



COMISIÓN REVISORA

SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS

ACTA No. 12

SESIÓN ORDINARIA – PRESENCIAL

18 DE MARZO DE 2013

ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM
2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR
3. TEMAS A TRATAR
 - 3.1.1. MEDICAMENTO NUEVO
 - 3.1.2. PRODUCTO NUEVO
 - 3.1.3. 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
 - 3.1.8. MODIFICACIÓN DE FORMULACIÓN

DESARROLLO ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM

Siendo las 8:00 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

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



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
Camilo Arturo Ramírez Jiménez – Secretario Ejecutivo SEMPB

2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR

2.1. Se revisan y firman las Actas:

No. 06 del 21 de febrero de 2013
No. 07 del 22 de febrero de 2013
No. 08 del 25 de febrero de 2013
No. 09 del 26 de febrero de 2013
No. 10 del 27 de febrero de 2013
No. 11 del 28 de febrero de 2013

2.2. Se aclara que el Acta No. 06 de 2013 publicada en la página web del INVIMA el 14 de marzo de 2013, corresponde a la sesión extraordinaria llevada a cabo el 21 de febrero de 2013.

3. TEMAS A TRATAR

3.1.1. MEDICAMENTO NUEVO

3.1.1.1. XALKORI® 250 mg CÁPSULAS XALKORI® 200 mg CÁPSULAS

Expediente : 20048384
Radicado : 2012058686 / 2013004108 / 13003105
Fecha : 2013/01/17
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición:
Cada cápsula contiene 200 mg de crizotinib.
Cada cápsula contiene 250 mg de crizotinib.

Forma farmacéutica: Cápsula dura.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Indicaciones: Crizotinib está indicado para el tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado ALK (+) (Quinasa del Linfoma Anaplásico).

Contraindicaciones y advertencias: La utilización de crizotinib está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad a crizotinib o a cualquiera de los excipientes.

Dosificación y grupo etario:

La pauta posológica recomendada de crizotinib es 250 mg, tomados vía oral dos veces al día de manera continua. El tratamiento debe ser continuo siempre y cuando el paciente obtenga beneficio clínico de la terapia. Crizotinib puede tomarse con o sin alimentos. Las cápsulas deben ingerirse enteras. Si una dosis de crizotinib se olvida, deberá tomarse tan pronto como el paciente recuerde hacerlo a menos que falten menos de 6 horas antes de la siguiente dosis, en cuyo caso el paciente no deberá tomar la dosis olvidada. Los pacientes no deben tomar dos dosis al mismo tiempo para compensar una dosis olvidada.

De acuerdo con la seguridad y tolerabilidad observadas en cada persona podría requerirse la interrupción y/o reducción de la dosis. Si es necesaria la reducción de la dosis, deberán tomarse 200 mg vía oral dos veces al día y si es necesaria una reducción adicional, se puede modificar a 250 mg vía oral una vez al día.

Condición de Venta: Con fórmula facultativa.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al auto No. 2012007199 generado por el concepto emitido en el Acta No. 40 de 2012, numeral 3.1.1.1, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para los productos de la referencia.

- Evaluación farmacológica.
- Concepto como nueva entidad química para efectos de la protección según decreto 2085 de 2002.
- Inclusión en normas farmacológicas solo a partir del otorgamiento del registro sanitario.
- Aprobación de inserto versión 2.0.
- Información para prescribir versión 2.0.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



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 información es insuficiente para determinar el balance riesgo/beneficio en pacientes con cáncer pulmonar de células no pequeñas avanzado ALK positivo, en aspectos como la supervivencia global y la calidad de vida.

3.1.2. PRODUCTO NUEVO

3.1.2.1. AZEC® PACLITAXEL 100 mg / 16,7 mL

Expediente : 20057021
Radicado : 2012151969
Fecha : 2012/12/14
Interesado : Procaps S.A.

Composición: Cada vial contiene paclitaxel 100 mg / 16.7 mL

Forma farmacéutica: Solución inyectable.

Indicaciones:

Acción Terapéutica:

Cáncer de Ovarios: En la quimioterapia de primera línea para cáncer de ovarios Paclitaxel está indicado para el tratamiento de pacientes con enfermedad avanzada o con enfermedad residual (> 1 cm) después de la laparotomía inicial, en combinación con cisplatino.

En la quimioterapia de segunda línea para cáncer de ovarios, Paclitaxel está indicado en el tratamiento de carcinoma metastásico de ovarios después del fracaso de terapia estándar a base de platino.

Cáncer de Seno: En el entorno adyuvante, Paclitaxel está indicado para el tratamiento de pacientes de carcinoma de seno de nodo positivo siguiendo a terapia de antraciclina y ciclofosfamida (AC). El tratamiento adyuvante con Paclitaxel debe ser considerado con una alternativa a terapia AC ampliada. Paclitaxel está indicado para el tratamiento inicial de cáncer de seno localmente avanzado o metastásico bien sea en combinación con una antraciclina en pacientes para los cuales la terapia con antraciclina es

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



apropiada, o en combinación con trastuzumab, en pacientes con receptor 2 de factor de crecimiento sobre-expresado epidérmico humano (HER-2) al nivel 3+ según sea determinado por inmunohistoquímica y para quienes las antraciclinas no son apropiadas.

Como un agente único, en el tratamiento de carcinoma metastásico de seno en pacientes que no han respondido adecuadamente a tratamiento estándar con antraciclinas o en los cuales la terapia con antraciclinas no han sido apropiada. **Cáncer Avanzado de Pulmón de Células No Pequeñas (NSCLC):** Paclitaxel en combinación con cisplatino es indicado para el tratamiento de cáncer de pulmón de células no pequeñas en pacientes que no son candidatos para intervenciones quirúrgicas potencialmente curativas y/o terapia de irradiación. **Sarcoma Kaposi Relacionado con SIDA (KS):** Paclitaxel está indicado para el tratamiento de pacientes con el Sarcoma Kaposi Relacionado con SIDA avanzado en quienes ha fracasado previamente terapia con antraciclinas liposomal. Información limitada de eficacia soporta esta indicación.

Mecanismo de Acción:

Paclitaxel es un novedoso agente antimicrotúbulo que promueve el ensamble de microtubulos a partir de dímeros de tubulina y estabiliza los microtubulos al impedir la despolimerización. Esta estabilidad resulta en la inhibición de la reorganización dinámica normal de la red de microtubulos que es esencial para la interfase y las funciones celulares mitóticas. Adicionalmente, Paclitaxel induce formación de matrices o aglomerados anormales de microtubulos a través del ciclo celular y múltiples asteres de microtubulos durante la mitosis.

Vía de Administración: Infusión intravenosa.

Instrucciones: Paclitaxel es un medicamento anticancerígeno citotóxico y, al igual que con otros compuestos potencialmente tóxicos, se debe tener precaución en el manejo de paclitaxel. Se recomienda el uso de guantes. Si la solución de paclitaxel hace contacto con la piel, se debe lavar la piel inmediata y completamente con jabón y agua. Después de exposición tópica, se ha reportado sensación de hormigueo, quemazón y eritema. Si paclitaxel contacta membranas mucosas, las membranas deben ser lavadas completamente con agua. Después de su inhalación, se ha reportado disnea, dolor torácico, irritación ocular, garganta irritada y náuseas.

Dada la posibilidad de extravasación, es recomendable monitorear cuidadosamente el sitio de infusión por posible infiltración durante la administración del medicamento.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Precaución:

Embarazo Categoría D

Paclitaxel puede causar daño fetal si se administra a mujeres en embarazo. No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Si se utiliza Inyección paclitaxel durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras está recibiendo este medicamento, la paciente debe ser advertida acerca del peligro potencial para el feto. Mujeres con potencial de fecundidad deben ser aconsejadas para evitar quedar embarazadas.

Efectos Colaterales:

Hematológicos: La supresión de médula ósea fue la mayor toxicidad limitadora de dosis de paclitaxel. Neutropenia, la toxicidad hematológica más importante, era dependiente de dosificación y era rápidamente reversible. Las pacientes tratadas con la segunda línea de la Fase 3 del estudio en caso de ovarios con una infusión de 3 horas, los conteos neutrófilos declinaron por debajo de 500 células /mm³ en 14% de los pacientes tratados con una dosis de 135 mg/m² en comparación con el 27% a una dosis de 175 mg/m² (p = 0.05). En el mismo estudio, la neutropenia severa (< 500 células /mm³) era más frecuente con la infusión de 24 horas que con la infusión de 3 horas; la duración de la infusión tuvo un mayor impacto en la mielosupresión que la dosis. La fiebre es frecuente. Episodios de sepsis, neumonía, peritonitis UTI e infecciones del tracto respiratorio superior fueron las complicaciones infecciosas más frecuentemente reportadas. El uso de terapia de soporte, incluyendo G-CSF es recomendado para pacientes que han experimentado neutropenia severa. Trombocitopenia es poco común, y casi nunca es severa (< 50.000 células /mm³). Anemia (Hb < 11 g/dL) es observado en el 78% de todos los pacientes y resultó severa (Hb < 8 g/dL) en 16% de los casos.

No se ha observado una relación consistente entre dosis o programación y la frecuencia de anemia.

