farmacocinético con respecto al del innovador. Vale la pena aclarar que de acuerdo con lo recomendado por organismos internacionales para optar a una bioequivalencia, además de la clasificación biofarmacéutica del principio activo es imprescindible verificar si la formulación contiene excipientes problemáticos, en cuyo caso un estudio *in vitro* es insuficiente.

3.2.6. VIGABATRINA 500 mg TABLETAS

Expediente : 20073031

Radicado : 2014014640/2014091356

Acta No. 21 de 2014

Página 280 de 362

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Fecha : 2014/07/25
Interesado : Dumian Medical S.A.S
Fabricante : Claripack S.A.

Composición: Cada tableta contiene 500 mg de vigabatrina

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Anticonvulsivante. Vigabatrina está indicado en el tratamiento de la epilepsia. Se puede emplear en asociación o como monoterapia en pacientes con epilepsia no controlada satisfactoriamente por la terapia convencional, o como monoterapia en pacientes con epilepsia diagnosticada recientemente. También está indicado como monoterapia en el tratamiento de las crisis parciales y crisis tónico-clónicas secundariamente generalizadas, así como en espasmos infantiles (Síndrome de West).

Contraindicaciones: Vigabatrina está contraindicado en pacientes con historia de hipersensibilidad a la Vigabatrina o a alguno de los componentes de la fórmula, así como durante el embarazo.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2014005356 generado por concepto emitido mediante Acta No. 07 de 2014, numeral 3.2.5., para continuar con 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 negar el producto de la referencia por cuanto la validación de la metodología analítica fue insatisfactoria dado que se allegan curvas de calibración elaboradas con solo dos puntos y las fechas de la validación no son coherentes con las fechas de realización del estudio.

3.2.7. LOSARTAN 100 mg

Expediente : 20032631
Radicado : 2014102403
Fecha : 2014/08/15
Interesado : Tecnoquímicas S.A.
Fabricante : Tecnoquímicas S.A.

Acta No. 21 de 2014

Página 281 de 362

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Composición: Cada tableta recubierta contiene losartan potásico 100 mg

Forma farmacéutica: Tableta cubierta con película

Indicaciones: Antihipertensivo, coadyuvante en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento, embarazo y lactancia. No indicado en niños menores de 15 años. El paciente puede presentar vértigo pasajero.

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

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los estudios farmacocinéticos comparativos para el producto de la referencia, con el producto Cozaar de Merck Sharp & Dohme Corp.

3.2.8. VENLAFAXINA CAPSULAS LIBERACIÓN PROLONGADA 75 mg

Expediente : 20080189
Radicado : 2014091836
Fecha : 2014/07/25
Interesado : Pharmathen
Fabricante : Pharmathen

Composición: Cada capsula de liberación prolongada contiene 75 mg de venlafaxina

Forma farmacéutica: Cápsulas de Liberación Prolongada

Indicaciones: Tratamiento de depresión, incluyendo depresión asociada con ansiedad. Para la prevención de la recaída y de la recurrencia de la depresión.

Tratamiento de la ansiedad y del trastorno de ansiedad generalizada, incluyendo el tratamiento a largo plazo. Tratamiento del trastorno de ansiedad social, incluyendo el tratamiento a largo plazo. Tratamiento del trastorno de pánico, incluyendo el tratamiento a largo plazo.

Acta No. 21 de 2014

Página 282 de 362

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento, embarazo, lactancia y menores de 18 años. Tratamiento concomitante con inhibidores de la MAO.

Hipertensión persistente o no controlada. Debe administrarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal y/o hepática, los cuales requieren ajustes en la dosificación. Después de administrar el medicamento durante varios días, su supresión requiere un descenso gradual de la medicación. No administrar antes de 14 días después de haber suspendido los inhibidores de la MAO, ni administrar inhibidores MAO antes de 7 días de haber suspendido la venlafaxina. Debe establecerse un monitoreo periódico de la presión arterial.

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

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe aclarar si se han producido cambios en cuanto a la composición cuali-cuantitativa o en las condiciones de manufactura del producto test, dado que el estudio presentado se realizó con un lote fabricado en el 2004.

3.2.9. OLANZAPINA 5 mg TABLETAS DE DESINTEGRACIÓN ORAL OLANZAPINA 10 mg TABLETAS DE DESINTEGRACIÓN ORAL

Expediente : 20073329
Radicado : 2014019042/2014100979
Fecha : 2014/08/15
Interesado : Humax Pharmaceutical S.A.
Fabricante : Jubilant Life Sciences Limited

Composición:

Cada tableta de desintegración oral contiene olanzapina 5 mg
Cada tableta de desintegración oral contiene olanzapina 10 mg

Forma farmacéutica: Tableta de desintegración oral

Indicaciones: Olanzapina está indicada para el tratamiento de la esquizofrenia. Olanzapina es efectiva en mantener la mejoría clínica durante el tratamiento de continuación en los pacientes que han mostrado una respuesta inicial al tratamiento.

Contraindicaciones: Olanzapina está contraindicada en caso de existir hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes utilizados en cualquiera de las formas de dosificación. Olanzapina también está contraindicada en pacientes donde se conozca riesgo de glaucoma de ángulo cerrado.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al auto No. 2014005686 generado por concepto del Acta No. 07 de 2014, numeral 3.2.9., 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. 07 de 2014, numeral 3.2.9., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los estudios farmacocinéticos comparativos para el producto de la referencia, con el producto Zyprexa 5 mg de Eli Lilly and Company

3.2.10. LEVETIRACETAM 500 mg TABLETAS

Expediente : 20073113
Radicado : 2014016188/2014091862
Fecha : 2014/07/25
Interesado : Saluspharma S.A.S
Fabricante : Química Patric Ltda.

Composición: Cada tableta recubierta contiene levetiracetam 500 mg

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: 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. Está 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 otros derivados de la pirrolidona o algunos de los excipientes. Niños menores de 4 años. Embarazo y lactancia

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2014005357 generado por concepto del Acta No. 07 de 2014, numeral 3.2.3., para continuar con la Evaluación de los estudios farmacocinéticos in vitro-perfiles de disolución para obtención de Registro Sanitario nuevo 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 los estudios farmacocinéticos para el producto de la referencia, dado que la presencia del tensoactivo en la formulación del producto de evaluación, puede modificar notablemente su comportamiento farmacocinético con respecto al del innovador. Vale la pena aclarar que de acuerdo con lo recomendado por organismos internacionales para optar a una bioxención, además de la clasificación biofarmacéutica del principio activo es imprescindible verificar si la formulación contiene excipientes problemáticos, en cuyo caso un estudio in vitro es insuficiente.

3.2.11. CIMTABINA 500 mg

Expediente : 20065547
Radicado : 2014092649
Fecha : 2014/07/28
Interesado : Laboratorios Chalver de Colombia S.A.
Fabricante : Laboratorios Chalver de Colombia S.A.

Composición: Cada tableta recubierta contiene capecitabina 500 mg

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: Cáncer de mama. La biterapia con docetaxel está indicado en el tratamiento de cáncer de mama localmente avanzado o metastásico. La terapia previa debería haber incluido una antraciclina. Está indicado, además como monoterapia en el

tratamiento del cáncer de mama localmente avanzado o metastásico resistente a una pauta antineoplásica con un taxano y una antraciclina, o cuando no está indicado proseguir el tratamiento antraciclínico. Cáncer colorrectal, está indicado como tratamiento adyuvante en el cáncer de colon. Está indicado como tratamiento de primera línea en el cáncer colorrectal metastásico. Cáncer gástrico está indicado como tratamiento de primera línea en el cáncer gástrico avanzado.

Contraindicaciones: Está contraindicado en pacientes alérgicos a la capecitabina o cualquier otro de sus componentes. Está contraindicado en pacientes con antecedentes de reacciones graves o inesperadas a las fluoropirimidinas o alérgicos al fluorouracilo. Al igual que sucede con otras fluoropirimidinas, está contraindicado en los pacientes con deficiencia conocida de DPD. No debe administrarse con la sorivudina o sus análogos químicamente afines, como la brivudina. Está contraindicado en los pacientes con insuficiencia renal grave. Las contraindicaciones del docetaxel se aplican también a la biterapia con este medicamento y docetaxel.

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

Adicionalmente el interesado solicita aprobación de las contraindicaciones, precauciones y advertencias que aparecen tanto en el arte del inserto como en el de la caja y en el resumen de la información farmacológica.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe dar respuesta a los siguientes puntos:

1. Allegar los resultados de la prueba de solubilidad del principio activo en la concentración más alta empleada en las formulaciones evaluadas, en mínimo 3 pHs y en 250 mL de agua.
2. Allegar la información completa de la validación analítica, incluyendo datos sobre precisión, exactitud y límite de cuantificación.

3.2.12. METOCARDIOL

Expediente : 20081171
Radicado : 2014102370

Acta No. 21 de 2014

Página 286 de 362

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Fecha : 2014/08/15
Interesado : Lafrancol S.A.S.
Fabricante : Lafrancol S.A.S.

Composición: Cada tableta de liberación prolongada contiene metoprolol succinato equivalente a metoprolol tartrato 100 mg

Forma farmacéutica: Tabletas de liberación prolongada

Indicaciones: Hipertensión arterial, angina de pecho, arritmias cardíacas, incluyendo supraventriculares. Tratamiento del infarto agudo del miocardio y terapia post-infarto. Profilaxis de la migraña y la falla cardíaca.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al metoprolol y sus derivados. Bloqueo aurículo-ventricular de segundo y tercer grado. Falla cardíaca no compensada. Bradicardia sinusal, síndrome de seno enfermo, shock cardiogénico, desorden circulatorio arterial periférico severo, asma bronquial, broncoespasmo, hipoglicemia, acidosis metabólica, embarazo y lactancia. No debe administrarse en caso de sospecha de infarto con frecuencia cardíaca menor de 45 latidos/minuto. Intervalo PQ > 0.24 segundos o presión arterial sistólica < 100 mmHg.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aprobar los estudios farmacocinéticos (estudio de biodisponibilidad de metocardiol, metoprolol de liberación prolongada) 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 estudios farmacocinéticos in vivo comparativos, que demuestren la eficacia del sistema de entrega, teniendo en cuenta el principio activo y la forma farmacéutica.

3.2.13. BICROM GEL®

Expediente : 20052196
Radicado : 2012097150
Fecha : 2014/08/15
Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

Acta No. 21 de 2014

Página 287 de 362

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Composición: Cada 100 g de gel contiene nimesulida (micronizada) 2000,00 mg

Forma farmacéutica: Gel tópico

Indicaciones: Tratamiento de inflamaciones de origen traumático, formas localizadas de traumatismo extra articular, afecciones de origen reumático y otras condiciones dolorosas del sistema músculo-esquelético.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a sus excipientes. Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico. Reacciones alérgicas al ácido acetil salicílico o AINES. Úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedentes de enfermedad ácido péptica. Disfunción hepática severa. Niños menores de 12 años. No debe aplicarse sobre la piel escoriada o eczematosa. Embarazo y lactancia.

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 acerca de los estudios de penetrabilidad del producto Bicrom Gel®; fabricante: EMS S.A. con domicilio en Rodovia Jornalista Francisco Aguirre Proença, Km 08, Chácara Assay, Hortolandia, CEP 13186-901, São Paulo, Brasil; los cuales fueron presentados como respuesta al requerimiento en el trámite de registro sanitario.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los estudios de penetrabilidad para el producto de la referencia.

3.2.14. ZOVILAM®

Expediente : 20027683

Radicado : 2013152611

Fecha : 2014/08/15

Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

Composición: Cada tableta recubierta contiene lamivudina 150 mg, zidovudina 300 mg

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Acta No. 21 de 2014

Página 288 de 362

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Indicaciones: Alternativo para el tratamiento de adultos y niños mayores de 12 años de edad infectados con el VIH, con una inmunodeficiencia progresiva.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de sus componentes, todo paciente debe tener el diagnóstico de SIDA o de CAS confirmado por laboratorio para uso exclusivo de especialista, pacientes menores de 3 meses. Madres en periodo de lactancia precauciones embarazo, pacientes con antecedentes de pancreatitis, insuficiencia renal o hepática, pacientes que requieren ánimo vigilante.

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:

1. El inserto versión Octubre de 2013 allegado por el interesado mediante escrito radicado bajo el número de la referencia.
2. Si el producto de la referencia requiere de la presentación de estudios de biodisponibilidad con el nuevo fabricante, teniendo en cuenta lo establecido en el literal i del Artículo tercero de la Resolución 1400 de 2001.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que la adición de un nuevo fabricante para un producto antirretroviral no requiere de la presentación de estudios farmacocinéticos.

En cuanto al inserto, la Sala solicita que este documento se allegue legible para su evaluación.

3.2.15. NEVIMAT TABLETAS 200 mg

Expediente : 20032930
Radicado : 2013152605
Fecha : 2014/08/15
Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

Composición: Cada tableta contiene nevirapina 200,00000 mg

Forma farmacéutica: Tableta

Acta No. 21 de 2014

Página 289 de 362

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Indicaciones: Tratamiento de pacientes con infección por VIH-1 en combinación con otros antirretrovirales.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al producto, embarazo, lactancia, menores de 12 años

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 conceputar sobre:

1. El Inserto versión Octubre de 2013 allegado por el interesado mediante escrito radicado bajo el número de la referencia.
2. Si el producto de la referencia requiere de la presentación de estudios de biodisponibilidad con el nuevo fabricante, teniendo en cuenta lo establecido en el literal i del Artículo tercero de la Resolución 1400 de 2001.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que la adición de un nuevo fabricante para un producto antirretroviral no requiere de la presentación de estudios farmacocinéticos.

En cuanto al inserto, la Sala solicita que este documento se allegue legible para su evaluación.

3.2.16. BECLAZONE® 30 mg CÁPSULAS DE LIBERACIÓN CONTROLADA 12 HORAS

Expediente : 20061399
Radicado : 2013043740
Fecha : 2013/04/25
Interesado : Novamed S.A.

Composición: Cada cápsula de liberación controlada contiene 30mg de Nifedipino

Forma farmacéutica: Cápsula de liberación prolongada

Indicaciones: Antianginoso, Antihipertensivo.

Contraindicaciones: Contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a este principio activo y shock cardiovascular. No se administrará concomitantemente con Rifampicina ya que la inducción enzimática de la misma reduce los niveles plasmáticos de Nifedipino.

El Grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Comisión Revisora conceptuar acerca de los estudios farmacocinéticos allegados mediante radicado No. 2014025031 de 06/03/2014 en respuesta al requerimiento emitido en el Acta 45 de 2013, numeral 3.2.17.

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.

3.2.17. PROLERTUS®

Expediente : 20072707
Radicado : 2014009978
Fecha : 04/02/2014
Interesado : Industria Farmacéutica Unión de Vértices de Tecnofarma S.A.
Fabricante : Farmacéutica Paraguaya S.A.

Composición: Cada cápsula de liberación prolongada contiene diclofenaco colestiramina 140 mg equivalente a 75 mg de diclofenaco sódico.

Forma farmacéutica: Cápsula de liberación prolongada

Indicaciones: Artritis Aguda (incluida gota), Artritis Crónica, especialmente Artritis reumatoide poliartritis crónica, espondilitis anquilopoyetica (enfermedad de bechterew). Estados irritativos en los casos de enfermedades degenerativas de las articulaciones y de la columna vertebral (Artrosis activas y espondiloartrosis, síndrome cervical, lumbalgias, isquialgias). Dolor postraumático y post operatorio e inflamación.