Reacciones de Hipersensibilidad (HSR): La frecuencia y severidad de HSR no fue afectada por la dosis o programación de la administración de paclitaxel. No se observaron reacciones severas. Síntomas severos ocurrieron por lo general dentro de la primera hora de infusión de paclitaxel. Los síntomas más frecuentes observados durante las reacciones severas fueron disnea, enrojecimiento, dolor torácico y taquicardia.

Las reacciones menores de hipersensibilidad consistieron mayormente en eritema (28%), irritación (12%), hipotensión (4%), disnea (2%), taquicardia (2%), e hipertensión (1%). La frecuencia de las reacciones de hipersensibilidad se mantuvo relativamente estable durante la totalidad del periodo de

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



tratamiento. Raros reportes de escalofríos y reportes de dolor lumbar en asociación con reacciones de hipersensibilidad han sido reportados como parte de la farmacovigilancia del producto.

Respiratorio: raros reportes de neumonía intersticial, fibrosis pulmonar y embolismo pulmonar han sido reportados como parte de la farmacovigilancia del producto. Raros reportes de neumonitis de radiación han sido recibidos en pacientes a quienes se administra concurrentemente radioterapia.

Reacción en el Sitio de Inyección: reacciones del sitio de inyección, incluyendo reacciones secundarias a extravasación, fueron por lo general ligeras y consistieron en eritema, sensibilidad, decoloración de la piel, o edema en el sitio de inyección. Estas reacciones han sido observadas más frecuentemente con la infusión de 24 horas que con la infusión de 3 horas.

Hepático: entre pacientes con función hepática normal de base tratados con paclitaxel en el estudio aleatorizado, 7%, 36% y 39% experimentaron elevación en bilirrubina, fosfatasa alcalina, y AST (SGOT), respectivamente. Elevaciones de grado 3 o 4 en GGT fueron reportadas para el 14% de los pacientes tratados con paclitaxel y 10% de pacientes tratados con inyección de paclitaxel en la prueba aleatorizada.

Raros reportes de necrosis hepática y de encefalopatía hepática que conducen a la muerte han sido reportados como parte de la farmacovigilancia del producto y pueden ocurrir después de tratamiento con paclitaxel.

Renal: en general, 11% de los pacientes experimentaron elevación de creatinina, 1% fue severa. Ninguna discontinuación, reducción de dosis o retardo de dosis fueron causados por toxicidades renales.

Gastrointestinal (GI): náusea /vómito, diarrea y mucositis fueron reportados por 33%, 27% y 7% respectivamente, de pacientes tratados con paclitaxel en la prueba aleatorizada.

Contraindicaciones y advertencias: Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes. Paclitaxel está contraindicado en pacientes con antecedentes a reacciones de hipersensibilidad a Paclitaxel u otros medicamentos formulados en Cremophor EL (aceite de ricino polioxiethylado). Madres lactantes. Pacientes con conteos de neutrófilos <1500 células/mm³ o en pacientes con sarcoma de Kaposi asociado a SIDA con un conteo de neutrófilos <1000 células/mm³.

Interacciones Medicamentosas:

Usando dosis crecientes de paclitaxel (110 – 200 mg/m²) y cisplatino (50 o 75 mg/m²) administrado como infusiones secuenciales, la mielosupresión fue más

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



profunda cuando paclitaxel era administrada después de cisplatino que en la secuencia alterna (ej: paclitaxel antes de cisplatino). El metabolismo de paclitaxel es catalizado por isoenzimas citocromos P450 CYP2C8 y CYP3A4. Ante la ausencia de estudios clínicos formales sobre interacción de medicamentos, se debe tener precaución al administrar paclitaxel de manera concomitante con substratos o inhibidores conocidos de las isoenzimas citocromo P450, CYP2C8 y CYP3A4. Los niveles en plasma de doxorubicina (y su metabolito activo doxorubicinaol) pueden incrementarse cuando paclitaxel y doxorubicina sean usados en combinación.

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 AZEC® Paclitaxel 100 mg/16.7, el cual no se encuentra incluido en Normas Farmacológicas.

Conceptuar sobre el inserto Versión 00, allegado por el interesado mediante escrito radicado bajo el número de la referencia.

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

Composición: Cada frasco vial contiene contiene paclitaxel 100 mg / 16.7 mL

Forma farmacéutica: Solución inyectable.

Indicaciones: Cáncer metastático del ovario resistente a las sales de platino, 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 y advertencias: Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes. Paclitaxel está contraindicado en pacientes con antecedentes a reacciones de hipersensibilidad a Paclitaxel u otros medicamentos formulados en Cremophor EL (aceite de ricino polioxietilado). Madres lactantes. Pacientes con conteos de neutrófilos <1500 células/mm³ o en pacientes con sarcoma de Kaposi asociado a SIDA con un conteo de neutrófilos <1000 células/mm³.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Norma farmacológica: 6.0.0.0.N10.

Vía de administración: Infusión Intravenosa

Condición de Venta: Venta bajo fórmula médica.

No se acepta la indicación en Sarcoma Kaposi Relacionado con SIDA (KS) por cuanto no allega información clínica para soportar esta indicación.

Debe reenviar el inserto ajustado a la indicación autorizada para su evaluación.

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

3.1.2.2. VAGI-C

Expediente : 20048627
Radicado : 2012060895 / 2013001717
Fecha : 2013/01/10
Interesado : Quideca S.A.

Composición: Cada tableta vaginal contiene 250 mg de ácido ascórbico.

Forma farmacéutica: Tabletas vaginales

Indicaciones: Tratamiento de colpitis bacteriana crónica o recurrente (vaginosis bacteriana, colpitis no específica), de severidad moderada o intermedia. Para normalizar la flora vaginal alterada.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento. El medicamento no debe ser usado en pacientes con vaginitis por candida.

Precauciones y advertencias: No discontinuar su uso debido al periodo menstrual.

Dosificación y Grupo Etario: Aplicar una tableta vaginal diariamente.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Condición de Venta: Venta bajo fórmula médica.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al auto No. 2012007207, generado por el concepto emitido en el Acta No. 40 de 2012, numeral 3.1.2.5., con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación Farmacológica de la Nueva Forma Farmacéutica.
- Inserto versión GB02-10 de Febrero, 2010.

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

Composición: Cada tableta vaginal contiene 250 mg de ácido ascórbico.

Forma farmacéutica: Tabletas vaginales

Indicación: Coadyuvante en el tratamiento de la vaginosis bacteriana crónica o recurrente.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento. El medicamento no debe ser usado en pacientes con vaginitis por candida.

Precauciones y advertencias: No discontinuar su uso debido al periodo menstrual.

Dosificación y Grupo Etario: Aplicar una tableta vaginal diariamente.

Condición de Venta: Venta bajo fórmula médica.

Norma Farmacológica: 13.3.6.0.N10

Debe ajustar el inserto a la indicación autorizada y reenviar para su estudio.

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.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



3.1.3. PRODUCTO BIOLÓGICO

3.1.3.1. KADCYLA

Expediente : 20058197
Radicado : 2013007267
Fecha : 2013/01/25
Interesado : Productos Roche S.A.

Composición:

Cada vial contiene 160 mg/8 mL de trastuzumab emtansina – T-DM1.

Cada vial contiene 100 mg/5 mL de trastuzumab emtansina – T-DM1.

Forma farmacéutica: Polvo estéril para concentrado para solución para infusión.

Indicaciones: Cáncer de seno metastásico (MBC)- Kadcyla (trastuzumab emtansina / T-DM1), en monoterapia, está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama HER2-positivo metastásico o localmente avanzado, que hayan recibido tratamiento previo con trastuzumab y un taxano.

Contraindicaciones: Kadcyla está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al trastuzumab emtansina (T-DM1) o a cualquiera de sus excipientes.

Precauciones: Los pacientes tratados con Kadcyla han de presentar un estado tumoral HER2-positivo confirmado mediante una prueba de sobreexpresión de HER2 o amplificación génica.

Toxicidad pulmonar

En estudios clínicos con Kadcyla se han descrito casos de enfermedad pulmonar intersticial (EPI), neumonitis inclusive, que en algunos casos dieron lugar a un síndrome de dificultad respiratoria aguda o tuvieron un desenlace mortal (v. 2.5 Reacciones adversas). Entre los signos y síntomas se hallan disnea, tos, fatiga e infiltrado pulmonar.

Se recomienda suspender definitivamente el tratamiento con Kadcyla en los pacientes diagnosticados de EPI o neumonitis.

Los pacientes con disnea en reposo a causa de complicaciones neoplásicas o de comorbilidad pueden correr un mayor riesgo de sufrir un episodio pulmonar.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

- Hepatotoxicidad:

Durante el tratamiento con Kadcyly en estudios clínicos se ha descrito hepatotoxicidad, sobre todo en la forma de elevación de las transaminasas séricas (transaminitis de grado 1-4). Las elevaciones de las transaminasas fueron transitorias por lo general. Se ha observado un efecto acumulativo de Kadcyly sobre las transaminasas, pero los valores se recuperaron en general tras la retirada de Kadcyly. Se han notificado graves trastornos hepatobiliares en pacientes tratados con Kadcyly en los estudios clínicos. En el momento de la notificación no estaba clara la relación de los trastornos hepatobiliares graves con Kadcyly. Antes de empezar el tratamiento y antes de cada dosis de Kadcyly debe controlarse la función hepática. No se ha estudiado Kadcyly en pacientes con cifras de transaminasas séricas $>2,5$ veces el LSN o de bilirrubina total $>1,5$ veces el LSN antes de comenzar el tratamiento. Se suspenderá definitivamente el tratamiento con Kadcyly en los pacientes con las transaminasas séricas >3 veces el LSN y cifras concomitantes de bilirrubina total >2 veces el LSN. La reducción posológica o la suspensión del tratamiento por elevación de las transaminasas séricas y de la bilirrubina total se describen en 2.2 Posología y forma de administración: Modificación de la dosis.

En muestras de biopsias hepáticas se han identificado algunos casos de hiperplasia nodular regenerativa (HNR). La HNR es una enfermedad hepática muy infrecuente, caracterizada por una transformación benigna generalizada del parénquima hepático en pequeños nódulos regenerativos. La HNR puede causar hipertensión portal no cirrótica. El diagnóstico de HNR solamente puede confirmarse mediante un análisis histopatológico. La posibilidad de HNR debe considerarse en todos los pacientes con síntomas clínicos de hipertensión portal, pero con cifras normales de transaminasas y sin signos de cirrosis. Ante un diagnóstico de HNR, el tratamiento con Kadcyly ha de suspenderse definitivamente.

- Disfunción ventricular izquierda:

Los pacientes tratados con Kadcyly corren un riesgo mayor de sufrir una disfunción ventricular izquierda. Se ha observado una fracción de eyección ventricular izquierda

$<40\%$ en pacientes tratados con Kadcyly; por lo tanto, la insuficiencia cardíaca congestiva sintomática es un riesgo potencial. Se deben realizar pruebas estándar de la función cardíaca (ecocardiografía o ventriculografía isotópica [MUGA]) antes de iniciar el tratamiento con Kadcyly y periódicamente después (por ejemplo: cada tres meses). No se ha estudiado el tratamiento con Kadcyly en pacientes con una FEVI $<50\%$, previo a la iniciación del tratamiento.

Directrices específicas sobre modificaciones de la dosis y retirada del

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



tratamiento se hallan en 2.2 Posología y forma de administración: Modificación de la dosis.

- Reacciones relacionadas con la infusión:

No se ha estudiado el tratamiento con Kadcyra en pacientes en los que se había suspendido definitivamente la administración de trastuzumab a causa de reacciones relacionadas con la infusión (RRI). No se recomienda el tratamiento con Kadcyra en tales pacientes.

En los estudios clínicos con Kadcyra se han descrito RRI, caracterizadas por uno o más de los síntomas siguientes: rubefacción, escalofríos, pirexia, disnea, hipotensión, sibilancias, broncoespasmos y taquicardia. En general, estos síntomas no fueron graves (v. 2.5 Reacciones adversas). En la mayoría de los pacientes, estas reacciones se habían resuelto al cabo de algunas horas o un día de acabada la infusión. En pacientes con RRI graves debe interrumpirse el tratamiento con Kadcyra. En el caso de una RRI potencialmente mortal, debe suspenderse definitivamente el tratamiento con Kadcyra.

- Reacciones de hipersensibilidad:

Se debe vigilar estrechamente a los pacientes para detectar posibles reacciones de hipersensibilidad, sobre todo durante la primera infusión. En los estudios clínicos con Kadcyra se han observado graves reacciones alérgicas o anafilácticas a la infusión. Se debe disponer de los medicamentos y el equipamiento para emergencias necesarios para tratar inmediatamente tales reacciones.

- Trombocitopenia:

Se ha descrito trombocitopenia o disminución del recuento de plaquetas en pacientes tratados con Kadcyra en los estudios clínicos. La mayoría de ellos presentaba episodios de trombocitopenia de grado 1 o 2 ($\geq 50.000/\text{mm}^3$), alcanzándose el nadir en el día 8 y mejorando en general hasta un grado 0 o 1 ($\geq 75.000/\text{mm}^3$) en la siguiente dosis prevista. En los ensayos clínicos, la incidencia y la gravedad de la trombocitopenia fueron mayores entre los pacientes asiáticos.

Independientemente de la raza, la incidencia de episodios hemorrágicos graves fue baja en los pacientes tratados con Kadcyra.

Durante el tratamiento con Kadcyra debe vigilarse estrechamente a los pacientes con trombocitopenia ($\leq 100.000/\text{mm}^3$) y a los que estén tomando anticoagulantes. Se recomienda controlar el recuento plaquetario antes de

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



cada dosis de Kadcylla. No se ha estudiado Kadcylla en pacientes con un recuento $\leq 100.000/\text{mm}^3$ antes de empezar el tratamiento. Si la cifra de plaquetas cae hasta un grado 3 o superior ($< 50.000/\text{mm}^3$), no se debe administrar Kadcylla hasta que retorne al grado 1 ($\geq 75.000/\text{mm}^3$). Véase 2.2 Posología y forma de administración: Modificación de la dosis.

- Neurotoxicidad:

En los estudios clínicos con Kadcylla se ha descrito neuropatía periférica, sobre todo de grado 1 y predominantemente sensorial. En caso de neuropatía periférica de grado 3 o 4, el tratamiento con Kadcylla debe suspenderse temporalmente hasta la resolución de los síntomas o hasta que descienda a un grado ≤ 2 . Se mantendrá una vigilancia clínica sistemática de signos y síntomas de neurotoxicidad.

- Extravasación:

En los estudios clínicos con Kadcylla se han observado reacciones secundarias a una extravasación. Por lo general, estas reacciones fueron leves y consistieron en eritema, dolor a la palpación, dolor o tumefacción en el lugar de la infusión. Estas reacciones se produjeron más frecuentemente dentro de las 24 horas siguientes a la infusión. Hasta el momento no se conoce ningún tratamiento específico para la extravasación de Kadcylla. El lugar de la infusión debe vigilarse estrechamente para detectar si se produce una infiltración subcutánea durante la administración del medicamento.

- Advertencias:

Dosificación y Grupo Etario: La posología recomendada de Kadcylla es de 3,6 mg/kg en infusión I.V. cada tres semanas (ciclo de 21 días), hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de toxicidad inaceptable.

La dosis inicial debe administrarse en infusión I.V. de 90 minutos. Se debe vigilar a los pacientes durante la infusión y al menos los 90 minutos siguientes a la dosis inicial para detectar si aparecen fiebre, escalofríos u otras reacciones a la infusión. El lugar de la infusión debe vigilarse estrechamente para detectar si se produce una infiltración subcutánea durante la administración del medicamento (v. 2.3.1 Advertencias y precauciones generales: Extravasación). Si infusiones previas se toleraron bien, las dosis siguientes de Kadcylla pueden administrarse en infusión de 30 minutos, manteniendo a los pacientes en observación durante las infusiones y al menos los 30 minutos siguientes.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Si el paciente presenta síntomas relacionados con la infusión, la infusión de Kadcyly puede realizarse a una velocidad menor o interrumpirse. En presencia de reacciones a la infusión potencialmente mortales debe suspenderse la administración de Kadcyly.

- Dosis retrasadas u omitidas:

Si se omite una dosis prevista, debe administrarse después lo antes posible, sin esperar hasta el ciclo siguiente. La pauta de administración debe ajustarse para mantener un intervalo de 3 semanas entre dos dosis consecutivas. La velocidad de infusión puede ser la que haya tolerado el paciente más recientemente.

- Modificación de la dosis:

El manejo terapéutico de los eventos adversos sintomáticos puede requerir una interrupción temporal de la administración, una reducción de la dosis o la retirada de Kadcyly según las directrices contenidas en las tablas 1-5. La dosis de Kadcyly no debe incrementarse de nuevo tras una reducción.

Vía de Administración: Infusión intravenosa (I.V.).

Interacciones: Con Kadcyly no se han realizado estudios formales de interacciones farmacológicas en el ser humano.

Estudios in vitro del metabolismo en microsomas hepáticos del ser humano sugieren que DM1, un componente de trastuzumab emtansina, es metabolizado por CYP3A4 principalmente y en menor grado por CYP3A5. DM1 no induce ni inhibe in vitro el metabolismo mediado por el citocromo P450. La coadministración de Kadcyly con potentes inhibidores de CYP3A exige especial precaución.

Efectos adversos: Ensayos clínicos

La seguridad de Kadcyly se ha evaluado en más de 880 pacientes en estudios clínicos. En la tabla 6 se resumen las reacciones adversas (RA) notificadas en relación con el uso de Kadcyly en los estudios clínicos.

Categorías de frecuencia utilizadas en este apartado: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente

($\geq 1/100$ a $< 1/10$) o poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$).