Contraindicaciones: Úlcera Gástrica o intestinal existentes, heces sangrantes o negras. Trastornos hematopoyéticos inexplicables, embarazadas durante los últimos tres meses del embarazo, niños adolescentes.

Advertencias: El producto no deberá utilizarse en caso de: Hipersensibilidad conocida (por ej. En forma de erupción cutánea o de trastornos respiratorios) a la sustancia activa diclofenaco, a la colestiramina o algún excipiente al ácido acétil salicílico o a otros calmantes antiinflamatorios y antirreumáticos.

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

- Evaluación del estudio de biodisponibilidad para el producto de la referencia, aclarando que en México el producto recibe el nombre de Lertus®
- Se ratifique tanto la forma farmacéutica “Capsulas de liberación prolongada” como la norma 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 los estudios farmacocinéticos para el producto de la referencia y ratifica que la forma farmacéutica es “Cápsulas de liberación prolongada” y la Norma Farmacológica: 5.2.0.0.N10

Por último, la Sala considera que el interesado debe incluir la Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias recomendadas en el Acta No. 24 de 2005, numeral 2.10.4.

3.3. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES

3.3.1. ROCALTROL CAPSULAS DE GELATINA BLANDA 0.25 µg ROCALTROL® CAPSULAS DE GELATINA BLANDA 0.50 µg

Expediente : 19942095/19942094
Radicado : 2014102164/2014102169
Fecha : 2014/08/15
Interesado : Productos Roche S.A.

Composición:

Cada cápsula de gelatina blanda contiene calcitriol 0.25 µg
Cada cápsula de gelatina blanda contiene calcitriol 0.5 µg

Acta No. 21 de 2014

Página 292 de 362

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Forma farmacéutica: Cápsula blanda

Indicaciones: Osteodistrofia renal en insuficiencia renal crónica, especialmente en pacientes sometidos a hemodiálisis; raquitismo hipofosfatémico resistente a vitamina D; raquitismo que no ha respondido a otras formas de vitamina D

Contraindicaciones: Hipercalcemia, embarazo. Adminístrese con precaución en estados o situaciones que favorezcan la presentación de hipercalcemia o hiperfosfatemia; uso concomitante con preparados que contengan magnesio. Digitálicos y con preparados fuentes de vitamina D3

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
- Inserto versión mayo/2013
- Información para prescribir versión mayo/2013

Nuevas indicaciones:

- Osteoporosis posmenopáusica instaurada.
- Osteodistrofia renal en pacientes con insuficiencia renal crónica, en particular los sometidos a hemodiálisis.
- Hiperparatiroidismo secundario en pacientes con insuficiencia renal crónica entre moderada y grave (en situación de prediálisis).
- Hipoparatiroidismo posquirúrgico.
- Hipoparatiroidismo idiopático.
- Pseudohipoparatiroidismo.
- Raquitismo dependiente de la vitamina D.
- Raquitismo hipofosfatémico resistente a la vitamina D.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la modificación de Indicaciones para el producto de la referencia, únicamente así:

Indicaciones: El calcitriol está indicado en pacientes que no responden o no tienen capacidad de respuesta a otras formas de vitamina D, en:

- **Osteoporosis posmenopáusica en pacientes con insuficiencia renal**
- **Osteodistrofia renal en pacientes con insuficiencia renal crónica, en particular los sometidos a hemodiálisis.**
- **Hiperparatiroidismo secundario en pacientes con insuficiencia renal crónica entre moderada y grave (en situación de prediálisis).**
- **Hipoparatiroidismo posquirúrgico.**
- **Hipoparatiroidismo idiopático.**
- **Pseudohipoparatiroidismo.**
- **Raquitismo dependiente de la vitamina D.**
- **Raquitismo hipofosfatémico resistente a la vitamina D.**

Por último, la Sala considera que el interesado debe ajustar el Inserto y la Información para prescribir a las indicaciones conceptuadas.

3.3.2. AVASTIN CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA INFUSION 100 mg/4 mL
AVASTIN® CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA INFUSIÓN 400 mg/16 mL

Expediente : 19956000/19956001
Radicado : 2014102160/2014102156
Fecha : 2014/08/15
Interesado : F. Hoffmann-La Roche LTD.

Composición:

Cada vial contiene bevacizumab 100 mg
Cada vial contiene bevacizumab 400 mg

Forma farmacéutica: Solución concentrada para infusión, polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

- Avastin concentrado para solución para infusión 100 mg/4 mL

Asociación en la quimioterapia a base de fluoropirimidinas como tratamiento de primera línea en pacientes con carcinoma metastásico de colon o recto.

Acta No. 21 de 2014

Página 294 de 362

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Tratamiento de primera línea del cáncer renal avanzado y/o metastásico en combinación con interferón alfa-2a (inf).

Avastin® en combinación con quimioterapia basada en platino, en primera línea en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM), no escamoso, irresecable, localmente avanzado, metastásico o recurrente.

Tratamiento de glioblastoma con enfermedad progresiva posterior a terapia previa.

Avastin® en combinación con carboplatino y paclitaxel está indicado para el tratamiento adyuvante ("front line") de los pacientes adultos con cáncer epitelial de ovario avanzado (international federation of gynecology and obstetrics) (figo) IV.

- Avastin® concentrado para solución para infusión 400 mg/16 mL

·Asociación en la quimioterapia a base de fluoropirimidinas como tratamiento de primera línea en pacientes con carcinoma metastásico de colon o recto.

·Tratamiento de primera línea del cáncer renal avanzado y/o metastásico en combinación con interferón alfa-2a (inf).

·Avastin en combinación con quimioterapia basada en platino, en primera línea en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM), no escamoso, irresecable, localmente avanzado, metastásico o recurrente.

·Tratamiento de glioblastoma con enfermedad progresiva posterior a terapia previa.

Contraindicaciones: En los pacientes con metástasis no tratadas en el sistema nervioso central .hipersensibilidad conocida a:

- Cualquier componente del producto
- Productos obtenidos en células de ovario de hámster chino u otros anticuerpos recombinantes humanos o humanizados.

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
- Información para prescribir e inserto Marzo 2014

Nueva indicación: Adicional a las aprobadas

“Avastin (Bevacizumab) en asociación con Quimioterapia basada en platinos (cisplatino) más Paclitaxel o Topotecán mas Paclitaxel, está indicado como tratamiento del carcinoma de cuello uterino persistente, recidivante o metastásico”

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, considera que el interesado debe allegar un análisis riesgo beneficio teniendo en cuenta lo siguiente:

1. La seguridad del producto, de acuerdo con la incidencia de reacciones adversas importantes en los sistemas gastrointestinal y cardiovascular.
2. La baja relevancia clínica de la respuesta relacionada con los datos sobre la calidad de vida.
3. La alta variabilidad en los resultados de los pacientes, al evaluar la respuesta objetiva al tratamiento, según el intervalo de confianza.

**3.3.3. MEROPIDEL® 500 mg
MEROPIDEL 1g**

Expediente : 20028638/20028637
Radicado : 2014091501
Fecha : 2014/07/25
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.

Composición:

Cada vial contiene meropenem trihidratado equivalente a meropenem 500 mg
Cada vial contiene meropenem trihidrato equivalente a meropenem 1000 mg

Forma farmacéutica: Polvo estéril para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Antibiótico alternativo para el tratamiento de infecciones graves producidas por gérmenes sensibles al meropenem. Uso exclusivo por el especialista.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento o a sus componentes. Niños menores de tres (3) meses. Embarazo y lactancia. Pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a otro carbapenem y betalactámicos. Pacientes con daño hepático, insuficiencia renal.

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. 21 de 2014

Página 296 de 362

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

- Modificación de Indicaciones
- Modificación en Contraindicaciones, precauciones o advertencias
- Inserto e Información para prescribir versión NCDS Versión 03 de fecha 20 de Agosto de 2012

Nuevas Indicaciones:

Meropenem se indica para el tratamiento de las siguientes infecciones en adultos y niños mayores de 3 meses de edad:

- Neumonía, incluyendo neumonía adquirida en la comunidad y neumonía nosocomial
- Infecciones bronco – pulmonares en fibrosis quística
- Infecciones del tracto urinario complicadas
- Infecciones intra-abdominales complicadas
- Infecciones intra – y post – parto
- Infecciones cutáneas y del tejido blando complicadas
- Meningitis bacteriana aguda
- Infecciones ginecológicas, como endometritis
- Septicemia

Meropenem puede utilizarse en el manejo de pacientes neutropénicos con fiebre que se sospecha se debe a una infección bacterial.

Se debe dar consideración a la guía oficial sobre el uso adecuado de agentes antibacterianos.

Nuevas Contraindicaciones: Meropenem está contraindicado en pacientes con:

- Hipersensibilidad a la sustancia activa o a alguno de los excipientes.
- Hipersensibilidad a algún otro agente antibacteriano tipo Carbapenem.
- Hipersensibilidad severa (reacción anafiláctica, reacción cutánea severa) a cualquier otro tipo de agente antibacteriano betalactámico (por ejemplo, penicilinas o cefalosporinas)

Nuevas Advertencias y Precauciones:

La selección de meropenem para tratar a un paciente individual se debe tener en cuenta la conveniencia de utilizar un agente antibacteriano carbapenem con base en

Acta No. 21 de 2014

Página 297 de 362

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

factores como severidad de la infección, prevalencia de la resistencia a otros agentes antibacterianos y el riesgo de selección para bacterias resistentes a carbapenem.

Reacciones fatales de hipersensibilidad:

Como con todos los antibióticos beta-lactámicos, se han reportado reacciones serias y ocasionalmente fatales de hipersensibilidad.

Si ocurre una reacción alérgica severa, el medicamento se debe suspender y tomarse las medidas correspondientes.

Alergenicidad –cruzada:

Los pacientes que tienen una historia de hipersensibilidad a los carbapenems, las penicilinas u otros antibióticos beta-lactámicos también pueden ser hipersensibles a meropenem. Antes de iniciar la terapia con meropenem, se debe hacer una indagación cuidadosa respecto de las reacciones de hipersensibilidad anteriores a los antibióticos beta-lactámicos.

Colitis Pseudomembranosa:

La colitis asociada con antibióticos y la colitis pseudomembranosa se han reportado con casi todos los agentes antibacterianos, incluyendo meropenem, y pueden variar de severidad desde leve hasta poner en peligro la vida. Por tanto, es importante considerar este diagnóstico en pacientes que presentan diarrea durante o después de la administración de meropenem. Se debe considerar la suspensión de la terapia con meropenem y la administración del tratamiento específico para *Clostridium difficile*. No se deben administrar medicamentos que inhiben la peristalsis.

Convulsiones: Frecuentemente se han reportado convulsiones durante el tratamiento con carbapenems, incluyendo meropenem.

Disfunción Renal: Los pacientes con disfunción renal la dosis se debe reducir

Función Hepática y Enfermedad Hepática:

La función hepática se debe monitorear estrechamente durante el tratamiento con meropenem debido al riesgo de toxicidad hepática (disfunción hepática con colestasis y citolisis). Uso en pacientes con enfermedad hepática: los pacientes con trastornos hepáticos preexistentes deben recibir monitoreo de la función hepática durante el tratamiento con meropenem. No es necesario el ajuste de la dosis.

Acta No. 21 de 2014

Página 298 de 362

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Prueba de Coombs: Puede ocurrir una prueba Coombs positiva directa o indirecta.

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, únicamente así:

- Modificación de Indicaciones
- Modificación en Contraindicaciones, precauciones o advertencias

Nuevas Indicaciones:

Meropenem se indica para el tratamiento alternativo de las siguientes infecciones en adultos y niños mayores de 3 meses de edad:

- Neumonía, incluyendo neumonía adquirida en la comunidad y neumonía nosocomial
- Infecciones bronco – pulmonares en fibrosis quística
- Infecciones del tracto urinario complicadas
- Infecciones intra-abdominales complicadas
- Infecciones intra – y post – parto
- Infecciones cutáneas y del tejido blando complicadas
- Meningitis bacteriana aguda
- Infecciones ginecológicas, como endometritis
- Septicemia

Meropenem puede utilizarse en el manejo de pacientes neutropénicos con fiebre que se sospecha se debe a una infección bacteriana.
Se debe dar consideración a la guía oficial sobre el uso adecuado de agentes antibacterianos.

Uso exclusivo por especialistas

Nuevas Contraindicaciones: Meropenem está contraindicado en pacientes con:

- Hipersensibilidad a la sustancia activa o a alguno de los excipientes.
- Hipersensibilidad a algún otro agente antibacteriano tipo Carbapenem.

- **Hipersensibilidad severa (reacción anafiláctica, reacción cutánea severa) a cualquier otro tipo de agente antibacteriano betalactámico (por ejemplo, penicilinas o cefalosporinas)**

Nuevas Advertencias y Precauciones:

La selección de meropenem para tratar a un paciente individual se debe tener en cuenta la conveniencia de utilizar un agente antibacteriano carbapenem con base en factores como severidad de la infección, prevalencia de la resistencia a otros agentes antibacterianos y el riesgo de selección para bacterias resistentes a carbapenem.

Reacciones fatales de hipersensibilidad:

Como con todos los antibióticos beta-lactámicos, se han reportado reacciones serias y ocasionalmente fatales de hipersensibilidad.

Si ocurre una reacción alérgica severa, el medicamento se debe suspender y tomarse las medidas correspondientes.

Alergenicidad –cruzada:

Los pacientes que tienen una historia de hipersensibilidad a los carbapenems, las penicilinas u otros antibióticos beta- lactámicos también pueden ser hipersensibles a meropenem. Antes de iniciar la terapia con meropenem, se debe hacer una indagación cuidadosa respecto de las reacciones de hipersensibilidad anteriores a los antibióticos beta-lactámicos.

Colitis Pseudomembranosa:

La colitis asociada con antibióticos y la colitis pseudomembranosa se han reportado con casi todos los agentes antibacterianos, incluyendo meropenem, y pueden variar de severidad desde leve hasta poner en peligro la vida. Por tanto, es importante considerar este diagnóstico en pacientes que presentan diarrea durante o después de la administración de meropenem. Se debe considerar la suspensión de la terapia con meropenem y la administración del tratamiento específico para *Clostridium difficile*. No se deben administrar medicamentos que inhiben la peristalsis.

Convulsiones: Frecuentemente se han reportado convulsiones durante el tratamiento con carbapenems, incluyendo meropenem.

Disfunción Renal: Los pacientes con disfunción renal la dosis se debe reducir

Función Hepática y Enfermedad Hepática:

La función hepática se debe monitorear estrechamente durante el tratamiento con meropenem debido al riesgo de toxicidad hepática (disfunción hepática con colestasis y citolisis). Uso en pacientes con enfermedad hepática: los pacientes con trastornos hepáticos preexistentes deben recibir monitoreo de la función hepática durante el tratamiento con meropenem. No es necesario el ajuste de la dosis.

Prueba de Coombs: Puede ocurrir una prueba Coombs positiva directa o indirecta.

La Sala considera que se debe incluir en Precauciones y Advertencias lo relacionado con la interacción con el Ácido Valpróico

Por último, la Sala considera que el interesado debe ajustar el Inserto y la Información para Prescribir al presente concepto y reenviarlo para su evaluación.