Tabla 6 Resumen de las RA en los pacientes tratados con Kadcyly

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

RA (MedDRA)	Kadcyla		
Por órganos y sistemas	Todos los grados (%) n = 882	Grado 3-5 (%) n = 882	Frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			
Trombocitopenia	31,4	11,3	muy frecuente
Anemia	15,4	2,8	muy frecuente
Neutropenia	6,5	1,9	frecuente
Trastornos cardíacos			
Disfunción ventricular izquierda	2,0	0,3	frecuente
Trastornos oculares			
Sequedad ocular	5,4	0,0	frecuente
Lagrimio	4,8	0,0	frecuente
Visión borrosa	4,8	0,0	frecuente
Conjuntivitis	4,0	0,0	frecuente
Trastornos gastrointestinales			
Náuseas	42,3	1,0	muy frecuente
Estreñimiento	25,5	0,6	muy frecuente
Vómitos	20,7	0,8	muy frecuente
Diarrea	20,3	0,9	muy frecuente

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

RA (MedDRA)	Kadcyla		
Por órganos y sistemas	Todos los grados (%) n = 882	Grado 3-5 (%) n = 882	Frecuencia
Sequedad de boca	17,9	0,0	muy frecuente
Dolor abdominal	17,9	0,9	muy frecuente
Estomatitis	14,5	0,1	muy frecuente
Dispepsia	9,0	0,1	frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
Fatiga	45,4	3,2	muy frecuente
Pirexia	22,9	0,2	muy frecuente
Astenia	13,9	0,8	muy frecuente
Escalofríos	11,0	0,0	muy frecuente
Edema periférico	8,4	0,1	frecuente
Trastornos hepatobiliares			
Hiperplasia nodular regenerativa	0,1	0,0	poco frecuente
Hipertensión portal	0,1	0,0	poco frecuente
Trastornos del sistema inmunitario			
Hipersensibilidad al fármaco	2,6	0,0	frecuente
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos			
Reacción relacionada con la infusión	4,5	0,1	frecuente
Exploraciones complementarias			
Elevación de las transaminasas	28,0	7,0	muy frecuente
Elevación de la fosfatasa alcalina sérica	5,9	0,3	frecuente
Trastornos del metabolismo y la nutrición			
Hipopotasemia	15,4	3,3	muy frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Dolor musculoesquelético	39,0	3,1	muy frecuente
Artralgia	18,8	0,9	muy frecuente

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

RA (MedDRA)	Kadcyla		
Por órganos y sistemas	Todos los grados (%) n = 882	Grado 3-5 (%) n = 882	Frecuencia
Mialgia	12,5	0,3	muy frecuente
Trastornos del sistema nervioso			
Cefalea	28,7	0,6	muy frecuente
Neuropatía periférica	21,3	1,8	muy frecuente
Mareos	9,4	0,2	frecuente
Disgeusia	7,4	0,0	frecuente
Trastornos psíquicos			
Insomnio	10,9	0,2	muy frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Epistaxis	23,2	0,5	muy frecuente
Tos	19,5	0,1	muy frecuente
Disnea	14,4	1,4	muy frecuente
Neumonitis	0,9	0,1	poco frecuente
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo			
Erupción cutánea	12,0	0,0	muy frecuente
Prurito	5,3	0,1	frecuente
Trastornos vasculares			
Hipertensión	6,1	0,9	frecuente

Alteraciones analíticas

En la tabla siguiente se recogen las alteraciones analíticas observadas en pacientes tratados con Kadcyla en el estudio clínico TDM4370g/BO21977.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

Tabla 7 Alteraciones analíticas en pacientes del estudio TDM4370g/BO21977

Alteraciones analíticas	Trastuzumab emtansina		
	Todos los grados (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Hepáticas			
Bilirrubina	15	<1	0
ASAT	98	7	<1
ALAT	81	5	<1
Hematológicas			
Recuento	83	14	2
Hemoglobina	59	3	1
Recuento de	37	3	<1
Potasio			
Potasio	29	3	0

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 en las concentraciones de 100 y 160 mg / mL.

- Evaluación farmacológica.
- Protección de datos según decreto 2085 de 2002.
- Nueva Forma Farmacéutica.
- Nueva Concentración.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza este caso para mayor estudio.

3.1.3.2. ZALTRAP®

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

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



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

Forma farmacéutica: Solución inyectable para infusión intravenosa.

Indicaciones: Zaltrap® en combinación con quimioterapia a base de irinotecan-fluoropirimidina está indicado para pacientes con cáncer colorrectal metastásico (CCRM) tratados previamente con un régimen de oxaliplatino.

Contraindicaciones: Zaltrap® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad severa conocida al aflibercept o cualquiera de los excipientes de Zaltrap.

Para las contraindicaciones relacionadas con el irinotecan, 5-FU y leucovorina, consultar la información actual del producto.

Precauciones y advertencias:

Hemorragia:

Los pacientes tratados con Zaltrap tienen un mayor riesgo de hemorragia, incluyendo eventos de hemorragia severa y en ocasiones fatal.

Los pacientes deben ser monitoreados en relación con los signos y síntomas de hemorragia GI y otras hemorragias severas. No administrar Zaltrap en pacientes con hemorragia severa.

Perforación gastrointestinal

En pacientes tratados con Zaltrap se ha reportado perforación gastrointestinal (GI) incluyendo la perforación GI fatal.

Los pacientes deben ser monitoreados con respecto a los signos y síntomas de perforación GI. Discontinuar la terapia de Zaltrap en pacientes que experimenten perforación GI.

Formación de Fístulas

En pacientes tratados con Zaltrap se ha observado formación de fístulas en sitios gastrointestinales y no gastrointestinales.

Discontinuar la terapia de Zaltrap en pacientes que desarrollen fistulas.

Hipertensión

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



En pacientes en tratamiento con un régimen Zaltrap/Folfiri se ha observado un mayor riesgo de hipertensión grado 3-4 (incluyendo hipertensión y un caso de hipertensión esencial).

Durante el tratamiento con Zaltrap se recomienda monitorear la presión arterial cada dos semanas o según esté clínicamente indicado. En caso de hipertensión, tratar con la terapia antihipertensiva apropiada y monitorear la presión arterial regularmente. Suspender la terapia de Zaltrap en pacientes con hipertensión no controlada. En caso de recurrencia de hipertensión severa, suspender hasta su control y reducir la dosis de Zaltrap a 2 mg/kg en ciclos subsecuentes. Zaltrap se debe discontinuar permanentemente en caso de crisis hipertensiva o encefalopatía hipertensiva.

Eventos Tromboembólicos Arteriales

En pacientes que han recibido Zaltrap se han observado eventos tromboembólicos arteriales (ETA) (incluyendo ataque isquémico transitorio, accidente cerebrovascular, angina de pecho, trombo intracardiaco, infarto del miocardio, embolismo arterial y colitis isquémica).

Discontinuar Zaltrap en pacientes que experimenten un ETA.

Proteinuria

En pacientes tratados con Zaltrap se ha observado proteinuria severa, síndrome nefrótico y microangiopatía trombótica (MAT).

Durante la terapia con ZALTRAP monitorear el desarrollo o empeoramiento de la proteinuria por análisis de orina con tira reactiva y/o la razón proteína - creatinina urinaria (RPCU). En pacientes con una RPCU ≥ 2 se debe recolectar la orina a lo largo de 24 horas.

Suspender la administración de Zaltrap en presencia de proteinuria ≥ 2 gramos /24 horas y reasumir cuando la proteinuria sea <2 gramos/24 horas. En caso de recurrencia, suspender hasta obtener un valor <2 gramos/24 horas y reducir la dosis de Zaltrap a 2 mg/kg. Discontinuar la terapia de Zaltrap en pacientes que desarrollen síndrome nefrótico o MAT.

Neutropenia y Complicaciones Neutropénicas

Con el régimen de Zaltrap/Folfiri se reportó una mayor incidencia de complicaciones neutropénicas (neutropenia febril e infección neutropénica).

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Se recomienda el recuento sanguíneo completo con un conteo diferencial a nivel basal y antes del inicio de cada ciclo de Zaltrap. La administración de Zaltrap/Folfiri debe retrasarse hasta que el recuento de neutrófilos sea $\geq 1.5 \times 10^9/L$. Se debe considerar el uso terapéutico de G-CSF desde la primera presentación de neutropenia grado ≥ 3 y profilaxis secundaria en pacientes con alto riesgo de complicaciones de neutropenia.

Diarrea y Deshidratación

Con el régimen Zaltrap/Folfiri hubo una mayor incidencia de diarrea severa.

Se debe instituir una modificación de la dosis del régimen Folfiri y la administración de medicamentos antieméticos y rehidratación.

Reacciones de Hipersensibilidad

En el estudio fundamental en pacientes con CCRM, se reportaron reacciones severas de hipersensibilidad en los pacientes tratados con el régimen Zaltrap/Folfiri.

En caso de que se presente una reacción de hipersensibilidad (incluyendo broncoespasmo, disnea, angioedema y anafilaxia), discontinuar el tratamiento y administrar la terapia médica apropiada.

En caso de una reacción de hipersensibilidad leve a moderada (incluyendo enrojecimiento de la piel, erupción cutánea, urticaria y prurito), suspender temporalmente el tratamiento hasta que se resuelva la reacción. Tratar con corticosteroides y/o antihistamínicos según esté indicado clínicamente. En los siguientes ciclos se puede considerar el pretratamiento con corticosteroides y/o antihistamínicos.

Compromiso de la Cicatrización de Heridas

Zaltrap afecta la cicatrización de heridas en modelos animales.

El tratamiento con Zaltrap está asociado con un posible compromiso de la cicatrización de heridas (dehiscencia de heridas, filtración anastomótica).

Suspender Zaltrap por lo menos durante 4 semanas antes de la cirugía electiva. Se recomienda no iniciar Zaltrap por lo menos durante 4 semanas después de una cirugía mayor y hasta que la herida quirúrgica haya cicatrizado completamente. Para una cirugía menor como la colocación de un puerto de acceso venoso central, una biopsia o extracción dental, Zaltrap puede iniciarse/reasumirse una vez que la herida quirúrgica haya cicatrizado.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



completamente. Discontinuar Zaltrap en pacientes con compromiso de la cicatrización de la herida que requiera intervención médica.

Síndrome de Leucoencefalopatía Posterior Reversible (SLPR)

En el estudio fundamental de Fase III en pacientes con CCR metastásico no se reportó SLPR. El SLPR se reportó en pacientes tratados con Zaltrap en monoterapia (0.5%) y en combinación con otras quimioterapias.

SLPR puede presentar alteración del estado mental, convulsiones, náuseas, vómitos, dolor de cabeza o alteraciones visuales. El diagnóstico de SLPR se confirma por resonancia magnética cerebral (RM).

Discontinuar Zaltrap en los pacientes que desarrollan SLPR.

Dosificación y Grupo Etario:

A) Dosis Recomendada y Esquema de Tratamiento

Cáncer colorrectal metastásico (CCRM) tratados previamente

La dosis recomendada de Zaltrap, administrado en infusión intravenosa de 1 hora, es de 4 mg/kg de peso corporal seguida de un régimen Folfiri.

El régimen Folfiri usado en el estudio fue: irinotecan 180 mg/m² infusión IV de 90 minutos y leucovorina (dl racémico) 400 mg/m² infusión IV de 2 horas a la misma hora del día 1 usando una línea Y, seguida de 5-fluorouracilo (5-FU) 400 mg/m² en bolo IV, seguido de 5-FU 2400 mg/m² en infusión IV continua de 46 horas.

Los ciclos de tratamiento se repiten cada 2 semanas.

El tratamiento con Zaltrap debe continuarse hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Modificaciones de la Dosis/Recomendaciones para el Retraso del Tratamiento

Discontinuar Zaltrap por:

- Hemorragia severa.
- Perforación gastrointestinal
- Formación de fístulas
- Crisis hipertensiva o encefalopatía hipertensiva
- Eventos tromboembólicos arteriales.
- Síndrome nefrótico o microangiopatía trombótica (MAT).
- Reacciones severas de hipersensibilidad (incluyendo broncoespasmo, disnea, angioedema y anafilaxia.
- Compromiso de la cicatrización de heridas que requiera intervención médica.
- Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR).

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



- Suspender temporalmente Zaltrap por lo menos durante 4 semanas antes de la cirugía electiva.

Retraso del Tratamiento de ZALTRAP/FOLFIRI	
Neutropenia o Trombocitopenia	La administración de Zaltrap/Folfiri debe retrasarse hasta que el recuento de neutrófilos sea $\geq 1.5 \times 10^9/L$ o el recuento de plaquetas sea $\geq 75 \times 10^9/L$.
Reacción de hipersensibilidad leve a moderada (incluyendo enrojecimiento, erupción cutánea, urticaria, y prurito)	Suspender temporalmente el tratamiento hasta que la reacción se resuelva. Tratar con corticosteroides y/o antihistamínicos según esté clínicamente indicado. Puede considerarse el pretratamiento con corticosteroides y/o antihistamínicos en ciclos subsecuentes.
Reacciones severas de hipersensibilidad (incluyendo broncoespasmo, disnea, angioedema, y anafilaxia).	Discontinuar Zaltrap y administrar la terapia médica apropiada.
ZALTRAP Retraso del Tratamiento y Modificación de la Dosis	
Hipertensión	Suspender temporalmente Zaltrap hasta el control de la hipertensión. En caso de recurrencia de hipertensión severa, suspender hasta el control de la hipertensión y reducir la dosis a 2 mg/kg en los ciclos subsecuentes.
Proteinuria	Suspender Zaltrap con proteinuria ≥ 2 gramos por 24 horas y reiniciar cuando la proteinuria sea < 2 gramos por 24 horas. En caso de recurrencia, suspender hasta < 2 gramos por 24 horas y reducir la dosis a 2 mg/kg.
FOLFIRI, Modificación de la Dosis en combinación con ZALTRAP	
Estomatitis y Síndrome de Eritrodisestesia Palmo-Plantar Severo	Reducir la dosis de 5-FU en bolo e infusión 20%.
Diarrea Severa	Reducir la dosis de irinotecan 15-20%. Si la diarrea severa recurre en el siguiente ciclo,

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

	reducir también la dosis de 5-FU en bolo e infusión 20%. Si la diarrea severa persiste con la reducción de ambas dosis, discontinuar Folfiri. Tratar con medicamentos antieméticos y rehidratación según se requiera.
Neutropenia Febril o Sepsis Neutropénica	Reducir la dosis de irinotecan 15-20% en ciclos subsecuentes. En caso de recurrencia, reducir también la dosis de 5-FU en bolo e infusión 20% en ciclos subsecuentes. Se puede considerar el uso de G-CSF.

Para información adicional sobre la toxicidad relacionada con irinotecan y 5-FU, consultar la información de prescripción respectiva actual.

B) Poblaciones especiales

Niños: No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos.

Ancianos: No se requiere ajustar la dosis de Zaltrap en ancianos.

Insuficiencia hepática: No se han realizado estudios formales con Zaltrap en pacientes con insuficiencia hepática.

Insuficiencia renal: No se han realizado estudios formales con Zaltrap en pacientes con insuficiencia renal.

C) Administración

Zaltrap se debe administrar bajo la supervisión de un medico experimentado en el uso de productos medicinales antineoplásicos.

No administrar el concentrado sin diluir. No administrar como bolo intravenoso (IV). No es para inyección intravítrea.

Al igual que con todos los productos medicinales parenterales, la solución diluida de Zaltrap se debe inspeccionar visualmente para detectar la posible presencia de partículas y decoloración antes de su administración.

La solución diluida de Zaltrap se debe administrar usando equipos de infusión hechos de uno de los siguientes materiales:

- Cloruro de polivinilo (PVC) que contenga bis(2-etilhexil) ftalato (DEHP)
- PVC libre de DEHP que contenga trioctil-trimellitato (TOTM)
- polipropileno

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



- PVC cubierto de polietileno
- poliuretano

Los equipos de infusión deben contener filtros de polietersulfona de 0.2 micras. No usar filtros hechos de fluoruro de polivinilideno (PVDF) o nylon.

D) Preparación y Manejo

Recomendación para el manejo seguro:

- Zaltrap solución para infusión debe ser preparado por una profesional de la salud usando una técnica aséptica y procedimientos seguros de manejo.

Preparación de la solución para infusión:

- No use el vial si hay partículas presentes o decoloración.
- Se deben usar bolsas de infusión hechas de PVC que contenga DEHP o Poliolefin (PVC libre DEHP libre).
- Sólo para infusión IV debido a la hiperosmolaridad (1000 mOsmol/kg) del concentrado de Zaltrap.
- No para inyección intravítrea.
- El concentrado de Zaltrap debe diluirse. Tome la cantidad necesaria del concentrado de Zaltrap y dilúyalo hasta el volumen de administración requerido con solución de cloruro de sodio 0.9% o solución de dextrosa 5% para inyección. La concentración final de la solución de Zaltrap para infusión IV debe mantenerse en el rango de 0.6 – 8 mg/ml de aflibercept. Las soluciones diluidas de Zaltrap deben usarse inmediatamente. Si no se usan inmediatamente, las soluciones diluidas de ZALTRAP pueden almacenarse a 2 - 8°C (36 - 46°F) hasta 24 horas, o a 25°C (77°F) hasta 8 horas ya que las soluciones de Zaltrap no contienen conservadores.

Disposición de Residuos: Zaltrap es un vial para una sola aplicación. Si no se utiliza todo el producto, deseche el sobrante, ya que el producto no tiene conservadores. No vuelva a entrar en el vial después de la primera punción.

E) Incompatibilidades/ compatibilidades

Aflibercept es compatible con:

- Equipos de infusión hechos de cloruro de polivinilo (PVC) que contenga bis(2-etilhexil) ftalato (DEHP), PVC libre de DEHP que contenga trioctil-trimellitato (TOTM), PVC cubierto de polietileno, poliuretano, o polipropileno;
- Bolsas de infusión hechas de PVC que contenga DEHP o poliolefin;
- filtros hechos de polietersulfona

No usar filtros hechos de fluoruro de polivinilideno (PVDF) o nylon.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



En la ausencia de estudios de compatibilidad, este producto medicinal no debe mezclarse con otros productos medicinales o diluyentes, excepto aquellos mencionados en lo ítem anterior - Preparación y Manejo.

Vía de administración: Intravenosa.

Interacciones: No se han conducido estudios formales sobre la interacción entre fármacos para aflibercept.

Las concentraciones medidas de aflibercept libre y ligado fueron comparables con las medidas en el estudio de agente único, lo que sugiere que estas combinaciones (incluyendo oxaliplatino, cisplatino, 5-FU, irinotecan, docetaxel, pemetrexed, gemcitabina y erlotinib) no tienen impacto en la farmacocinética de aflibercept.

Con base en los estudios de combinación de Fase 1, y la comparación con datos históricos o publicados, aflibercept no tuvo impacto en la farmacocinética de irinotecan, 5-fluorouracil (5-FU), oxaliplatino, cisplatino, docetaxel, pemetrexed, gemcitabina y erlotinib.

Efectos Adversos:

Reacciones Adversas:

La seguridad de Zaltrap en combinación con Folfiri se evaluó en 1216 pacientes con cáncer colorrectal metastásico previamente tratados a los que se dio tratamiento con Zaltrap 4 mg/kg IV (N=611) o placebo (N=605) cada dos semanas (un ciclo) en un estudio aleatorizado (1:1), doble ciego, controlado con placebo de fase III. Los pacientes recibieron una mediana de 9 ciclos del régimen Zaltrap/Folfiri y 8 ciclos del régimen placebo/Folfiri.