3.3.4. FOLISTER

Expediente : 19940480

Radicado : 2013147757

Fecha : 2013/12/12

Fecha recibido C.R: 2014/08/22

Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

Composición: Cada cápsula contiene finasteride USP 1 mg

Forma farmacéutica: Cápsula blanda

Indicaciones: Tratamiento sintomático de la hiperplasia prostática benigna. Alopecia androgénica.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento, este fármaco no debe administrarse en mujeres y niños. Los pacientes tratados con este medicamento deben

Acta No. 21 de 2014

Página 301 de 362

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

ser cuidadosamente controlados por posible obstrucción uropática. Monitorear estrechamente los efectos del medicamento relacionados con aumento de la incidencia de cáncer de próstata de alto grado, deben reportarse todos los casos relacionados como sospechoso

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 las siguientes indicaciones para el producto de la referencia:

1. Alopecia androgénica.
2. Tratamiento sintomático de la hiperplasia prostática benigna.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara que las indicaciones para los productos con principio activo Finasteride de acuerdo a sus concentraciones, son:

Finasteride 1 mg: Alopecia androgénica.

Finasteride 5 mg: Tratamiento sintomático de la hiperplasia prostática benigna.

3.3.5. METROZIN INY

Expediente : 20071004
Radicado : 2013147158
Fecha : 2014/08/25
Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

Composición: Cada 1 mL contiene metronidazol 5 mg

Forma farmacéutica: Solución inyectable

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 las indicaciones, contraindicaciones y advertencias para el producto de la referencia:

Indicaciones: Tratamiento de las infecciones quirúrgicas causadas por gérmenes anaerobios sensibles al metronidazol (infecciones de herida quirúrgica, absceso pélvico, infecciones intraabdominales postoperatorias, sepsis, osteomielitis, abscesos cerebrales). Tratamiento preventivo de infecciones causadas por gérmenes anaerobios, en intervenciones quirúrgicas con alto riesgo de este tipo de infecciones.

Contraindicaciones y Advertencias: Hipersensibilidad al medicamento, antecedentes de discrasias sanguíneas, enfermedades del sistema nervioso central. Primer trimestre de embarazo, niños menores de dos años, lactancia. Adminístrese con precaución en pacientes con insuficiencia hepática o renal. Durante el tratamiento no debe ingerirse bebidas alcohólicas. Úsese exclusivamente con prescripción médica.

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, así:

Indicaciones: Tratamiento de las infecciones quirúrgicas causadas por gérmenes anaerobios sensibles al metronidazol (infecciones de herida quirúrgica, absceso pélvico, infecciones intraabdominales postoperatorias, sepsis, osteomielitis, abscesos cerebrales). Tratamiento preventivo de infecciones causadas por gérmenes anaerobios, en intervenciones quirúrgicas con alto riesgo de este tipo de infecciones.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento, antecedentes de discrasias sanguíneas, enfermedades del sistema nervioso central. Primer trimestre de embarazo, niños menores de dos años, lactancia.

Precauciones y Advertencias: Adminístrese con precaución en pacientes con insuficiencia hepática o renal. Durante el tratamiento no debe ingerirse bebidas alcohólicas. Úsese exclusivamente con prescripción médica. Riesgo de encefalopatía y neuropatía periféricas.

3.3.6. SOLUFOS 500 mg

Expediente : 20071649
Radicado : 2013151617
Fecha : 2014/08/01
Interesado : Pharmalab Laboratorios S.A

Acta No. 21 de 2014

Página 303 de 362

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Composición: Cada Cápsula dura contiene fosfomicina cálcica 703 mg equivalente a fosfomicina 500 mg

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Indicaciones: Fosfomicina por vía oral, está indicada en el tratamiento de infecciones del tracto urinario no complicadas.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a alguno de los componentes, embarazo y lactancia, consulte con su médico.

Advertencias y precauciones especiales de empleo: Antes de la administración de fosfomicina, se investigará la posible existencia previa en el paciente de manifestaciones de hipersensibilidad a la fosfomicina.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar sobre las indicaciones y contraindicaciones para el producto Solufos 500 mg cápsula dura (Fosfomicina cálcica equivalente a fosfomicina 500mg); toda vez que no se encuentran productos aprobados en Colombia para el principio activo fosfomicina en la forma farmacéutica cápsula dura.

Las indicaciones y contraindicaciones propuestas por el interesado, son:

Indicaciones: Fosfomicina por vía oral, está indicada en el tratamiento de infecciones del tracto urinario no complicadas.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a alguno de los componentes, embarazo y lactancia, consulte con su médico.

Advertencias y precauciones especiales de empleo: Antes de la administración de fosfomicina, se investigará la posible existencia previa en el paciente de manifestaciones de hipersensibilidad a la fosfomicina.

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, así:

Indicaciones: Fosfomicina por vía oral, está indicada en el tratamiento de infecciones del tracto urinario no complicadas.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a alguno de los componentes, embarazo y lactancia, consulte con su médico.

Advertencias y precauciones especiales de empleo: Antes de la administración de fosfomicina, se investigará la posible existencia previa en el paciente de manifestaciones de hipersensibilidad a la fosfomicina.

3.3.7. RESPIVENT S 25/250 µg

Expediente : 20063194

Radicado : 2013064687

Fecha : 2013/06/14

Fecha recibido C.R: 2014/08/22

Interesado : El Grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

Composición: Cada dosis contiene fluticasona propionato 0,2500 mg + salmeterol base 0,02500 mg.

Forma farmacéutica: Aerosoles

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 las indicaciones contraindicaciones y advertencias para el producto. El interesado señala que toma las indicaciones contraindicaciones y advertencias de lo conceptuado en el Acta No. 05 de 2012, numeral 3.3.9. y que estas fueron editadas eliminando información relativa a estudios hechos con el medicamento innovador los cuales no pueden ser usados por el producto de la referencia (se eliminaron textos), las indicaciones contraindicaciones y advertencias fueron incluidas en el inserto el cual fue recomendado por Comisión Revisora en el Acta No. 41 de 2013, numeral 3.13.46. Revisando en este inserto y comparándolo con la información farmacológica aprobada por Comisión Revisora en el Acta No. 05 de 2012, numeral 3.3.9., se considera que los textos eliminados deben ser revisados por Comisión Revisora y que esta mediante un concepto indique si estos efectivamente no deben ser incluidos en las contraindicaciones y advertencias del producto de la referencia más cuando en ellos se menciona una interacción con el Ketoconazol. En caso tal que estos textos deban ser incluidos en el inserto el grupo de Registros Sanitarios solicita a sala que recomiende como deben quedar las indicaciones contraindicaciones y advertencias en el inserto y para el producto. Si no es

Acta No. 21 de 2014

Página 305 de 362

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

necesario que sean incluidos estos textos en el inserto de todas formas se solicita cordialmente que recomiende como deben quedar las indicaciones contraindicaciones y advertencias para el producto de la referencia.

Los textos eliminados en el inserto son:

En los estudios realizados en pacientes con EPOC que recibieron tratamiento con Fluticasona - Salmeterol, se produjo un aumento en la tasa de notificaciones de neumonía.

La información proveniente de un estudio a gran escala realizado en Estados Unidos (SMART), el cual comparó la seguridad de Serevent (un componente Salmeterol) o de placebo, cuando fueron administrados en forma adicional a la terapia regular del paciente, mostró un incremento significativo en el número de muertes relacionadas con el asma en el grupo de pacientes que se encontraban recibiendo terapia con Serevent. La información de este estudio, sugiere que los pacientes afro-americanos bajo terapia con Serevent, podrían encontrarse bajo un riesgo mayor de desarrollar eventos respiratorios graves relacionados con el medicamento en comparación con los pacientes a los que se administró placebo. Se desconoce si este incremento se debió a factores farmacogenéticos o a otros factores. El estudio SMART no fue diseñado para determinar si el uso concurrente de corticoesteroides inhalados modifica el riesgo de experimentar muerte relacionada con el asma.

En un estudio sobre interacciones medicamentosas, se observó que el uso concomitante de ketoconazol sistémico incrementa el grado de exposición a Serevent. Esto podría ocasionar una prolongación en el intervalo QTc. Se debe tener cuidado al coadministrar potentes inhibidores de la isoenzima CYP3A4 (p.ej., ketoconazol) con Serevent.

En cuanto el embarazo y lactancia en el inserto allegado por el interesado se indica:

Embarazo y lactancia: La administración de fármacos durante el embarazo y la lactancia sólo debe considerarse solo si los beneficios para la madre son mayores que los riesgos para el feto.

Cundo debería indicarse (...) solo si los beneficios para la madre son mayores que los riesgos para él bebe o feto, ya que un lactante no es feto.

Se adjunta el inserto versión 1.0 y se describen las indicaciones contraindicaciones y advertencias recomendadas por Comisión Revisora en el Acta No. 05 de 2012 numeral 3.3.9. en los antecedentes.

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:

Indicaciones:

- Enfermedad obstructiva reversible de las vías aéreas (EORVA):

Fluticazona-salmeterol está 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 corticosteroide inhalado).

Esto puede comprender:

Pacientes bajo tratamiento eficaz de mantenimiento con dosis de agonistas beta de acción prolongada y corticosteroides inhalados.

Pacientes que se encuentren sintomáticos bajo el tratamiento actual con un corticosteroide inhalado.

Pacientes bajo tratamiento con un broncodilatador regular que requieran corticosteroides inhalados.

- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC):

Fluticazona-salmeterol está indicado para el tratamiento regular de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), tal como bronquitis crónica y enfisema.

Contraindicaciones:

Fluticazona-salmeterol está contraindicado en pacientes con historia de hipersensibilidad a cualquiera de sus ingredientes.

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.

Fluticazona-salmeterol inhalador 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 fluticazona-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 fluticazona-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.

En los estudios realizados en pacientes con EPOC que recibieron tratamiento con fluticazona-salmeterol, se produjo un aumento en la tasa de notificaciones de neumonía. 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, fluticazona-salmeterol debe administrarse con precaución a los pacientes con tuberculosis pulmonar activa o quiescente.

Fluticazona-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, fluticazona-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, fluticazona-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 fluticazona-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 mayor 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.

En muy raras ocasiones, ha habido reportes de incrementos de las concentraciones sanguíneas de glucosa y esto debería ser considerado cuando se prescriba fluticazona-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.

La información proveniente de un estudio a gran escala realizado en Estados Unidos (SMART), el cual comparó la seguridad de salmeterol o de placebo, cuando fueron administrados en forma adicional a la terapia regular del paciente, mostró un incremento significativo en el número de muertes relacionadas con el asma en el grupo de pacientes que se encontraban recibiendo terapia con Serevent. La información de este estudio, sugiere que los pacientes afro-americanos bajo terapia con Serevent, podrían encontrarse bajo un riesgo mayor de desarrollar eventos respiratorios graves relacionados con el medicamento en comparación con los pacientes a los que se administró placebo. Se desconoce si este incremento se debió a factores farmacogenéticos o a otros factores. El estudio SMART no fue diseñado para determinar si el uso concurrente de corticoesteroides inhalados modifica el riesgo de experimentar muerte relacionada con el asma.

En un estudio sobre interacciones medicamentosas, se observó que el uso concomitante de ketoconazol sistémico incrementa el grado de exposición a Serevent. Esto podría ocasionar una prolongación en el intervalo QTc. Se debe tener cuidado al coadministrar potentes inhibidores de la isoenzima CYP3A4 (p.ej., ketoconazol) con salmeterol.

Embarazo y lactancia: La administración de fármacos durante el embarazo y la lactancia sólo debe considerarse si el beneficio previsto para la madre es mayor que cualquier riesgo posible para el feto o bebé.

No hay suficiente experiencia con el uso de xinafoato de salmeterol y propionato de fluticasona en el embarazo y la lactancia humanos.

3.3.8. IMURAN 50 mg

Expediente : 46266

Radicado : 2013149733

Fecha : 2014/08/26

Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos.

Composición: Cada tableta recubierta contiene azatioprina 50 mg

Forma farmacéutica: Tableta cubierta (gragea)

Indicaciones: Agente inmunosupresor útil en la prevención del rechazo de trasplantes y en algunas enfermedades autoinmunes como artritis reumatoidea. Lupus eritematoso sistémico, púrpura, trombocitopenia idiopática, anemia hemolítica autoinmune.

Contraindicaciones: Administrar con precaución en pacientes con enfermedad hepática o renal. Debe considerarse la relación riesgo/beneficio. Especialmente durante el primer trimestre de embarazo y en la lactancia. No se recomienda en embarazadas que padezcan artritis reumatoidea. Su uso simultaneo con agentes Anti Tnf Alfa en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) se ha asociado ocasionalmente a la aparición del linfoma hepatoesplénico de células T.

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 las indicaciones, contraindicaciones, precauciones y advertencias para el producto de referencia:

Indicaciones: Agente inmunosupresor útil en la prevención del rechazo de trasplantes y en algunas enfermedades autoinmunes como artritis reumatoidea. Lupus eritematoso sistémico, púrpura trombocitopenia idiopática, anemia hemolítica autoinmune.

Contraindicaciones y Advertencias: Hipersensibilidad al medicamento. Administrar con precaución en pacientes con enfermedad hepática o renal. Debe considerarse la relación riesgo/beneficio especialmente durante el primer trimestre de embarazo y en la lactancia. No se recomienda en embarazadas que padezcan artritis reumatoidea. Use el medicamento bajo estricta prescripción y vigilancia médica.

Precauciones: Su uso simultáneo con agentes ANTI TNF alfa en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) se ha asociado ocasionalmente a la aparición del linfoma hepato esplénico de células T

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, así:

Indicaciones: Agente inmunosupresor útil en la prevención del rechazo de trasplantes y en algunas enfermedades autoinmunes como artritis reumatoidea. Lupus eritematoso sistémico, púrpura trombocitopenica idiopática, anemia hemolítica autoinmune.

Contraindicaciones y Advertencias: Hipersensibilidad al medicamento. Administrar con precaución en pacientes con enfermedad hepática o renal. Debe considerarse la relación riesgo/beneficio especialmente durante el primer trimestre de embarazo y en la lactancia. No se recomienda en embarazadas que padezcan artritis reumatoidea. Use el medicamento bajo estricta prescripción y vigilancia médica.

Precauciones: Su uso simultáneo con agentes ANTI TNF alfa en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) se ha asociado ocasionalmente a la aparición del linfoma hepato esplénico de células T

3.3.9. OZURDEX®

Expediente : 20017684
Radicado : 2014073509
Fecha : 18/06/2014
Interesado : Allergan INC.

Composición: Cada implante contiene 700 µg de dexametasona

Forma farmacéutica: Implantes y sistemas intrauterinos e intraoculares

Indicaciones: Indicado para el tratamiento de pacientes adultos con edema macular debido a oclusión de las venas retíneas ramales (BRVO) o a oclusión de las venas retíneas centrales (CRVO). Tratamiento uveítis no infecciosa que afecta el segmento posterior del ojo.

Contraindicaciones: Pacientes con una infección ocular o periocular activa o sospechosa, incluyendo la mayoría de las patologías virales de la córnea y la conjuntiva, en aquellas queratitis simple por herpes epitelial activo (queratitis dendrítica), vaccinia, varicela, infecciones micobacteriales y patologías micóticas. Pacientes con glaucoma avanzado.

Pacientes con hipersensibilidad a la dexametasona o a cualquiera de los demás componentes del producto.

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

Nuevas Indicaciones:

Tratamiento de pacientes adultos con edema macular debido a la oclusión de las venas retíneas ramales (BRVO) o a oclusión de las venas retíneas centrales (CRVO), Tratamiento de uveítis no infecciosa que afecta el segmento posterior del ojo. Edema macular diabético

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la modificación de indicaciones para el producto de la referencia, quedando así:

Nuevas Indicaciones:

Tratamiento de pacientes adultos con edema macular debido a la oclusión de las venas retíneas ramales (BRVO) o a oclusión de las venas retíneas centrales (CRVO), Tratamiento de uveítis no infecciosa que afecta el segmento posterior del ojo. Edema macular diabético

3.4. MODIFICACIÓN DE CONTRAINDICACIONES

3.4.1. TIOLCOLSID 4 mg TABLETAS TIOLCOLSID FORTE TIOLCOLSID 4 mg /2 mL SOLUCIÓN INYECTABLE TIOLCOLSID FORTE SOLUCIÓN INYECTABLE TIOLCOLFEN 400 mg TIOLCOLFEN FORTE

Expediente : 19990096/20023655/20063893/20070986/20009888/20028543
Radicado : 2014091977
Fecha : 2014/07/25
Interesado : Galeno Química S.A.

Composición: Cada tableta contiene tiocolchicosido 4 mg

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Relajante muscular de acción central

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al producto. Embarazo, lactancia, no debe emplearse en menores de 18 años. Puede producir reacciones de fotosensibilidad, por lo tanto no es recomendable la exposición solar mientras se ingiere el medicamento. Reducir la dosis en caso de diarrea.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de la modificación en contraindicaciones, precauciones o advertencias para los productos de la referencia.

- Modificación en Contraindicaciones, precauciones o advertencias:

Nuevas Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al medicamento. No se administre durante el embarazo, lactancia, ni a mujeres en edad fértil que no estén utilizando algún método anticonceptivo adecuado. No se administre a menores de 18 años. No se recomienda para uso a largo plazo o en patologías crónicas. Dosis máxima vía oral: 8 mg cada 12 horas (máximo 16 mg al día), por no más de 7 días. Dosis máxima intramuscular: 4 mg cada 12 horas (es decir, 8 mg al día), por no más de 5 días.

Acta No. 21 de 2014

Página 314 de 362

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Nuevas Advertencias:

No se recomienda para uso a largo plazo o en patologías crónicas. Dosis máxima por vía oral: 8 mg cada 12 horas (máximo 16 mg al día), por no más de 7 días. Dosis máxima intramuscular: 4 mg cada 12 horas (es decir, 8 mg al día), por no más de 5 días. Puede producir reacciones de fotosensibilidad, por lo tanto no es recomendable la exposición solar mientras se ingiere el medicamento. Reducir la dosis en caso de diarrea.

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, únicamente así:

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al medicamento.
- No se administre durante el embarazo, lactancia, ni a mujeres en edad fértil que no estén utilizando algún método anticonceptivo adecuado.
- No se administre a menores de 16 años.
- No debe utilizarse en el tratamiento de trastornos del músculo esquelético de carácter crónico.

Precauciones y Advertencias:

- La dosis oral recomendada máxima es de 8 mg cada 12 horas (16 mg al día), durante un máximo de 7 días. Cuando se administra por vía intramuscular, la dosis máxima debe ser de 4 mg cada 12 horas (8 mg al día), durante un máximo de 5 días.
- Reducir la dosis en caso de diarrea.
- Puede producir reacciones de fotosensibilidad, por lo tanto no es recomendable la exposición solar mientras se ingiere el medicamento.
- Los estudios preclínicos demostraron que el metabolito M2 del Tiocolchicósido (SL59.0955) indujo aneuploidia (es decir, un número desigual de cromosomas en células que se dividen) en concentraciones próximas a la exposición humana observada con dosis de 8 mg dos veces al día por vía oral. La aneuploidia se considera un factor de riesgo para la teratogenicidad, la toxicidad embrio-fetal, el aborto espontáneo y la reducción de la fertilidad masculina, así como un posible factor de riesgo para el cáncer.

3.4.2. NORAYER- G CONTRA LOS SINTOMAS DE LA GRIPA

Expediente : 19937061
Radicado : 2014101464
Fecha : 2014/08/14
Interesado : Tecnoquimicas S.A.

Composición: Cada cápsula contiene cetirizina diclorhidrato equivalente a cetirizina base 3,33 mg, fenilefrina clorhidrato 10 mg, ibuprofeno granulado equivalente a ibuprofeno 200 mg

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Indicaciones: Alivio sintomático del resfriado común

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de la fórmula. No administrar durante el embarazo y la lactancia. No utilizar en hipertensos, diabéticos, hipertiroides, glaucoma, hipertrofia prostática, isquemia del miocardio, en casos de arritmias cardíacas y úlcera gástrica. No utilizar en caso de insuficiencia renal o hepática

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de la Modificación en Contraindicaciones, precauciones o advertencias.

-Modificación en Contraindicaciones, precauciones o advertencias:

Nuevas Contraindicaciones y advertencias:

Hipersensibilidad al principio activo o a sus excipientes. Reacciones alérgicas al ácido acetilsalicílico o a otros AINEs. Asma, broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico. Desórdenes de la coagulación. Enfermedad cardiovascular. Úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedente de enfermedad ácido péptica. Disfunción hepática moderada y severa. No administrar durante el embarazo en especial durante el tercer trimestre y la lactancia. No tomar este medicamento si ha tomado en las últimas semanas inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO) o digitálicos. Niños menores de 12 años. Insuficiencia renal grave (depuración de creatinina <30 mL/min). Se recomienda que debe iniciar el tratamiento con las dosis más bajas. El uso concomitante con el ácido acetilsalicílico (ASA) incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones. No administrar a

Acta No. 21 de 2014

Página 316 de 362

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

pacientes hipertensos, diabéticos, hipertiroides, con glaucoma, hipertrofia prostática, isquemia del miocardio y en casos de arritmias cardíacas.

Precauciones: No consumir bebidas alcohólicas cuando se esté tomando este producto. Si persisten o empeoran los síntomas por más de 5 días y en casos de sobredosis, consulte con su médico. Debe usarse por períodos cortos de tiempo, excepto bajo indicación y supervisión médica.

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 y Advertencias:

Hipersensibilidad al principio activo o a sus excipientes. Reacciones alérgicas al ácido acetilsalicílico o a otros AINEs. Asma, broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico. Desórdenes de la coagulación. Enfermedad cardiovascular. Úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedente de enfermedad ácido péptica. Disfunción hepática moderada y severa. No administrar durante el embarazo en especial durante el tercer trimestre y la lactancia. No tomar este medicamento si ha tomado en las últimas semanas inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO) o digitálicos. Niños menores de 12 años. Insuficiencia renal grave (depuración de creatinina <30 mL/min). Se recomienda que debe iniciar el tratamiento con las dosis más bajas. El uso concomitante con el ácido acetilsalicílico (ASA) incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones. No administrar a pacientes hipertensos, diabéticos, hipertiroides, con glaucoma, hipertrofia prostática, isquemia del miocardio y en casos de arritmias cardíacas.

Nuevas Precauciones:

No consumir bebidas alcohólicas cuando se esté tomando este producto. Si persisten o empeoran los síntomas por más de 5 días y en casos de sobredosis, consulte con su médico. Debe usarse por períodos cortos de tiempo, excepto bajo indicación y supervisión médica.

3.4.3. ULTIBRO- BREEZHALER®

Expediente : 20064394
Radicado : 2014100414
Fecha : 2014/08/12
Interesado : Novartis de Colombia S.A

Composición: Cada cápsula contiene 143 µg de maleato de indacaterol equivalente a indacaterol 110 µg, 63 µg de bromuro de glicopirronio equivalente a glicopirronio 50 µg

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Indicaciones: 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: En pacientes con hipersensibilidad al indacaterol, glicopirronio o a cualquiera de los excipientes.

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
- Inclusión reacciones adversas
- Inserto y declaración sucinta 2013-PSB/GLC-0661-s de 14 de marzo de 2014

Nuevas Contraindicaciones:

Ultibro Breezhaler está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al indacaterol o al glicopirronio, que son componentes de Ultibro Breezhaler, o a cualquiera de los excipientes.

Nuevas Advertencias y Precauciones

Hipersensibilidad:

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad inmediatamente después de la administración de indacaterol o de glicopirronio, que son componentes de Ultibro Breezhaler. Si se manifiestan signos indicativos de reacciones alérgicas, especialmente angioedemas (lo cual incluye 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. 21 de 2014

Página 318 de 362

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

-Inclusión en reacciones adversas:

Reacciones adversas en notificaciones espontáneas y casos publicados (de frecuencia desconocida)

Durante la comercialización del producto se ha notificado la siguiente reacción adversa: angioedema (de frecuencia desconocida).

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

3.4.4. GRACIAL® COMPRIMIDOS

Expediente : 19973516
Radicado : 2014092989
Fecha : 2014/07/29
Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S

Composición: Cada comprimido contiene: Desogestrel (comprimido azul) 0.025 mg, desogestrel (comprimido blanco) 0.12500 mg, etinilestradiol (comprimido azul) 0,04000 mg, etinilestradiol (comprimido blanco) 0,03000 mg

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Anticonceptivo hormonal, tratamiento del acné vulgar leve a moderado.

Contraindicaciones: Contraindicado en pacientes con trombosis venosa o arterial existente o antecedentes de la misma, embolismo pulmonar, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular. Síntomas premonitorios existentes de una trombosis o antecedentes de los mismos.

Historia de migraña con síntomas neurológicos focales.

Diabetes mellitus con alteraciones vasculares. Alteraciones hepáticas graves existentes o antecedentes de las mismas, mientras los valores de la función hepática no hayan

vuelto a ser normales. Pancreatitis o historia de la misma, si se asocian con hipertrigliceridemia severa.

Síndromes de rotor y de Dubin Johnson. Tumores hepáticos existentes o antecedentes de los mismos (malignos o benignos). Existencia o sospecha de neoplasias de los órganos genitales o cáncer de mama, si son dependientes de esteroides sexuales. Hemorragias vaginales sin diagnosticar. Hiperplasia endometrial. Existencia o sospecha de embarazo. Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes.

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 y Advertencias.
- Inserto e Información para prescribir versión 04-2014

Nuevas Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias:

Contraindicado en pacientes con trombosis venosa o arterial existente o antecedentes de la misma, embolismo pulmonar, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular. Síntomas premonitorios existentes de una trombosis o antecedentes de los mismos. Historia de migraña con síntomas neurológicos focales. Diabetes mellitus con alteraciones vasculares. Alteraciones hepáticas graves existentes o antecedentes de las mismas, mientras los valores de la función hepática no hayan vuelto a ser normales. Cirugía mayor con inmovilización prolongada. Pancreatitis o historia de la misma, si se asocian con hipertrigliceridemia severa. Síndromes de rotor y de Dubin Johnson. Tumores hepáticos existentes o antecedentes de los mismos (malignos o benignos). Existencia o sospecha de neoplasias de los órganos genitales o cáncer de mama, si son dependientes de esteroides sexuales. Hemorragias vaginales sin diagnosticar. Hiperplasia endometrial. Existencia o sospecha de embarazo. Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes.

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 y Advertencias.
- Inserto e Información para prescribir versión 04-2014

Nuevas Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias:

Contraindicado en pacientes con trombosis venosa o arterial existente o antecedentes de la misma, embolismo pulmonar, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular. Síntomas premonitorios existentes de una trombosis o antecedentes de los mismos. Historia de migraña con síntomas neurológicos focales. Diabetes mellitus con alteraciones vasculares. Alteraciones hepáticas graves existentes o antecedentes de las mismas, mientras los valores de la función hepática no hayan vuelto a ser normales. Cirugía mayor con inmovilización prolongada. Pancreatitis o historia de la misma, si se asocian con hipertrigliceridemia severa. Síndromes de rotor y de Dubin Johnson. Tumores hepáticos existentes o antecedentes de los mismos (malignos o benignos). Existencia o sospecha de neoplasias de los órganos genitales o cáncer de mama, si son dependientes de esteroides sexuales. Hemorragias vaginales sin diagnosticar. Hiperplasia endometrial. Existencia o sospecha de embarazo. Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes.

3.4.5. MARVELON® TABLETAS

Expediente : 204090
Radicado : 2014092967
Fecha : 2014/07/29
Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S

Composición: Cada tableta contiene desogestrel 0.15 mg, etinilestradiol 0,03 mg

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Anticonceptivo oral

Contraindicaciones: Antecedentes de tromboflebitis de las venas profundas y trastornos tromboembólicos, arteriopatía de las coronarias o enfermedad cerebrovascular, carcinoma mamario conocido o sospechado, perturbaciones de la función hepática, antecedentes de ictericia ideopática del embarazo, síndrome de Dubin Johson, 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 y Advertencias
- Información para prescribir versión 04-2014

Nuevas Contraindicaciones, Precauciones y 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.
- Cirugía mayor con inmovilización prolongada.
- 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
- Sangrado vaginal sin diagnóstico.
- Embarazo conocido o sospecha de embarazo.
- Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de Marvelon

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 y Advertencias
- Información para prescribir versión 04-2014

Nuevas Contraindicaciones, Precauciones y 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.
- Cirugía mayor con inmovilización prolongada.
- 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
- Sangrado vaginal sin diagnóstico.
- Embarazo conocido o sospecha de embarazo.
- Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de Marvelon.

3.4.6. NOVORAPID 100 U/mL

Expediente : 19910693
Radicado : 2014095253
Fecha : 2014/07/31
Interesado : Novo Nordisk Colombia S.A.S.

Composición: Cada 1 mL de solución inyectable contiene insulina aspartato (origen ADN recombinante, *Saccharomyces cerevisiae*) una unidad de insulina aspartato corresponde a 6 nmol, equivalente a 0,035mg de sal-libre de insulina asparto anhidro

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Tratamiento de la diabetes mellitus en adultos, adolescentes y niños de 2 años de edad o más

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

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 Precauciones y Advertencias.
- Inserto versión STF 8-9500-00-002-1 basado en STF Q1 de 2014.

Nuevas Advertencias Especiales y Precauciones para el uso:

Una dosis inadecuada o la interrupción del tratamiento, especialmente en la diabetes tipo 1, puede llevar a hiperglucemia y cetoacidosis diabética. Se puede presentar hipoglucemia si la dosis de insulina es demasiado alta en relación con la necesidad de insulina. El cambio de un paciente a otro tipo o marca de insulina debe ser hecho bajo estricta supervisión médica. Se pueden presentar reacciones en el sitio de inyección/infusión. Si se utiliza en combinación con tiazolidinedionas, se deben observar los signos y síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva, especialmente en pacientes con factores de riesgo para el desarrollo de insuficiencia cardíaca congestiva. En los pacientes mayores y en pacientes con insuficiencia renal o hepática, se debe intensificar el monitoreo de la glucosa y ajustar la dosis de NovoRapid® de manera individual. El tratamiento con NovoRapid® puede considerarse durante el embarazo y lactancia.

La administración de insulina puede provocar la formación de anticuerpos a la insulina, lo cual raramente puede requerir un ajuste de la dosis de insulina.

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 Precauciones y Advertencias.
- Inserto versión STF 8-9500-00-002-1 basado en STF Q1 de 2014.

Nuevas Advertencias Especiales y Precauciones para el uso:

Una dosis inadecuada o la interrupción del tratamiento, especialmente en la diabetes tipo 1, puede llevar a hiperglucemia y cetoacidosis diabética. Se puede presentar hipoglucemia si la dosis de insulina es demasiado alta en relación con

la necesidad de insulina. El cambio de un paciente a otro tipo o marca de insulina debe ser hecho bajo estricta supervisión médica. Se pueden presentar reacciones en el sitio de inyección/infusión. Si se utiliza en combinación con tiazolidinedionas, se deben observar los signos y síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva, especialmente en pacientes con factores de riesgo para el desarrollo de insuficiencia cardíaca congestiva. En los pacientes mayores y en pacientes con insuficiencia renal o hepática, se debe intensificar el monitoreo de la glucosa y ajustar la dosis de NovoRapid® de manera individual. El tratamiento con NovoRapid® puede considerarse durante el embarazo y lactancia.