Las reacciones adversas más comunes (todos los grados, incidencia $\geq 20\%$) reportadas con una incidencia por lo menos 2% mayor para el régimen Zaltrap/Folfiri en comparación con el régimen placebo/Folfiri en orden decreciente de frecuencia fueron: leucopenia, diarrea, neutropenia, proteinuria, incremento de AST, estomatitis, fatiga, trombocitopenia, incremento en ALT, hipertensión, pérdida de peso, pérdida de apetito, epistaxis, dolor abdominal, disfonía, incremento en la creatinina sérica y cefalea (Tabla 2).

Las reacciones adversas grado 3-4 más comunes ($\geq 5\%$) reportadas con una incidencia por lo menos 2% mayor para el régimen Zaltrap/Folfiri en comparación con el régimen placebo/Folfiri en orden decreciente de frecuencia fueron: neutropenia, diarrea, hipertensión, leucopenia, estomatitis, fatiga, proteinuria y astenia (Tabla 2).

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

La tasa global de discontinuación del tratamiento a causa de reacciones adversas (todos los grados) fue de 26.8% versus 12.1% de los pacientes tratados con el régimen Zaltrap/Folfiri y el régimen placebo/Folfiri, respectivamente. Las reacciones adversas más frecuentes que condujeron a la discontinuación permanente en $\geq 1\%$ de los pacientes tratados con el régimen Zaltrap/Folfiri fueron: astenia/fatiga, infecciones, diarrea, deshidratación, hipertensión, estomatitis, eventos de tromboembolismo venoso, neutropenia y proteinuria.

La dosis de Zaltrap se modificó (reducción y/u omisión) en 16.7% de los pacientes en comparación 4.8% de los pacientes tratados placebo. El retraso >7 días de los ciclos se presentó en 59.7% de los pacientes tratados con el régimen Zaltrap/Folfiri en comparación con 42.6% de los pacientes tratados con el régimen placebo/Folfiri.

La muerte por causas distintas a la progresión de la enfermedad en los 30 días posteriores a la última administración del tratamiento de estudio se reportó en 16/611 (2.6%) pacientes tratados con el régimen Zaltrap/Folfiri y 6/605 (1.0%) pacientes tratados con el régimen placebo/Folfiri. Las causas de muerte en los pacientes tratados con el régimen Zaltrap/Folfiri fueron: infección (incluyendo sepsis neutropénica) en 4 pacientes, deshidratación en 2 pacientes, hipovolemia en 1 paciente, encefalopatía metabólica en 1 paciente, eventos respiratorios (insuficiencia respiratoria aguda, aspiración, neumonía, y embolia pulmonar) en 3 pacientes, trastornos GI (úlceras duodenales hemorrágicas, inflamación GI, y obstrucción del intestino grueso) en 3 pacientes y muerte por causa desconocida en 2 pacientes.

La Tabla 2 presenta las reacciones adversas y las anomalías de laboratorio (todos los grados) reportadas con una mayor incidencia ($\geq 2\%$) en los pacientes tratados con el régimen Zaltrap/Folfiri en comparación con los pacientes tratados con el régimen de placebo/Folfiri en el estudio de CCRM.

Tabla 2 - Reacciones adversas y anomalías de laboratorio (todos los grados) reportados con una mayor incidencia ($\geq 2\%$) en los pacientes tratados con el régimen Zaltrap/Folfiri en comparación con los pacientes tratados con el régimen placebo/Folfiri en el estudio de CCRM.

Placebo/ FOLFIRI (N=605)	ZALTRAP/ FOLFIRI (N=611)
--------------------------------	-----------------------------



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Principales Sistemas

Órganos Término Preferente (%)	Todos los grados	Grados 3-4	Todos los grados	Grados 3-4
Infecciones e infestaciones				
Infección del Tracto Urinario	6.1%	0.8%	9.2%	0.8%
Nasofaringitis	2.5%	0	4.6%	0
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático				
Leucopenia*	72.4%	12.2%	78.3%	15.6%
Neutropenia*	56.3%	29.5%	67.8%	36.7%
Trombocitopenia*	33.8%	1.7%	47.4%	3.3%
Neutropenia Febril	1.7%	1.7%	4.3%	4.3%
Trastornos del metabolismo y la nutrición				
Disminución del apetito	23.8%	1.8%	31.9%	3.4%
Deshidratación	3.0%	1.3%	9.0%	4.3%
Trastornos del sistema nervioso				
Cefalea	8.8%	0.3%	22.3%	1.6%
Trastornos Vasculares				
Hipertensión	10.7%	1.5%	41.2%	19.1%
Trastornos Respiratorios, torácicos y del mediastino				
Epistaxis	7.4%	0	27.7%	0.2%
Disfonía	3.3%	0	25.4%	0.5%
Disnea	8.6%	0.8%	11.8%	0.8%
Dolor orofaríngeo	3.1%	0	7.5%	0.2%
Rinorrea	1.8%	0	6.2%	0
Trastornos Gastrointestinales				
Diarrea	56.5%	7.8%	69.2%	19.3%
Estomatitis	32.9%	4.6%	50.1%	12.8%
Dolor Abdominal	23.6%	2.3%	26.8%	4.4%

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

		Placebo/ FOLFIRI (N=605)		ZALTRAP/ FOLFIRI (N=611)	
Principales Sistemas Órganos	Término Preferente (%)	Todos los grados	Grados 3-4	Todos los grados	Grados 3-4
Dolor Abdominal					
Superior		7.9%	1.0%	10.8%	1.1%
Hemorroides		2.1%	0	5.7%	0
Hemorragia Rectal		2.5%	0.5%	5.2%	0.7%
Proctalgia		1.8%	0.3%	5.2%	0.3%
Estomatitis aftosa		2.3%	0	4.9%	0.7%
Dolor de dientes		0.8%	0	3.1%	0
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo					
Síndrome de Eritrodisestesia					
Palmo-Plantar		4.3%	0.5%	11.0%	2.8%
Hiperpigmentación de la piel		2.8%	0	8.2%	0
Trastornos renales y urinarios					
Proteinuria**		40.7%	1.2%	62.2%	7.9%
Incremento en la creatinina sérica*		18.1%	0.5%	22.6%	0
Trastornos Generales y condiciones en el sitio de administración					
Fatiga		39.0%	7.8%	47.8%	12.6%
Astenia		13.2%	3.0%	18.3%	5.1%
Investigaciones					
Incremento en AST*		50.2%	1.7%	57.5%	3.1%
Incremento en ALT*		37.1%	2.2%	47.3%	2.7%
Pérdida de Peso		14.4%	0.8%	31.9%	2.6%

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

		Placebo/ FOLFIRI (N=605)		ZALTRAP/ FOLFIRI (N=611)	
Principales Sistemas Órganos		Todos los		Todos los	
Término	Preferente	Grados	Grados	Grados	Grados
(%)		3-4	3-4	3-4	3-4

Nota: Las Reacciones Adversas se reportaron usando la versión MEdDRA13.1 y se graduaron con el NCI CTC versión 3.0

* Con base en valores de laboratorio (porcentajes obtenidos con los pacientes con evaluaciones de laboratorio)

** Recopilación de datos clínicos y de laboratorio

En el estudio fundamental en CCRM, los eventos adversos y las anormalidades de laboratorio que se presentaron en $\geq 20\%$ de los pacientes y que fueron comparables entre los grupos (sin una incidencia $\geq 2\%$ en el régimen Zaltrap/Folfiri) fueron: anemia, náusea, vómito, estreñimiento, alopecia, incremento en la fosfatasa alcalina e hiperbilirrubinemia.

Hemorragia

Los pacientes tratados con Zaltrap tuvieron un mayor riesgo de hemorragia, incluyendo eventos de hemorragia severa y en ocasiones fatal. En el estudio fundamental en pacientes con CCRM se reportaron episodios de sangrado/hemorragia (todos los grados) en 37.8% de los pacientes tratados con el régimen Zaltrap/Folfiri en comparación con 19.0% de los pacientes tratados con el régimen placebo/Folfiri. La forma más común de hemorragia reportada fue epistaxis menor (grado 1-2) en 27.7% de los pacientes tratados con el régimen Zaltrap/Folfiri. La hemorragia grado 3-4, incluyendo hemorragia gastrointestinal, hematuria, y hemorragia posterior al procedimiento se reportó en 2.9% de los pacientes en tratamiento con el régimen Zaltrap/Folfiri en comparación con 1.7% de los pacientes en tratamiento con el régimen placebo/Folfiri. En otros estudios, se observó hemorragia intracraneal severa y hemorragia pulmonar/hemoptisis incluyendo eventos fatales en pacientes en tratamiento con Zaltrap.