La administración de insulina puede provocar la formación de anticuerpos a la insulina, lo cual raramente puede requerir un ajuste de la dosis de insulina.

3.4.7. BI PRETERAX 10 mg

Expediente : 20020798
Radicado : 2014091397
Fecha : 2014/07/25
Interesado : Laboratorios Biopas S.A

Composición: Cada tableta contiene perindopril arginina equivalente a perindopril 10 mg, indapamida 2.5 mg.

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Como terapia de sustitución para el tratamiento de la hipertensión arterial esencial, en pacientes ya controlados con perindopril e indapamida administrados de forma concomitante a la misma dosis

Contraindicaciones:

Relacionadas con perindopril:

- Hipersensibilidad a perindopril o a cualquier otro inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA)
- Antecedentes de angioedema (edema de quíncke) relacionados con la terapia previa de un IECA angioedema idiopático / hereditario.
- Segundo y tercer trimestre de embarazo

Relacionadas con indapamida:

Acta No. 21 de 2014

Página 325 de 362

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

- Hipersensibilidad a indapamida o a cualquier otra sulfonamida.
- Encefalopatía hepática.
- Insuficiencia hepática grave.
- Hipopotasemia.
- Como regla general, es desaconsejable utilizar este medicamento en combinación con fármacos no antiarrítmicos que produzcan “torsades de pointes”
- Lactancia

Relacionadas con bi preterax 10 mg:

- Hipersensibilidad a cualquiera de los excipientes
- Insuficiencia renal grave y moderada (aclaración de creatinina por debajo de 60 ml / min) Debido a la falta de suficiente experiencia terapéutica, bi preterax 10 mg comprimidos no debe utilizarse en:
 - Pacientes dializados.
 - Pacientes con insuficiencia cardiaca descompensada no tratada.

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
- Reacciones Adversas – Embarazo y Lactancia
- Inserto e información para prescribir Versión 01.2014
- Resumen de las características del producto Versión 01.2014

Nuevas Advertencias y precauciones especiales de empleo:

Advertencias especiales:

Común a perindopril e indapamida:

Litio: La combinación de litio con la asociación de perindopril e indapamida no está generalmente recomendada

Relacionadas con perindopril:

Neutropenia/agranulocitosis:

Se ha comunicado neutropenia/agranulocitosis, trombocitopenia y anemia en pacientes tratados con IECAs. En pacientes con función renal normal y sin otras complicaciones, raramente se presenta neutropenia. Perindopril debe utilizarse con extrema precaución

Acta No. 21 de 2014

Página 326 de 362

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

en pacientes con colagenosis vascular, terapia inmunosupresora, tratamiento con alopurinol o procainamida, o una combinación de estos factores de riesgo, especialmente si hay una alteración renal previa. Algunos de estos pacientes desarrollaron infecciones graves, de los cuales unos pocos no respondieron a una terapia antibiótica intensiva. Si se utiliza perindopril en este tipo de pacientes, se recomienda una monitorización periódica del recuento de glóbulos blancos y se deberá dar instrucciones a los pacientes para que comuniquen cualquier signo de infección (por ejemplo: dolor de garganta, fiebre).

Hipersensibilidad/ angioedema:

Se ha descrito en raras ocasiones edema angioneurótico de la cara, extremidades, labios, lengua, glotis y/o laringe en pacientes tratados con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, incluyendo perindopril. Esto puede producirse en cualquier momento del tratamiento. En estos casos, se debe suspender inmediatamente el tratamiento con perindopril y se debe establecer una monitorización adecuada para asegurar una completa resolución de los síntomas antes de dar de alta al paciente.

En aquellos casos en los que la inflamación se limitaba a la cara y los labios, el cuadro clínico desapareció generalmente sin tratamiento, aunque los antihistamínicos fueron útiles para aliviar los síntomas.

El angioedema asociado a un edema laríngeo puede ser mortal. Cuando haya una afectación de la lengua, la glotis o la laringe que pueda provocar una obstrucción de las vías respiratorias, deberá administrarse inmediatamente un tratamiento adecuado que puede incluir una inyección subcutánea de solución de epinefrina 1:1.000 (0,3 ml a 0,5 ml) y/o otras medidas para asegurar unas vías respiratorias permeables.

Se ha descrito una mayor incidencia de casos de angioedema en pacientes de raza negra tratados con IECAs en comparación con pacientes de raza no negra.

Los pacientes con antecedentes de angioedema no relacionado con la toma de IECAs pueden tener un mayor riesgo de angioedema mientras reciben un IECA.

Se ha descrito raramente angioedema intestinal en pacientes tratados con IECAs. Estos pacientes presentaron dolor abdominal (con o sin náuseas o vómitos); en algunos casos no hubo angioedema facial previo y los niveles de esterasa C-1 eran normales. El angioedema se diagnosticó mediante diversos procedimientos incluyendo TAC abdominal, ultrasonidos o cirugía y los síntomas revirtieron tras interrumpir el tratamiento con el IECA. El angioedema intestinal deberá incluirse en el diagnóstico diferencial de los pacientes tratados con IECAs que presenten dolor abdominal.

Reacciones anafilácticas durante desensibilización:

Se han comunicado casos aislados de pacientes que experimentaban reacciones anafilactoides prolongadas con amenaza vital, mientras recibían IECAs durante tratamientos de desensibilización con veneno de himenópteros (abejas, avispa). Los IECAs se deben utilizar con precaución en pacientes alérgicos tratados con desensibilización y deben evitarse en aquellos que sigan inmunoterapia con venenos. Sin embargo, estas reacciones se pueden evitar mediante la retirada temporal del IECA, durante al menos 24 horas antes del tratamiento, en aquellos pacientes que requieren IECAs y desensibilización.

Reacciones anafilácticas durante aféresis de LDL:

Raramente, se han notificado reacciones anafilactoides con amenaza vital en pacientes tratados con IECAs durante la aféresis de lipoproteínas de baja densidad (LDL) con sulfato de dextrano. Estas reacciones se evitaron mediante la suspensión temporal del tratamiento con el IECA antes de cada aféresis.

Pacientes hemodializados:

Se han descrito reacciones anafilactoides en pacientes dializados con membranas de alto flujo (por ejemplo, AN 69®) y tratados simultáneamente con un IECA. En estos pacientes se deberá considerar el uso de otro tipo de membrana de diálisis u otro agente antihipertensivo de diferente clase.

Diuréticos ahorradores de potasio, sales de potasio:

La combinación de perindopril con diuréticos ahorradores de potasio, sales de potasio, no está generalmente recomendada.

Embarazo:

No debe iniciarse durante el embarazo el tratamiento con IECAs. A menos que la continuación del tratamiento con IECAs se considere indispensable, las pacientes que planeen un embarazo deben ser cambiadas a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad establecido para su uso durante el embarazo. Cuando se confirma el embarazo, el tratamiento con IECAs debe interrumpirse inmediatamente y, si se considera adecuado, debe iniciarse un tratamiento alternativo.

Relacionadas con indapamida:

En caso de afectación hepática, los diuréticos tiazídicos y afines pueden inducir una encefalopatía hepática. En este caso, se debe suspender inmediatamente la administración del diurético.

Fotosensibilidad:

Se han descrito casos de reacciones de fotosensibilidad con tiazidas y diuréticos tiazídicos relacionados. Si la reacción de fotosensibilidad aparece durante el tratamiento, se recomienda la interrupción del tratamiento. Si se considera necesaria una readministración del diurético, se recomienda proteger las zonas expuestas al sol o a la radiación artificial UVA.

Precauciones especiales de empleo

Común a perindopril e indapamida:

Insuficiencia renal:

En caso de insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <60 ml/min), el tratamiento está contraindicado.

En algunos hipertensos sin lesión renal previa aparente y cuya evaluación ponga de relieve una insuficiencia renal funcional, se interrumpirá el tratamiento y posteriormente se iniciará de nuevo con una dosis reducida o bien con uno solo de los componentes.

En estos enfermos, la práctica médica normal requiere una monitorización periódica del potasio y de la creatinina después de 15 días de tratamiento y, posteriormente, cada 2 meses durante el período de estabilización terapéutica. Se ha comunicado insuficiencia renal principalmente en pacientes con insuficiencia cardíaca grave o enfermedad renal subyacente, incluyendo estenosis de la arteria renal.

El medicamento no se recomienda en caso de estenosis de la arteria renal bilateral o de un único riñón funcional.

Hipotensión y desequilibrio hidroelectrolítico:

Hay un riesgo de hipotensión súbita en presencia de depleción sódica preexistente (en particular en individuos con estenosis de la arteria renal). Por tanto, se investigarán sistemáticamente los signos clínicos de desequilibrio hidroelectrolítico que puedan sobrevenir con motivo de un episodio intercurrente de diarrea o vómitos. En estos pacientes se monitorizarán de forma regular los electrolitos plasmáticos.

Una hipotensión importante puede necesitar la aplicación de una perfusión intravenosa de solución salina isotónica.

Acta No. 21 de 2014

Página 329 de 362

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

La hipotensión transitoria no es una contraindicación para proseguir el tratamiento. Después de restablecer una volemia y una presión arterial satisfactorias, es posible reanudar el tratamiento con una dosis reducida o bien con uno solo de los componentes.

Potasemia:

La asociación de perindopril e indapamida no excluye la aparición de hipopotasemia, sobre todo en pacientes diabéticos o con insuficiencia renal.

Como ocurre con todos los antihipertensivos en combinación con un diurético, es

necesario controlar de manera regular el potasio plasmático.

Advertencia sobre excipientes:

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia), o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Relacionadas con perindopril:

Tos:

Se ha descrito una tos seca al usar inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. Ésta se caracteriza por su persistencia, así como por su desaparición al suspender el tratamiento. Si aparece este síntoma, se debe tener en cuenta la etiología iatrogénica. En el caso en que la prescripción de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina sea indispensable, se considerará la continuación del tratamiento.

Niños y adolescentes:

No se ha establecido ni la eficacia ni la tolerancia del perindopril, solo o asociado, en niños y adolescentes.

Riesgo de hipotensión arterial y/o de insuficiencia renal (en caso de insuficiencia cardíaca, reducción hidrosalina, etc.):

Se ha observado una estimulación pronunciada del sistema renina-angiotensina-aldosterona durante reducciones hidrosalinas importantes (dieta estricta baja en sal o tratamiento diurético prolongado), en pacientes con una presión arterial inicialmente baja, en caso de estenosis de la arteria renal, insuficiencia cardíaca congestiva o cirrosis ascítico-edematosa.

Acta No. 21 de 2014

Página 330 de 362

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

El bloqueo de este sistema por un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina puede provocar, sobre todo tras la primera toma y en el transcurso de las dos primeras semanas de tratamiento, un descenso brusco de la presión arterial y/o una elevación de la creatinina plasmática que muestre una insuficiencia renal funcional.

A veces, esto puede desencadenarse de forma aguda, aunque raramente, y con un plazo de tiempo variable para su aparición.

En estos casos, el tratamiento debe iniciarse a una dosis menor y aumentarla progresivamente.

Pacientes de edad avanzada:

Se debe valorar la función renal y la potasemia antes de comenzar el tratamiento. La dosis se adaptará posteriormente en función de la respuesta de la presión arterial, especialmente si hay reducción hidrosalina, a fin de evitar una hipotensión repentina.

Pacientes con aterosclerosis conocida:

El riesgo de hipotensión es común a todos los pacientes, pero es necesario ser particularmente prudente con los que presentan cardiopatía isquémica o insuficiencia circulatoria cerebral, comenzando en estos casos el tratamiento con una dosis más baja.

Hipertensión renovascular:

El tratamiento de la hipertensión renovascular consiste en revascularización. Sin embargo, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina pueden ser beneficiosos en los enfermos que padecen hipertensión renovascular y que están pendientes de una intervención quirúrgica correctora o cuando dicha intervención no es posible.

El tratamiento con Bi Preterax 10mg, no es adecuado en pacientes con diagnóstico o sospecha de estenosis de la arteria renal, ya que el tratamiento se debe iniciar en un hospital con una dosis menor que la de Bi Preterax 10mg.

Otras poblaciones de riesgo:

En los pacientes con insuficiencia cardíaca grave (estadio IV) o con diabetes insulín dependiente (tendencia espontánea a la hiperpotasemia), el tratamiento con Bi Preterax 10mg, no es adecuado porque el tratamiento deberá iniciarse bajo supervisión médica con una dosis inicial reducida. No se debe interrumpir el tratamiento con un beta-bloqueante en los hipertensos que padezcan insuficiencia coronaria: El IECA se añadirá al beta-bloqueante.

Acta No. 21 de 2014

Página 331 de 362

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Pacientes diabéticos:

Los niveles de glucemia deben ser controlados cuidadosamente en aquellos pacientes diabéticos tratados previamente con antidiabéticos orales o insulina, especialmente durante el primer mes de tratamiento con un IECA.

Diferencias étnicas:

Como ocurre con otros IECAs, el perindopril es aparentemente menos eficaz en la disminución de la presión arterial en la población de raza negra que en las poblaciones de raza no negra, posiblemente debido a una mayor prevalencia de niveles bajos de renina en la población hipertensa de raza negra.

Intervención quirúrgica/anestesia:

En caso de anestesia, y sobre todo cuando el anestésico administrado es un fármaco con capacidad hipotensora, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina pueden causar hipotensión. Por lo tanto se recomienda que el tratamiento con IECAs de acción prolongada, tales como perindopril, se suspenda, cuando sea posible, un día antes de la intervención quirúrgica.

Estenosis de la válvula aórtica o mitral/cardiomiopatía hipertrófica:

Los IECAs deben utilizarse con precaución en pacientes con una obstrucción en el tracto de salida del ventrículo izquierdo.

Insuficiencia hepática:

Rara vez, los IECAs se han asociado con un síndrome que se inicia con una ictericia colestásica y evoluciona a una necrosis hepática fulminante y, en ocasiones muerte. No se comprende el mecanismo de este síndrome. Aquellos pacientes que estén tomando IECAs y que desarrollen ictericia o un aumento considerable de las enzimas hepáticas deben suspender el IECA y recibir un seguimiento médico apropiado.

Hiperpotasemia:

Se han observado elevaciones del potasio sérico en algunos pacientes tratados con IECAs, incluido perindopril. Los factores de riesgo para desarrollar hiperpotasemia incluyen insuficiencia renal, empeoramiento de la función renal, edad (> 70 años), diabetes mellitus, acontecimientos concurrentes, en particular deshidratación, descompensación cardíaca aguda, acidosis metabólica y uso concomitante de

diuréticos ahorradores de potasio (por ejemplo espironolactona, eplerenona, triamtereno o amilorida), suplementos de potasio o sucedáneos de la sal que contienen potasio; o aquellos pacientes tratados con otros medicamentos asociados con aumentos del potasio sérico (por ejemplo heparina).

El uso de suplementos de potasio, diuréticos ahorradores de potasio o sucedáneos de la sal que contienen potasio, particularmente en pacientes con insuficiencia renal, puede conducir a un aumento significativo del potasio sérico. La hiperpotasemia puede causar arritmias graves, algunas veces mortales. Si se considera necesario el uso concomitante de los fármacos antes mencionados, deberán utilizarse con precaución y con una monitorización frecuente del potasio sérico.

Relacionadas con indapamida:

Equilibrio hidroelectrolítico:

Natremia:

Se debe controlar antes de comenzar el tratamiento y luego a intervalos regulares. Cualquier tratamiento diurético puede provocar una hiponatremia de consecuencias a veces graves. La disminución de la natremia puede ser inicialmente asintomática, por lo que es indispensable un control regular. Dicho control debe ser más frecuente en pacientes de edad avanzada y pacientes cirróticos.

Potasemia:

La reducción del potasio con hipopotasemia constituye el riesgo principal de los diuréticos tiazídicos y afines. Se debe prevenir el riesgo de aparición de hipopotasemia ($<3,4$ mmol/l) en algunas poblaciones de alto riesgo, como los pacientes de edad avanzada y/o desnutridos, tanto si están o no polimedicados, los cirróticos con edemas y ascitis, los enfermos coronarios y los que presentan insuficiencia cardíaca. En estos casos, la hipopotasemia aumenta la toxicidad cardíaca de los glucósidos cardíacos y el riesgo de trastornos del ritmo.

Los pacientes que presentan un intervalo QT prolongado, ya sea su origen congénito o iatrogénico, son también de riesgo. La hipopotasemia, así como la bradicardia, actúa como un factor que favorece la aparición de trastornos graves del ritmo, en particular “torsades de pointes”, potencialmente mortales.

En todos los casos, son necesarios controles más frecuentes de la potasemia. El primer control del potasio plasmático se debe efectuar durante la primera semana posterior al inicio del tratamiento.

Si se detecta una hipopotasemia, es necesaria su corrección.

Calcemia:

Los diuréticos tiazídicos y afines pueden disminuir la excreción urinaria de calcio y provocar un aumento ligero y transitorio de la calcemia. Una hipercalcemia manifiesta puede estar relacionada con un hiperparatiroidismo no diagnosticado. En este caso, se debe interrumpir el tratamiento antes de investigar la función paratiroidea.

Glucemia:

En los diabéticos, es importante controlar la glucemia, sobre todo en presencia de hipopotasemia.

Ácido úrico:

En los pacientes hiperuricémicos, puede aumentar la tendencia a las crisis de gota.

Función renal y diuréticos:

Los diuréticos tiazídicos y afines son sólo totalmente eficaces cuando la función renal es normal o está ligeramente alterada (creatininemia inferior a valores del orden de 25 mg/l, es decir, 220 micromol/l para un adulto).

En pacientes de edad avanzada, se debe adaptar la creatininemia en función de la edad, del peso y del sexo del paciente, según la fórmula de Cockcroft:

$$\text{Clcr} = (140 - \text{edad}) \times \text{peso} / 0,814 \times \text{creatininemia}$$

Con: La edad expresada en años

El peso en kg

La creatininemia en micromol/L.

Esta fórmula es válida para un hombre anciano y se debe corregir para las mujeres, multiplicando el resultado por 0,85.

La hipovolemia, secundaria a la pérdida de agua y de sodio inducida por el diurético al principio del tratamiento, implica una reducción del filtrado glomerular. El resultado puede ser un aumento de la urea sanguínea y de la creatininemia. Esta insuficiencia renal transitoria no tiene consecuencias negativas en el paciente con función renal normal, pero puede agravar una insuficiencia renal previa.

Deportistas:

Los deportistas deben saber que este medicamento contiene una sustancia activa que puede inducir una reacción positiva en las pruebas practicadas durante los controles

"anti-doping".

Reacciones adversas

La administración de perindopril inhibe el eje renina-angiotensina-aldosterona y tiende a reducir la pérdida de potasio inducida por la indapamida. En el 6% de los pacientes tratados con BI Preterax 10mg, se observa hipopotasemia (concentración de potasio $<3,4$ mmol/l).

Las siguientes reacciones adversas podrían observarse durante el tratamiento y clasificarse según las siguientes frecuencias:

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).

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Muy raras:

- Trombocitopenia, leucopenia/neutropenia, agranulocitosis, anemia aplásica, anemia hemolítica.
- Se ha comunicado anemia con IECAs en situaciones específicas (pacientes que han recibido trasplantes renales, pacientes en hemodiálisis).

Trastornos psiquiátricos:

Poco Frecuentes: Trastornos del estado de ánimo o del sueño.

Trastornos del sistema nervioso:

Frecuentes: Parestesia, cefalea, mareo, vértigo.

Muy raras: Confusión.

Frecuencia no conocida: Síncope.

Trastornos oculares:

Frecuentes: Alteración de la vista.

Trastornos del oído y del laberinto:

Frecuentes: Acúfenos.

Trastornos vasculares:

Frecuentes: Hipotensión ya sea ortostática o no

Trastornos cardíacos:

Muy raras: Arritmia incluyendo bradicardia, taquicardia ventricular, fibrilación atrial, angina de pecho e infarto de miocardio posiblemente secundario a una hipotensión excesiva en pacientes de alto riesgo.

Frecuencia no conocida: Torsade de pointes (potencialmente fatal)

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Frecuentes: Se ha descrito tos seca al utilizar IECAs. Esta tos se caracteriza por su persistencia, así como por su desaparición al suspender el tratamiento. En presencia de este síntoma, se debe considerar una etiología iatrogénica. Disnea.

Poco Frecuentes: Broncoespasmo.

Muy raras: Neumonía eosinofílica, rinitis.

Trastornos gastrointestinales:

Frecuentes: Estreñimiento, sequedad de boca, náuseas, vómitos, dolor abdominal, disgeusia, dispepsia, diarrea.

Muy raras: Pancreatitis.

Trastornos hepatobiliares:

Muy raras: Hepatitis ya sea citolítica o colestásica

Frecuencia no conocida: En caso de insuficiencia hepática, existe la posibilidad de aparición de encefalopatía hepática

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Frecuentes: Erupción cutánea, prurito, erupciones maculopapulares.

Poco Frecuentes:

- Angioedema de la cara, extremidades, labios, mucosas, lengua, glotis y/o laringe, urticaria
- Reacciones de hipersensibilidad, principalmente dermatológicas, en sujetos con una predisposición a reacciones alérgicas y asmáticas.
- Púrpura.

Posibilidad de agravamiento de un lupus eritematoso diseminado agudo previo.

Muy raras: Eritema multiforme, necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Steven-Johnson.

Se han descrito casos de reacciones de fotosensibilidad

Trastornos musculoesqueléticos, del tejido subcutáneo y de los huesos:

Frecuentes: Calambres musculares.

Trastornos renales y urinarios:

Poco Frecuentes: Insuficiencia renal.

Muy raras: Fallo renal agudo.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama:
Poco Frecuentes: Impotencia.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:
Frecuentes: Astenia.
Poco Frecuentes: Sudoración.

Exploraciones complementarias:

Frecuencia no conocida:

- Intervalo QT del electrocardiograma prolongado
- Glucemia aumentada y uricemia aumentada durante el tratamiento.
- Niveles elevados de enzimas hepáticas.
- Ligero aumento de la urea y de la creatinina plasmáticas, reversible al suspender el tratamiento. Este incremento es más frecuente en caso de estenosis de arterias renales, hipertensión arterial tratada con diuréticos e insuficiencia renal.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

Raras: Hipercalcemia

Frecuencia no conocida:

- Depleción de potasio con hipopotasemia, especialmente grave en ciertas poblaciones de alto riesgo
- Hiperpotasemia, habitualmente transitoria.
- Hiponatremia con hipovolemia que pueden originar deshidratación e hipotensión ortostática.

Embarazo y lactancia

Debido a los efectos de los componentes individuales de esta asociación sobre el embarazo y la lactancia, Bi Preterax 10mg, no está recomendado durante el primer trimestre de embarazo. Bi Preterax 10mg, está contraindicado durante el segundo y tercer trimestres de embarazo.

Bi Preterax 10mg, está contraindicado durante la lactancia. Por tanto se debe tomar una decisión entre abandonar la lactancia o interrumpir el tratamiento con Bi Preterax 10mg, teniendo en cuenta la importancia del tratamiento para la madre.

Embarazo:

Asociado con perindopril:

El uso de IECAs no está recomendado durante el primer trimestre del embarazo. El uso de IECAs está contraindicado durante el segundo y tercer trimestres del embarazo.

Acta No. 21 de 2014

Página 337 de 362

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

La evidencia epidemiológica relativa al riesgo de teratogenicidad tras la exposición a IECAs durante el primer trimestre del embarazo no ha sido concluyente; sin embargo no puede excluirse un pequeño aumento del riesgo. A menos que se considere indispensable la continuación del tratamiento con IECAs, las pacientes que planeen un embarazo deben ser cambiadas a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad establecido para su uso durante el embarazo. Cuando se confirma un embarazo, debe interrumpirse inmediatamente el tratamiento con IECAs y, si se considera adecuado, debe iniciarse un tratamiento alternativo.

Se sabe que la exposición a IECAS durante el segundo y tercer trimestres del embarazo induce fetotoxicidad humana (disminución de la función renal, oligohidramnios, retraso de la osificación craneal) y toxicidad neonatal (insuficiencia renal, hipotensión, hiperpotasemia)

Se recomienda una exploración ecográfica de la función renal y del cráneo si se ha producido una exposición a IECAs desde el segundo trimestre del embarazo.

Se debe ejercer una observación estrecha en relación a hipotensión en lactantes cuyas madres hayan tomado IECAs

Asociado con indapamida:

La exposición prolongada a una tiazida durante el tercer trimestre del embarazo puede reducir el volumen plasmático materno así como el flujo sanguíneo útero-placentario, que puede causar isquemia feto-placentaria y retraso del crecimiento. Además, se han comunicado casos raros de hipoglucemia y trombocitopenia en neonatos tras la exposición próxima a término.

Lactancia:

Bi Preterax 10mg, está contraindicado durante la lactancia.

Asociado con perindopril:

Debido a que no se dispone de información sobre el uso de perindopril durante la lactancia, perindopril no está recomendado y son preferibles tratamientos alternativos con perfiles de seguridad mejor establecidos durante la lactancia, especialmente en lactantes neonatos y pretérmino.

Asociado con indapamida:

La indapamida se excreta en la leche materna. La indapamida está estrechamente relacionada con los diuréticos tiazídicos, los cuales se han asociado, durante la lactancia, con la disminución o incluso la supresión de la lactancia. Podría aparecer una hipersensibilidad a medicamentos derivados de sulfonamidas, hipopotasemia e ictericia

Acta No. 21 de 2014

Página 338 de 362

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

nuclear.

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 Precauciones o Advertencias
- Reacciones Adversas

Nuevas Advertencias y precauciones especiales de empleo:

Advertencias especiales:

Común a perindopril e indapamida:

Litio: La combinación de litio con la asociación de perindopril e indapamida no está generalmente recomendada

Relacionadas con perindopril:

Neutropenia/agranulocitosis:

Se ha comunicado neutropenia/agranulocitosis, trombocitopenia y anemia en pacientes tratados con IECAs. En pacientes con función renal normal y sin otras complicaciones, raramente se presenta neutropenia. Perindopril debe utilizarse con extrema precaución en pacientes con colagenosis vascular, terapia inmunosupresora, tratamiento con alopurinol o procainamida, o una combinación de estos factores de riesgo, especialmente si hay una alteración renal previa. Algunos de estos pacientes desarrollaron infecciones graves, de los cuales unos pocos no respondieron a una terapia antibiótica intensiva. Si se utiliza perindopril en este tipo de pacientes, se recomienda una monitorización periódica del recuento de glóbulos blancos y se deberá dar instrucciones a los pacientes para que comuniquen cualquier signo de infección (por ejemplo: dolor de garganta, fiebre).

Hipersensibilidad/ angioedema:

Se ha descrito en raras ocasiones edema angioneurótico de la cara, extremidades, labios, lengua, glotis y/o laringe en pacientes tratados con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, incluyendo perindopril. Esto puede producirse en cualquier momento del tratamiento. En estos casos, se debe suspender inmediatamente el tratamiento con perindopril y se debe

Acta No. 21 de 2014

Página 339 de 362

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

establecer una monitorización adecuada para asegurar una completa resolución de los síntomas antes de dar de alta al paciente.

En aquellos casos en los que la inflamación se limitaba a la cara y los labios, el cuadro clínico desapareció generalmente sin tratamiento, aunque los antihistamínicos fueron útiles para aliviar los síntomas.

El angioedema asociado a un edema laríngeo puede ser mortal. Cuando haya una afectación de la lengua, la glotis o la laringe que pueda provocar una obstrucción de las vías respiratorias, deberá administrarse inmediatamente un tratamiento adecuado que puede incluir una inyección subcutánea de solución de epinefrina 1:1.000 (0,3 ml a 0,5 ml) y/o otras medidas para asegurar unas vías respiratorias permeables.

Se ha descrito una mayor incidencia de casos de angioedema en pacientes de raza negra tratados con IECAs en comparación con pacientes de raza no negra.

Los pacientes con antecedentes de angioedema no relacionado con la toma de IECAs pueden tener un mayor riesgo de angioedema mientras reciben un IECA.

Se ha descrito raramente angioedema intestinal en pacientes tratados con IECAs. Estos pacientes presentaron dolor abdominal (con o sin náuseas o vómitos); en algunos casos no hubo angioedema facial previo y los niveles de esterasa C-1 eran normales. El angioedema se diagnosticó mediante diversos procedimientos incluyendo TAC abdominal, ultrasonidos o cirugía y los síntomas revirtieron tras interrumpir el tratamiento con el IECA. El angioedema intestinal deberá incluirse en el diagnóstico diferencial de los pacientes tratados con IECAs que presenten dolor abdominal.

Reacciones anafilácticas durante desensibilización:

Se han comunicado casos aislados de pacientes que experimentaban reacciones anafilactoides prolongadas con amenaza vital, mientras recibían IECAs durante tratamientos de desensibilización con veneno de himenópteros (abejas, avispa). Los IECAs se deben utilizar con precaución en pacientes alérgicos tratados con desensibilización y deben evitarse en aquellos que sigan inmunoterapia con venenos. Sin embargo, estas reacciones se pueden evitar mediante la retirada temporal del IECA, durante al menos 24 horas antes del tratamiento, en aquellos pacientes que requieren IECAs y desensibilización.

Reacciones anafilácticas durante aféresis de LDL:

Raramente, se han notificado reacciones anafilactoides con amenaza vital en pacientes tratados con IECAs durante la aféresis de lipoproteínas de baja densidad (LDL) con sulfato de dextrano. Estas reacciones se evitaron mediante la suspensión temporal del tratamiento con el IECA antes de cada aféresis.

Pacientes hemodializados:

Se han descrito reacciones anafilactoides en pacientes dializados con membranas de alto flujo (por ejemplo, AN 69®) y tratados simultáneamente con un IECA. En estos pacientes se deberá considerar el uso de otro tipo de membrana de diálisis u otro agente antihipertensivo de diferente clase.

Diuréticos ahorradores de potasio, sales de potasio:

La combinación de perindopril con diuréticos ahorradores de potasio, sales de potasio, no está generalmente recomendada.

Embarazo:

No debe iniciarse durante el embarazo el tratamiento con IECAs. A menos que la continuación del tratamiento con IECAs se considere indispensable, las pacientes que planeen un embarazo deben ser cambiadas a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad establecido para su uso durante el embarazo. Cuando se confirma el embarazo, el tratamiento con IECAs debe interrumpirse inmediatamente y, si se considera adecuado, debe iniciarse un tratamiento alternativo.

Relacionadas con indapamida:

En caso de afectación hepática, los diuréticos tiazídicos y afines pueden inducir una encefalopatía hepática. En este caso, se debe suspender inmediatamente la administración del diurético.