Perforación gastrointestinal

En pacientes tratados con Zaltrap se ha reportado perforación gastrointestinal (GI) incluyendo perforación GI fatal. En el estudio fundamental en pacientes con CCRM se reportó perforación GI (todos los grados) en 3 de 611 pacientes (0.5%) tratados con el régimen Zaltrap/Folfiri y 3 de 605 pacientes (0.5%)

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



tratados con el régimen placebo/FORLFIRI. Se observaron eventos de perforación GI grado 3-4 en 3 pacientes (0.5%) tratados con el régimen Zaltrap/Forfiri y en 2 pacientes (0.3%) tratados con el régimen placebo/Forfiri. En los 3 estudios clínicos controlados con placebo de Fase 3 (poblaciones con cáncer colorrectal, pancreático y pulmonar), la incidencia of perforación GI (todos los grados) fue de 0.8% en los pacientes tratados con Zaltrap y 0.3% en los pacientes tratados con placebo. Se observaron eventos de perforación GI grado 3-4 en 0.8% de los pacientes tratados con Zaltrap y 0.2% de los pacientes tratados con placebo.

Formación de Fístulas

En pacientes tratados con Zaltrap se ha observado formación de fístulas en sitios gastrointestinales y no gastrointestinales. En el estudio fundamental en pacientes con CCRM se reportaron fistulas (anales, enterovesicales, enterocutáneas, colovaginales, intestinales) en 9 de 611 pacientes (1.5%) tratados con el régimen Zaltrap/Forfiri y 3 de 605 pacientes (0.5%) tratados con el régimen placebo/Forfiri. Se observó formación de fístulas GI grado 3 en 2 pacientes tratados con Zaltrap (0.3%) y en 1 paciente tratado con placebo (0.2%).

Hipertensión

En pacientes tratados con el régimen Zaltrap/Forfiri se ha observado un incremento en el riesgo de hipertensión grado 3-4 (incluyendo hipertensión y un caso de of hipertensión esencial). En el estudio fundamental en pacientes con CCRM, se reportó hipertensión grado 3 (que requiere ajustar la terapia antihipertensiva existente o tratamiento con más de un fármaco) en 1.5% de los pacientes tratados con el régimen placebo/Forfiri y 19.1% de los pacientes tratados con el régimen Zaltrap/Forfiri. Se reportó hipertensión (crisis hipertensiva) grado 4 en 1 paciente (0.2%) tratado con el régimen Zaltrap/Forfiri. En 54% de los pacientes tratados con el régimen Zaltrap/Forfiri que desarrollaron hipertensión grado 3-4, los síntomas iniciaron durante los primeros dos ciclos de tratamiento.

Eventos tromboembólicos arteriales

En el estudio fundamental en pacientes con CCRM se reportaron ETA (incluyendo ataque isquémico transitorio, accidente cerebrovascular, angina de pecho, trombo intracardiaco, infarto del miocardio, embolismo arterial, y colitis isquémica) en 2.6% de los pacientes tratados con el régimen Zaltrap/Forfiri y 1.5% de los pacientes tratados con el régimen placebo/Forfiri. Los eventos grado 3-4 se presentaron en 11 pacientes (1.8%) tratados con el régimen Zaltrap/Forfiri y 3 pacientes (0.5%) tratados con el régimen placebo/Forfiri.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Proteinuria

En el estudio fundamental en pacientes con CCRM se reportó proteinuria (compilada a partir de los datos clínicos y de laboratorio) en 62.2% de los pacientes tratados con el régimen Zaltrap/Folfiri en comparación con 40.7% de los pacientes tratados con el régimen placebo/FOLFIRI. La proteinuria grado 3-4 se presentó en 7.9% de los pacientes tratados con el régimen Zaltrap/Folfiri en comparación con 1.2% de los pacientes tratados con el régimen placebo/Folfiri. El Síndrome nefrótico se presentó en 2 pacientes (0.5%) tratados con el régimen Zaltrap/Folfiri en comparación con ninguno de los pacientes tratados con el régimen placebo/FOLFIRI. Un paciente tratado con el régimen Zaltrap/Folfiri que se presentó con proteinuria e hipertensión fue diagnosticado con microangiopatía trombótica (MAT).

Neutropenia y Complicaciones neutropénicas

En el estudio fundamental en pacientes con CCRM se observó neutropenia grado 3-4 en 36.7% de los pacientes tratados con el régimen Zaltrap/Folfiri en comparación con 29.5% de los pacientes tratados con el régimen placebo/Folfiri. La complicación neutropénica grado 3-4 más común fue la neutropenia febril con una incidencia de 4.3% en los pacientes tratados con el régimen Zaltrap/Folfiri en comparación con 1.7% en los pacientes tratados con el régimen placebo/Folfiri. La infección neutropénica/sepsis grado 3-4 se presentó en 1.5% de los pacientes tratados con el régimen Zaltrap/Folfiri y 1.2% de los pacientes tratados con el régimen placebo/Folfiri.

Diarrea y Deshidratación

En el estudio fundamental en pacientes con CCRM se reportó diarrea grado 3-4 en 19.3% de los pacientes tratados con el régimen Zaltrap/Folfiri en comparación con 7.8% de los pacientes tratados con el régimen placebo/Folfiri. Se reportó deshidratación grado 3-4 en 4.3% de los pacientes tratados con el régimen Zaltrap/Folfiri en comparación con 1.3% de los pacientes tratados con el régimen placebo/Folfiri.

Reacciones de hipersensibilidad

En el estudio fundamental en pacientes con CCRM se reportaron reacciones severas de hipersensibilidad en 0.3% de los pacientes tratados con el régimen Zaltrap/Folfiri y 0.5% de los pacientes tratados con el régimen placebo/Folfiri.

Compromiso de la Cicatrización de Heridas

El tratamiento con Zaltrap está asociado con un posible compromiso de la cicatrización de heridas (dehiscencia de heridas, filtración anastomótica). En el

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



estudio fundamental en CCRM se reportó compromiso de la cicatrización de heridas en 3 pacientes (0.5%) tratados con el régimen Zaltrap/Folfiri y 5 pacientes (0.8%) tratados con el régimen placebo/Forfiri. Se reportó compromiso de la cicatrización de heridas grado 3 en 2 pacientes (0.3%) tratados con el régimen Zaltrap/Folfiri y en ninguno de los pacientes tratados con el régimen placebo/Forfiri.

Síndrome de Leucoencefalopatía Posterior Reversible (SLPR)

En el estudio fundamental de Fase III en pacientes con CCR metastásico no se reportó SLPR. El SLPR se reportó en pacientes tratados con Zaltrap en monoterapia (0.5%) y en combinación con otras quimioterapias.

Infecciones

Las infecciones se presentaron con mayor frecuencia en pacientes en tratamiento con el régimen ZALTRAP/FOLFIRI (46.2%, todos los grados; 12.3%, grado 3-4) en comparación con los pacientes en tratamiento con el régimen placebo/FOLFIRI (32.7%, todos los grados; 6.9%, grado 3-4), incluyendo infección del tracto urinario, nasofaringitis, infección del tracto respiratorio superior, neumonía, infección en el sitio del catéter e infección dental.

Eventos de tromboembolismo venoso (TEV)

Los términos de eventos adversos agrupados dentro de los eventos de tromboembolismo venoso (TEV) incluyen trombosis venosa profunda y embolia pulmonar. En el estudio fundamental en pacientes con CCRM, el TEV en todos los grados se presentó en 9.3% de los pacientes tratados con el régimen Zaltrap/Folfiri y 7.3% de los pacientes tratados con el régimen placebo/Forfiri. El TEV grado 3-4 se presentó en 7.9% de los pacientes tratados con el régimen Zaltrap/Folfiri y en 6.3% de los pacientes tratados con el régimen placebo/Forfiri. La embolia pulmonar se presentó en 4.6% de los pacientes tratados con el régimen Zaltrap/Folfiri y 3.5% de los pacientes tratados con el régimen placebo/Forfiri.

Poblaciones especiales

Ancianos

De los 611 pacientes tratados con el régimen Zaltrap/Folfiri en el estudio fundamental en pacientes con CCR metastásico, 172 (28.2%) tuvieron ≥ 65 y < 75 años de edad y 33 (5.4%) ≥ 75 años de edad. Los pacientes ancianos (≥ 65 años de edad) pueden ser más propensos a experimentar reacciones adversas. La incidencia de diarrea, mareo, astenia, pérdida de peso y deshidratación fue $\geq 5\%$ más alta en pacientes ancianos en comparación con pacientes más jóvenes. Los pacientes ancianos deben ser monitoreados

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



cuidadosamente en relación con el desarrollo de diarrea y posible deshidratación.

Insuficiencia renal

En pacientes en tratamiento con Zaltrap, las reacciones adversas en pacientes con insuficiencia renal leve a nivel basal en los estudios de Fase 3 combinados (N=352) fueron comparables con las de los pacientes sin insuficiencia renal (N=642). Un limitado número de pacientes con insuficiencia renal moderada/severa a nivel basal (N=49) fueron tratados con Zaltrap. En estos pacientes, los eventos no renales fueron en general comparables a los pacientes sin insuficiencia renal, excepto por una incidencia >10% mayor en la deshidratación (todos los grados).

Immunogenicidad

Al igual que con todas las proteínas terapéuticas, existe un potencial de inmunogenicidad con Zaltrap.