Fotosensibilidad:

Se han descrito casos de reacciones de fotosensibilidad con tiazidas y diuréticos tiazídicos relacionados. Si la reacción de fotosensibilidad aparece durante el tratamiento, se recomienda la interrupción del tratamiento. Si se considera necesaria una readministración del diurético, se recomienda proteger las zonas expuestas al sol o a la radiación artificial UVA.

Precauciones especiales de empleo

Común a perindopril e indapamida:

Insuficiencia renal:

En caso de insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <60 ml/min), el tratamiento está contraindicado.

En algunos hipertensos sin lesión renal previa aparente y cuya evaluación ponga de relieve una insuficiencia renal funcional, se interrumpirá el tratamiento y posteriormente se iniciará de nuevo con una dosis reducida o bien con uno solo de los componentes.

En estos enfermos, la práctica médica normal requiere una monitorización periódica del potasio y de la creatinina después de 15 días de tratamiento y, posteriormente, cada 2 meses durante el período de estabilización terapéutica. Se ha comunicado insuficiencia renal principalmente en pacientes con insuficiencia cardíaca grave o enfermedad renal subyacente, incluyendo estenosis de la arteria renal.

El medicamento no se recomienda en caso de estenosis de la arteria renal bilateral o de un único riñón funcional.

Hipotensión y desequilibrio hidroelectrolítico:

Hay un riesgo de hipotensión súbita en presencia de depleción sódica preexistente (en particular en individuos con estenosis de la arteria renal). Por tanto, se investigarán sistemáticamente los signos clínicos de desequilibrio hidroelectrolítico que puedan sobrevenir con motivo de un episodio intercurrente de diarrea o vómitos. En estos pacientes se monitorizarán de forma regular los electrolitos plasmáticos.

Una hipotensión importante puede necesitar la aplicación de una perfusión intravenosa de solución salina isotónica.

La hipotensión transitoria no es una contraindicación para proseguir el tratamiento. Después de restablecer una volemia y una presión arterial satisfactorias, es posible reanudar el tratamiento con una dosis reducida o bien con uno solo de los componentes.

Potasemia:

La asociación de perindopril e indapamida no excluye la aparición de hipopotasemia, sobre todo en pacientes diabéticos o con insuficiencia renal.

Como ocurre con todos los antihipertensivos en combinación con un diurético, es necesario controlar de manera regular el potasio plasmático.

Advertencia sobre excipientes:

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia), o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Relacionadas con perindopril:

Tos:

Se ha descrito una tos seca al usar inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. Ésta se caracteriza por su persistencia, así como por su desaparición al suspender el tratamiento. Si aparece este síntoma, se debe tener en cuenta la etiología iatrogénica. En el caso en que la prescripción de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina sea indispensable, se considerará la continuación del tratamiento.

Niños y adolescentes:

No se ha establecido ni la eficacia ni la tolerancia del perindopril, solo o asociado, en niños y adolescentes.

Riesgo de hipotensión arterial y/o de insuficiencia renal (en caso de insuficiencia cardíaca, reducción hidrosalina, etc.):

Se ha observado una estimulación pronunciada del sistema renina-angiotensina-aldosterona durante reducciones hidrosalinas importantes (dieta estricta baja en sal o tratamiento diurético prolongado), en pacientes con una presión arterial inicialmente baja, en caso de estenosis de la arteria renal, insuficiencia cardíaca congestiva o cirrosis ascítico-edematosa.

El bloqueo de este sistema por un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina puede provocar, sobre todo tras la primera toma y en el transcurso de las dos primeras semanas de tratamiento, un descenso brusco de la presión arterial y/o una elevación de la creatinina plasmática que muestre una insuficiencia renal funcional.

A veces, esto puede desencadenarse de forma aguda, aunque raramente, y con un plazo de tiempo variable para su aparición.

En estos casos, el tratamiento debe iniciarse a una dosis menor y aumentarla progresivamente.

Pacientes de edad avanzada:

Se debe valorar la función renal y la potasemia antes de comenzar el tratamiento. La dosis se adaptará posteriormente en función de la respuesta de la presión arterial, especialmente si hay reducción hidrosalina, a fin de evitar una hipotensión repentina.

Pacientes con aterosclerosis conocida:

El riesgo de hipotensión es común a todos los pacientes, pero es necesario ser particularmente prudente con los que presentan cardiopatía isquémica o insuficiencia circulatoria cerebral, comenzando en estos casos el tratamiento con una dosis más baja.

Hipertensión renovascular:

El tratamiento de la hipertensión renovascular consiste en revascularización. Sin embargo, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina pueden ser beneficiosos en los enfermos que padecen hipertensión renovascular y que están pendientes de una intervención quirúrgica correctora o cuando dicha intervención no es posible.

El tratamiento con Bi Preterax 10mg, no es adecuado en pacientes con diagnóstico o sospecha de estenosis de la arteria renal, ya que el tratamiento se debe iniciar en un hospital con una dosis menor que la de Bi Preterax 10mg.

Otras poblaciones de riesgo:

En los pacientes con insuficiencia cardíaca grave (estadio IV) o con diabetes insulín dependiente (tendencia espontánea a la hiperpotasemia), el tratamiento con Bi Preterax 10mg, no es adecuado porque el tratamiento deberá iniciarse bajo supervisión médica con una dosis inicial reducida. No se debe interrumpir el tratamiento con un beta-bloqueante en los hipertensos que padezcan insuficiencia coronaria: El IECA se añadirá al beta-bloqueante.

Pacientes diabéticos:

Los niveles de glucemia deben ser controlados cuidadosamente en aquellos pacientes diabéticos tratados previamente con antidiabéticos orales o insulina, especialmente durante el primer mes de tratamiento con un IECA.

Diferencias étnicas:

Como ocurre con otros IECAs, el perindopril es aparentemente menos eficaz en la disminución de la presión arterial en la población de raza negra que en las poblaciones de raza no negra, posiblemente debido a una mayor prevalencia de niveles bajos de renina en la población hipertensa de raza negra.

Intervención quirúrgica/anestesia:

En caso de anestesia, y sobre todo cuando el anestésico administrado es un fármaco con capacidad hipotensora, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina pueden causar hipotensión. Por lo tanto se recomienda que el tratamiento con IECAs de acción prolongada, tales como perindopril, se suspenda, cuando sea posible, un día antes de la intervención quirúrgica.

Estenosis de la válvula aórtica o mitral/cardiomiopatía hipertrófica:

Los IECAs deben utilizarse con precaución en pacientes con una obstrucción en el tracto de salida del ventrículo izquierdo.

Insuficiencia hepática:

Rara vez, los IECAs se han asociado con un síndrome que se inicia con una ictericia colestásica y evoluciona a una necrosis hepática fulminante y, en ocasiones muerte. No se comprende el mecanismo de este síndrome. Aquellos pacientes que estén tomando IECAs y que desarrollen ictericia o un aumento considerable de las enzimas hepáticas deben suspender el IECA y recibir un seguimiento médico apropiado.

Hiperpotasemia:

Se han observado elevaciones del potasio sérico en algunos pacientes tratados con IECAs, incluido perindopril. Los factores de riesgo para desarrollar hiperpotasemia incluyen insuficiencia renal, empeoramiento de la función renal, edad (> 70 años), diabetes mellitus, acontecimientos concurrentes, en particular deshidratación, descompensación cardiaca aguda, acidosis metabólica y uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio (por ejemplo espironolactona, eplerenona, triamtereno o amilorida), suplementos de potasio o sucedáneos de la

sal que contienen potasio; o aquellos pacientes tratados con otros medicamentos asociados con aumentos del potasio sérico (por ejemplo heparina).

El uso de suplementos de potasio, diuréticos ahorradores de potasio o sucedáneos de la sal que contienen potasio, particularmente en pacientes con insuficiencia renal, puede conducir a un aumento significativo del potasio sérico. La hiperpotasemia puede causar arritmias graves, algunas veces mortales. Si se considera necesario el uso concomitante de los fármacos antes mencionados, deberán utilizarse con precaución y con una monitorización frecuente del potasio sérico.

Relacionadas con indapamida:

Equilibrio hidroelectrolítico:

Natremia:

Se debe controlar antes de comenzar el tratamiento y luego a intervalos regulares. Cualquier tratamiento diurético puede provocar una hiponatremia de consecuencias a veces graves. La disminución de la natremia puede ser inicialmente asintomática, por lo que es indispensable un control regular. Dicho control debe ser más frecuente en pacientes de edad avanzada y pacientes cirróticos.

Potasemia:

La reducción del potasio con hipopotasemia constituye el riesgo principal de los diuréticos tiazídicos y afines. Se debe prevenir el riesgo de aparición de hipopotasemia ($<3,4$ mmol/l) en algunas poblaciones de alto riesgo, como los pacientes de edad avanzada y/o desnutridos, tanto si están o no polimedcados, los cirróticos con edemas y ascitis, los enfermos coronarios y los que presentan insuficiencia cardiaca.

En estos casos, la hipopotasemia aumenta la toxicidad cardiaca de los glucósidos cardiacos y el riesgo de trastornos del ritmo.

Los pacientes que presentan un intervalo QT prolongado, ya sea su origen congénito o iatrogénico, son también de riesgo. La hipopotasemia, así como la bradicardia, actúa como un factor que favorece la aparición de trastornos graves del ritmo, en particular “torsades de pointes”, potencialmente mortales.

En todos los casos, son necesarios controles más frecuentes de la potasemia. El primer control del potasio plasmático se debe efectuar durante la primera semana posterior al inicio del tratamiento.

Si se detecta una hipopotasemia, es necesaria su corrección.

Calcemia:

Los diuréticos tiazídicos y afines pueden disminuir la excreción urinaria de calcio y provocar un aumento ligero y transitorio de la calcemia. Una hipercalcemia manifiesta puede estar relacionada con un hiperparatiroidismo no diagnosticado. En este caso, se debe interrumpir el tratamiento antes de investigar la función paratiroidea.

Glucemia:

En los diabéticos, es importante controlar la glucemia, sobre todo en presencia de hipopotasemia.

Ácido úrico:

En los pacientes hiperuricémicos, puede aumentar la tendencia a las crisis de gota.

Función renal y diuréticos:

Los diuréticos tiazídicos y afines son sólo totalmente eficaces cuando la función renal es normal o está ligeramente alterada (creatininemia inferior a valores del orden de 25 mg/l, es decir, 220 micromol/l para un adulto).

En pacientes de edad avanzada, se debe adaptar la creatininemia en función de la edad, del peso y del sexo del paciente, según la fórmula de Cockcroft:

$$\text{Clcr} = (140 - \text{edad}) \times \text{peso} / 0,814 \times \text{creatininemia}$$

Con: La edad expresada en años

El peso en kg

La creatininemia en micromol/L.

Esta fórmula es válida para un hombre anciano y se debe corregir para las mujeres, multiplicando el resultado por 0,85.

La hipovolemia, secundaria a la pérdida de agua y de sodio inducida por el diurético al principio del tratamiento, implica una reducción del filtrado glomerular. El resultado puede ser un aumento de la urea sanguínea y de la creatininemia. Esta insuficiencia renal transitoria no tiene consecuencias negativas en el paciente con función renal normal, pero puede agravar una insuficiencia renal previa.

Deportistas:

Los deportistas deben saber que este medicamento contiene una sustancia activa que puede inducir una reacción positiva en las pruebas practicadas durante los controles "anti-doping".

Reacciones adversas

La administración de perindopril inhibe el eje renina-angiotensina-aldosterona y tiende a reducir la pérdida de potasio inducida por la indapamida. En el 6% de los pacientes tratados con BI Preterax 10mg, se observa hipopotasemia (concentración de potasio $<3,4$ mmol/l).

Las siguientes reacciones adversas podrían observarse durante el tratamiento y clasificarse según las siguientes frecuencias:

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).

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Muy raras:

- Trombocitopenia, leucopenia/neutropenia, agranulocitosis, anemia aplásica, anemia hemolítica.
- Se ha comunicado anemia con IECAs en situaciones específicas (pacientes que han recibido trasplantes renales, pacientes en hemodiálisis).

Trastornos psiquiátricos:

Poco Frecuentes: Trastornos del estado de ánimo o del sueño.

Trastornos del sistema nervioso:

Frecuentes: Parestesia, cefalea, mareo, vértigo.

Muy raras: Confusión.

Frecuencia no conocida: Síncope.

Trastornos oculares:

Frecuentes: Alteración de la vista.

Trastornos del oído y del laberinto:

Frecuentes: Acúfenos.

Trastornos vasculares:

Frecuentes: Hipotensión ya sea ortostática o no

Trastornos cardíacos:

Muy raras: Arritmia incluyendo bradicardia, taquicardia ventricular, fibrilación atrial, angina de pecho e infarto de miocardio posiblemente secundario a una hipotensión excesiva en pacientes de alto riesgo.

Frecuencia no conocida: Torsade de pointes (potencialmente fatal)

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Frecuentes: Se ha descrito tos seca al utilizar IECAs. Esta tos se caracteriza por su persistencia, así como por su desaparición al suspender el tratamiento. En presencia de este síntoma, se debe considerar una etiología iatrogénica. Disnea.

Poco Frecuentes: Broncoespasmo.

Muy raras: Neumonía eosinofílica, rinitis.

Trastornos gastrointestinales:

Frecuentes: Estreñimiento, sequedad de boca, náuseas, vómitos, dolor abdominal, disgeusia, dispepsia, diarrea.

Muy raras: Pancreatitis.

Trastornos hepatobiliares:

Muy raras: Hepatitis ya sea citolítica o colestásica

Frecuencia no conocida: En caso de insuficiencia hepática, existe la posibilidad de aparición de encefalopatía hepática

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Frecuentes: Erupción cutánea, prurito, erupciones maculopapulares.

Poco Frecuentes:

- Angioedema de la cara, extremidades, labios, mucosas, lengua, glotis y/o laringe, urticaria
- Reacciones de hipersensibilidad, principalmente dermatológicas, en sujetos con una predisposición a reacciones alérgicas y asmáticas.
- Púrpura.

Posibilidad de agravamiento de un lupus eritematoso diseminado agudo previo.

Muy raras: Eritema multiforme, necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Steven-Johnson.

Se han descrito casos de reacciones de fotosensibilidad

Trastornos musculoesqueléticos, del tejido subcutáneo y de los huesos:

Frecuentes: Calambres musculares.

Trastornos renales y urinarios:
Poco Frecuentes: Insuficiencia renal.
Muy raras: Fallo renal agudo.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama:
Poco Frecuentes: Impotencia.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:
Frecuentes: Astenia.
Poco Frecuentes: Sudoración.

Exploraciones complementarias:

Frecuencia no conocida:

- Intervalo QT del electrocardiograma prolongado
- Glucemia aumentada y uricemia aumentada durante el tratamiento.
- Niveles elevados de enzimas hepáticas.
- Ligero aumento de la urea y de la creatinina plasmáticas, reversible al suspender el tratamiento. Este incremento es más frecuente en caso de estenosis de arterias renales, hipertensión arterial tratada con diuréticos e insuficiencia renal.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

Raras: Hipercalcemia

Frecuencia no conocida:

- Depleción de potasio con hipopotasemia, especialmente grave en ciertas poblaciones de alto riesgo
- Hiperpotasemia, habitualmente transitoria.
- Hiponatremia con hipovolemia que pueden originar deshidratación e hipotensión ortostática.

Embarazo y lactancia

Debido a los efectos de los componentes individuales de esta asociación sobre el embarazo y la lactancia, Bi Preterax 10mg, no está recomendado durante el primer trimestre de embarazo. Bi Preterax 10mg, está contraindicado durante el segundo y tercer trimestres de embarazo.

Bi Preterax 10mg, está contraindicado durante la lactancia. Por tanto se debe tomar una decisión entre abandonar la lactancia o interrumpir el tratamiento con Bi Preterax 10mg, teniendo en cuenta la importancia del tratamiento para la madre.

Embarazo:

Acta No. 21 de 2014

Página 350 de 362

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Asociado con perindopril:

El uso de IECAs no está recomendado durante el primer trimestre del embarazo. El uso de IECAs está contraindicado durante el segundo y tercer trimestres del embarazo.

La evidencia epidemiológica relativa al riesgo de teratogenicidad tras la exposición a IECAs durante el primer trimestre del embarazo no ha sido concluyente; sin embargo no puede excluirse un pequeño aumento del riesgo. A menos que se considere indispensable la continuación del tratamiento con IECAs, las pacientes que planeen un embarazo deben ser cambiadas a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad establecido para su uso durante el embarazo. Cuando se confirma un embarazo, debe interrumpirse inmediatamente el tratamiento con IECAs y, si se considera adecuado, debe iniciarse un tratamiento alternativo.

Se sabe que la exposición a IECAs durante el segundo y tercer trimestres del embarazo induce fetotoxicidad humana (disminución de la función renal, oligohidramnios, retraso de la osificación craneal) y toxicidad neonatal (insuficiencia renal, hipotensión, hiperpotasemia)

Se recomienda una exploración ecográfica de la función renal y del cráneo si se ha producido una exposición a IECAs desde el segundo trimestre del embarazo. Se debe ejercer una observación estrecha en relación a hipotensión en lactantes cuyas madres hayan tomado IECAs

Asociado con indapamida:

La exposición prolongada a una tiazida durante el tercer trimestre del embarazo puede reducir el volumen plasmático materno así como el flujo sanguíneo útero-placentario, que puede causar isquemia feto-placentaria y retraso del crecimiento. Además, se han comunicado casos raros de hipoglucemia y trombocitopenia en neonatos tras la exposición próxima a término.

Lactancia:

Bi Preterax 10mg, está contraindicado durante la lactancia.

Asociado con perindopril:

Debido a que no se dispone de información sobre el uso de perindopril durante la lactancia, perindopril no está recomendado y son preferibles tratamientos

alternativos con perfiles de seguridad mejor establecidos durante la lactancia, especialmente en lactantes neonatos y pretérmino.

Asociado con indapamida:

La indapamida se excreta en la leche materna. La indapamida está estrechamente relacionada con los diuréticos tiazídicos, los cuales se han asociado, durante la lactancia, con la disminución o incluso la supresión de la lactancia. Podría aparecer una hipersensibilidad a medicamentos derivados de sulfonamidas, hipopotasemia e ictericia nuclear.

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe incluir en las contraindicaciones del producto lo relacionado con la interacción con aliskireno en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal moderada a severa (TFG menor o igual a 60 mL/min).

Teniendo en cuenta lo anterior debe ajustar el inserto, la información para prescribir y el Resumen de las características del producto, con el fin de incluir la contraindicación mencionada y reenviar el documento para su evaluación.

3.4.8. ZOELY ® TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20038234
Radicado : 2014092977
Fecha : 2014/07/29
Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S.

Composición: Cada tableta recubierta contiene acetato de nomegestrol 2.5 mg, 17 β -estradiol hemihidrato corresponde A 17 β -estradiol 1.5 mg

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: Anticoncepción oral.

Contraindicaciones: Los COCS no deben ser utilizados en presencia de las condiciones enumeradas a continuación. Debido que aún no hay datos epidemiológicos disponibles con cocs que contienen 17 β -estradiol, las contraindicaciones para los cocs que contienen etinilestradiol se consideran aplicables al uso de zoely. En caso que cualquiera de las condiciones aparezca por primera vez durante el uso de zoely, el producto medicinal debe ser suspendido de inmediato. Hipersensibilidad a las

sustancias activas o a cualquier otro excipiente de zoely. Presencia o historia de trombosis venosa (trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar); trombosis arterial (por ejemplo, infarto de miocardio) o condiciones prodrómicas (por ejemplo, ataque isquémico transitorio, angina de pecho); accidente cerebrovascular; enfermedad hepática severa siempre y cuando los valores de la función hepática no hayan regresado al valor normal. Historia de migraña con síntomas neurológicos focales. La presencia de uno o unos factores de riesgo severos o múltiples para trombosis venosa o arterial, tal como: diabetes mellitus con síntomas vasculares, hipertensión severa, dislipoproteinemia severa.

Predisposición hereditaria o adquirida de trombosis venosa o arterial, tal como resistencia a proteína c activada (APC), deficiencia de antitrombina-iii, deficiencia de proteína c, deficiencia de proteína s, hiperhomocisteinemia y anticuerpo antifosfolípidos (anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante lúpico). Pancreatitis o historia de esto si está asociada con hipertrigliceridemia asociada. Presencia o historia de tumores hepáticos (benignos o malignos). Tumores influenciados por esteroides sexuales conocidos o sospechados (por ejemplo, de los órganos genitales o senos). Embarazo conocido o sospechado. Menores de 18 años. Lactancia.

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
- Inserto e Información para el prescribir versión 04-2014

Nuevas Contraindicaciones, precauciones o advertencias:

Los anticonceptivos hormonales combinados (CHCs) no deben ser utilizados en presencia de las condiciones enumeradas a continuación. Debido a que aún no hay datos epidemiológicos disponibles con COCs que contienen 17 β -estradiol, las contraindicaciones para los COCs que contienen etinilestradiol se consideran aplicables al uso de Zoely®. En caso que cualquiera de las condiciones aparezca por primera vez durante el uso de Zoely®, el producto medicinal debe ser suspendido de inmediato.

- Hipersensibilidad a las sustancias activas o a cualquier otro excipiente de Zoely®.
- Presencia o historia de trombosis venosa (trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar); trombosis arterial (por ejemplo, infarto de miocardio) o condiciones prodrómicas (por ejemplo, ataque isquémico transitorio, angina de pecho); accidente

cerebrovascular; enfermedad hepática severa siempre y cuando los valores de la función hepática no hayan regresado al valor normal.

- Historia de migraña con síntomas neurológicos focales.
- La presencia de uno o unos factores de riesgo severos o múltiples para trombosis venosa o arterial tal como:

- Diabetes mellitus con síntomas vasculares.
- Hipertensión severa.
- Dislipoproteinemia severa.

- Cirugía mayor con inmovilización prolongada.
- Predisposición hereditaria o adquirida de trombosis venosa o arterial, tal como resistencia a proteína C activada (APC), deficiencia de antitrombina-III, deficiencia de proteína C, deficiencia de proteína S, hiperhomocisteinemia y anticuerpos antifosfolípidos (anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante lúpico).
- Pankreatitis o historia de esto si está asociado con hipertrigliceridemia asociada.
- Presencia o historia de tumores hepáticos (benignos o malignos).
- Tumores influenciados por esteroides sexuales conocidos o sospechados (por ejemplo, de los órganos genitales o senos).
- Embarazo conocido o sospechado
- Menores de 18 años
- Lactancia.

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

- Modificación en Contraindicaciones, precauciones o advertencias
- Inserto e Información para el prescribir versión 04-2014

Nuevas Contraindicaciones, precauciones o advertencias:

Los anticonceptivos hormonales combinados (CHCs) no deben ser utilizados en presencia de las condiciones enumeradas a continuación. Debido a que aún no hay datos epidemiológicos disponibles con COCs que contienen 17β -estradiol, las contraindicaciones para los COCs que contienen etinilestradiol se consideran aplicables al uso de Zoely®. En caso que cualquiera de las condiciones aparezca por primera vez durante el uso de Zoely®, el producto medicinal debe ser suspendido de inmediato.

- **Hipersensibilidad a las sustancias activas o a cualquier otro excipiente de Zoely®.**
- **Presencia o historia de trombosis venosa (trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar); trombosis arterial (por ejemplo, infarto de miocardio) o condiciones prodrómicas (por ejemplo, ataque isquémico transitorio, angina de pecho); accidente cerebrovascular; enfermedad hepática severa siempre y cuando los valores de la función hepática no hayan regresado al valor normal.**
- **Historia de migraña con síntomas neurológicos focales.**
- **La presencia de uno o unos factores de riesgo severos o múltiples para trombosis venosa o arterial tal como:**
 - **Diabetes mellitus con síntomas vasculares.**
 - **Hipertensión severa.**
 - **Dislipoproteinemia severa.**
- **Cirugía mayor con inmovilización prolongada.**
- **Predisposición hereditaria o adquirida de trombosis venosa o arterial, tal como resistencia a proteína C activada (APC), deficiencia de antitrombina-III, deficiencia de proteína C, deficiencia de proteína S, hiperhomocisteinemia y anticuerpos antifosfolípidos (anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante lúpico).**
- **Pancreatitis o historia de esto si está asociado con hipertrigliceridemia asociada.**
- **Presencia o historia de tumores hepáticos (benignos o malignos).**
- **Tumores influenciados por esteroides sexuales conocidos o sospechados (por ejemplo, de los órganos genitales o senos).**
- **Embarazo conocido o sospechado**
- **Menores de 18 años**
- **Lactancia.**

3.4.9. MERCILON® TABLETA

Expediente : 55959
Radicado : 2014092983
Fecha : 2014/07/29
Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S

Composición: Cada comprimido contiene desogestrel 0.15 mg, etinilestradiol 0.02 mg

Forma farmacéutica:

Acta No. 21 de 2014

Página 355 de 362

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Indicaciones: Anovulatorio

Contraindicaciones:

- 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.
- Sangrado vaginal sin diagnóstico.
- Embarazo conocido o sospecha de embarazo.
- Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de mercilon.

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 el prescribir versión 04-2014

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).

Acta No. 21 de 2014

Página 356 de 362

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

- Predisposición conocida por trombosis venosa o arterial.
- Historia de migraña con síntomas neurológicos focales.
- Cirugía mayor con inmovilización prolongada
- 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
- 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 aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- Modificación en Contraindicaciones, precauciones o advertencias
- Información para el prescribir versión 04-2014

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.
- Cirugía mayor con inmovilización prolongada
- 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
- Sangrado vaginal sin diagnóstico.
- Embarazo conocido o sospecha de embarazo.
- Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de mercilon.

3.4.10. GRANI-DENK 1 mg/ mL AMPOLLA DE 1 mL

Expediente : 20070432
Radicado : 2013141878
Fecha : 2014/08/05
Interesado : Denk Pharma GMBH & CO. KG.

Composición: Cada 1mL contiene granisetron clorhidrato equivalente a de granisetron base 1,00000 mg

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Antiemético. Indicado para la prevención y tratamiento de las náuseas y el vómito por terapia citostática (quimioterapia y radioterapia) en niños y adultos: náuseas y vómito post-operatorio en adultos.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al producto o sustancias relacionadas, embarazo y lactancia. El producto puede disminuir la motilidad intestinal, los pacientes con signos de obstrucción intestinal subaguda deben ser vigilados después de la administración del producto.

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 las contraindicaciones advertencias y precauciones para el producto de la referencia las cuales adjuntamos. Adicionalmente se solicita conceptuar sobre el inserto versión 5869/06,2013

Contraindicaciones y Advertencias solicitadas:

"Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
Advertencias y precauciones especiales de empleo

Acta No. 21 de 2014

Página 358 de 362

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Este medicamento puede disminuir la motilidad del intestino inferior, los pacientes con signos de obstrucción intestinal subaguda deben ser monitorizados tras la administración de granisetron.

Al igual que otros antagonistas 5-HT₃, se han notificado casos de modificaciones del ECG con prolongación del intervalo QT con granisetron. Esto puede tener consecuencias clínicas en pacientes con arritmias preexistentes o con trastornos de la conducción cardiaca. Por consiguiente, se debe tener precaución en pacientes con comorbilidades cardiacas, en tratamiento con quimioterapia cardiotoxica y/o con anomalías electrolíticas concomitantes.

Se ha notificado hipersensibilidad cruzada entre antagonistas 5-HT₃ (p. ej. dolasetron, ondansetron)."

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, únicamente así:

Contraindicaciones y Advertencias solicitadas:

"Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Este medicamento puede disminuir la motilidad del intestino inferior, los pacientes con signos de obstrucción intestinal subaguda deben ser monitorizados tras la administración de granisetron.

Al igual que otros antagonistas 5-HT₃, se han notificado casos de modificaciones del ECG con prolongación del intervalo QT con granisetron. Esto puede tener consecuencias clínicas en pacientes con arritmias preexistentes o con trastornos de la conducción cardiaca. Por consiguiente, se debe tener precaución en pacientes con co-morbilidades cardiacas, en tratamiento con quimioterapia cardiotoxica y/o con anomalías electrolíticas concomitantes.

Se ha notificado hipersensibilidad cruzada entre antagonistas 5-HT₃ (p. ej. dolasetron, ondansetron)."

En cuanto al inserto el interesado debe ajustarlo a la indicación aprobada en el Registro Sanitario y reenviar el documento para su evaluación.

3.5. MODIFICACIÓN DE CONDICIÓN DE VENTA

3.5.1. FINARTRIT LIMON

Acta No. 21 de 2014

Página 359 de 362

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Expediente : 20060250
Radicado : 2014102524
Fecha : 2014/08/15
Interesado : Laboratorios Garden House Colombia SA-S

Composición: Cada 100 g de polvo contiene condroitina sulfato 26,09 g, glucosamina sulfato cloruro de sodio equivalente a glucosamina 32,61 g

Forma farmacéutica: Polvo para reconstituir a suspensión oral

Indicaciones: Coadyuvante en el tratamiento de la osteoartrosis (osteoarthritis-enfermedad articular degenerativa).

Contraindicaciones: Hipersensibilidad individual a la glucosamina, embarazo, lactancia, insuficiencia renal severa. Menores de 18 años. Contiene tartrazina que puede producir reacciones alérgicas, tipo angioedema, asma, urticaria y shock anafiláctico

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora cambio de condición de venta de venta con formula médica a venta libre 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 la condición de venta para el producto de la referencia, dado que el medicamento tiene una indicación para una enfermedad que requiere diagnóstico, evaluación y control periódico por parte del médico.

Siendo las 16:00 del día 08 de octubre de 2014, se da por terminada la sesión ordinaria – presencial y se firma por los que en ella intervinieron:

JORGE OLARTE CARO
Miembro SEMPB Comisión Revisora

OLGA CLEMENCIA BURITICÁ A.
Miembro SEMPB Comisión Revisora

Acta No. 21 de 2014

Página 360 de 362

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
Miembro SEMPB Comisión Revisora

MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO
Miembro SEMPB Comisión Revisora

**LUCÍA DEL ROSARIO ARTEAGA DE
GARCÍA PABÓN**
Miembro SEMPB Comisión Revisora

MARIO FRANCISCO GUERRERO
Miembro SEMPB Comisión Revisora

FABIO ANCIZAR ARISTIZABAL GUTIERREZ
Miembro SEMPB Comisión Revisora

MAYRA ALEJANDRA GÓMEZ LEAL
Secretaria Ejecutiva SEMPB Comisión Revisora

Revisó: ALVARO MUÑOZ ESCOBAR,
Secretario Técnico de la Sala Especializada de Medicamentos
y Productos Biológicos de la Comisión Revisora

Acta No. 21 de 2014

Página 361 de 362

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