En todos los estudios clínicos oncológicos se observó una incidencia similar en la respuesta de bajo título de anticuerpo antifármaco (AAF) (a partir del valor basal) en el ensayo de AAF en los pacientes tratados con placebo y Zaltrap (3.3% y 3.8%, respectivamente). No se detectaron respuestas de alto título de anticuerpo en ningún paciente. Diecisiete pacientes tratados con Zaltrap (1.6 %) y dos pacientes tratados con placebo (0.2%) también fueron positivos en el ensayo de anticuerpos neutralizantes. En el estudio fundamental en pacientes con CCRM, en el ensayo AAF hubo mayor incidencia de respuestas positivas en los pacientes tratados con el régimen placebo/FORLFIRI [18/526 (3.4%)] en comparación con el régimen Zaltrap/FOLFIRI [8/521 (1.5%)]. Los resultados positivos en el ensayo de anticuerpos neutralizantes en el estudio fundamental en pacientes con CCRM también fueron más altos en los pacientes tratados con el régimen placebo/FOLFIRI [2/526 (0.38%)] en comparación con el régimen Zaltrap/FOLFIRI [1/521 (0.19%)]. No se observó ningún impacto sobre el perfil farmacocinético de aflibercept en pacientes positivos en los ensayos de inmunogenicidad.

Dada la similitud de los resultados en el ensayo de AAF en pacientes tratados con placebo o Zaltrap, es muy probable que se sobreestime la incidencia real de inmunogenicidad con Zaltrap con base en estos ensayos.

Los datos de inmunogenicidad son altamente dependientes de la sensibilidad y especificidad del ensayo. Adicionalmente, la incidencia observada de positividad en un ensayo de anticuerpos puede estar influenciada por diversos factores, incluyendo el manejo de la muestra, el momento de la recolección de

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



la muestra, los medicamentos concomitantes y la enfermedad subyacente. Por estas razones la comparación de la incidencia de anticuerpos contra Zaltrap con la incidencia de anticuerpos con otros productos puede ser engañosa.

Condición de Venta: Con Fórmula Médica.

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

- Evaluación farmacológica y aprobación de la nueva entidad química.
- Clasificación como nueva entidad química y protección de los datos de prueba según decreto 2085 de 2002.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que teniendo en cuenta que la información que soporta la seguridad y eficacia de la molécula AFLIBERCEPT ostenta protección de datos, la cual fue otorgada mediante Resolución No. 2012016323 de 19 de Junio de 2012 para el medicamento ELYIA® (Registro sanitario No. INVIMA 2012M-0013274) y cuyo titular es BAYER PHARMA A.G, el interesado deberá allegar documento de autorización extendido por parte de BAYER PHARMA A.G a Sanofi-Aventis de Colombia S.A con respecto a la utilización de los datos de seguridad y eficacia para la obtención de la evaluación farmacológica del medicamento. Por otro lado se informa al interesado que al estar la molécula AFLIBERCEPT incluida en la norma farmacológica 11.3.14.0.N10 no es posible declarar este principio activo como nueva entidad química a la luz del Decreto 2085 de 2002.

3.1.3.3. UROFOLITROPINA - HORMONA FOLÍCULO ESTIMULANTE HUMANA (FSH) 75 U.I.

Expediente : 20045142
Radicado : 2012059408 / 2013000647
Fecha : 2013/01/08
Interesado : Daxley de Colombia S.A.S.

Composición:

Cada vial contiene 75 U.I. de hormona folículo-estimulante humana (FSH)

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Cada ampolla con solvente contiene Solución de cloruro de sodio 0,85% inyectable 1 mL.

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable.

Indicaciones: Alternativa en la inducción de la ovulación en pacientes con infertilidad secundaria a ovarios poliquísticos o déficit en la producción de FSH, previo estudio de la paciente que lleve una precisión diagnóstica.

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

Precauciones y advertencias: Urofolitropina HP-FSH es una potente sustancia gonadotrópica capaz de causar reacciones adversas moderadas a severas y debe ser administrado únicamente bajo la supervisión de médicos con suficiente experiencia en el manejo de problemas de fertilidad. El tratamiento con gonadotropina requiere cierto compromiso de tiempo de los médicos y los profesionales sanitarios de respaldo, así como también de la disponibilidad de las instalaciones apropiadas para el monitoreo. En la mujeres, el uso seguro y efectivo de urofolitropina HP-FSH implica el monitoreo de la respuesta ovárica con ultrasonido únicamente o de preferencia, en combinación con la medición de los niveles de estradiol, sobre una base regular. Puede existir un grado de variabilidad entre pacientes respecto de la respuesta a la administración de FSH, con una baja respuesta a la FSH en algunas pacientes. Debe usarse la dosis más baja efectiva respecto del objetivo del tratamiento. La primera inyección de urofolitropina HP-FSH debe ser realizada bajo supervisión médica directa. Antes del inicio del tratamiento, la pareja infértil deberá ser evaluada de manera apropiada y las contraindicaciones para el embarazo deberán ser valoradas. En particular, los pacientes deben ser evaluados respecto de hipotiroidismo, deficiencia adrenocortical, hiperprolactinemia y tumores pituitarios (hipofisarios) o hipotalámicos y el tratamiento adecuado deberá ser instaurado. Las pacientes bajo estimulación del crecimiento folicular pueden mostrar aumento de tamaño de los ovarios o desarrollar hiperestimulación. La adherencia a la dosificación y régimen de administración recomendados para urofolitropina HP-FSH y el monitoreo cuidadoso del tratamiento minimizará la incidencia de tales eventos. La interpretación perspicaz de los índices de desarrollo y maduración folicular requieren de un médico experimentado en la interpretación de los análisis relevantes. Síndrome de hiperestimulación ovárica (SHEO en español) el SHEO es un evento médico distinto del aumento de tamaño de los ovarios sin complicaciones. El SHEO es un síndrome que puede manifestarse en sí mismo con grados incrementales de severidad. Comprende

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



un marcado aumento del tamaño de los ovarios, niveles séricos elevados de esteroides sexuales y un incremento de la permeabilidad vascular, la cual puede resultar en una acumulación de fluidos en peritoneo, pleura y raramente en pericardio.

El siguiente signo-sintomatología puede ser observada en casos severos de SHEO: Dolor abdominal, distensión abdominal, severo aumento de tamaño de los ovarios, aumento de peso, disnea, oliguria y síntomas gastrointestinales incluyendo náuseas, vómitos y diarrea. La evaluación clínica puede revelar hipovolemia, hemoconcentración, desbalance electrolítico, ascitis, hemoperitoneo, efusión pleural, hidrotórax, distress pulmonar agudo y eventos tromboembólicos. La respuesta excesiva de los ovarios al tratamiento con gonadotropinas no puede por sí misma ocasionar SHEO a no ser que se administre la HCG para disparar la ovulación. Por lo tanto, en el caso de hiperestimulación ovárica, es prudente aplazar la administración de la HCG e indicar a la paciente que deberá utilizar un método anticonceptivo de barrera o abstenerse de la realización del coito al menos durante 4 días. El SHEO progresa rápidamente (desde 24 horas a varios días) para convertirse en un evento médico serio; por lo tanto, las pacientes deberán ser controladas durante al menos dos semanas luego de la administración de HCG. La adherencia a la dosificación y régimen de administración recomendados para urofollitropina HP-FSH y el cuidadoso monitoreo del tratamiento minimizará la incidencia de hiperestimulación ovárica y embarazo múltiple. En el caso de técnicas de reproducción asistida, la aspiración de todos los folículos antes de la ovulación puede reducir la ocurrencia de hiperestimulación. El SHEO puede ser más severo y más prolongado si ocurriese el embarazo. Más frecuentemente, el SHEO se presenta luego de que el tratamiento hormonal ha sido discontinuado y alcanza su máximo alrededor de siete a diez días del tratamiento. Usualmente, el SHEO se resuelve espontáneamente con el inicio de la menstruación. Si se presentase un severo SHEO, el tratamiento con gonadotropinas (si estuviera en curso) debería ser suspendido, la paciente hospitalizada e iniciarse el tratamiento específico para el SHEO. El síndrome ocurre con mayor incidencia en el caso de pacientes con poliquistosis ovárica.

Embarazo múltiple: El embarazo múltiple, en especial aquellos de alto orden, involucra un riesgo adverso incrementado para los resultados maternos y perinatales.

En las pacientes bajo procedimientos de técnicas de reproducción asistida, el riesgo de un embarazo múltiple está relacionado

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Principalmente con el número de embriones utilizados, su calidad y la edad de la paciente. Las pacientes deberán ser aconsejadas respecto del riesgo potencial de los embarazos / partos múltiples antes del inicio del tratamiento.

Pérdida del embarazo: La incidencia de pérdida del embarazo por defectos de implantación o aborto es mayor en pacientes bajo estimulación del crecimiento folicular mediante técnicas de reproducción asistida, que en la población en general.

Embarazo ectópico: Las mujeres con antecedentes de enfermedad tubaria tienen un mayor riesgo de embarazo ectópico, ya sea si la concepción se produce de manera espontánea o si se utiliza un tratamiento de fertilidad. La prevalencia de embarazo ectópico luego de FIV ha sido reportado entre el 2% y el 5%, comparada con un 1% a 1.5% que se observa en la población general. Neoplasias de los sistemas reproductivos han sido reportados casos de neoplasias de ovarios y de otros sistemas reproductivos, tanto benignos como malignos, en mujeres que habían realizado múltiples regímenes con fármacos para el tratamiento de la infertilidad. Aún no ha sido establecido si el tratamiento con gonadotropinas incrementa el riesgo basal de estos tumores en la mujer infértil.

Malformaciones congénitas: La prevalencia de malformaciones congénitas luego de la implementación de técnicas de reproducción asistida puede ser ligeramente mayor a la que se observa luego de una concepción espontánea. Esto puede deberse a diferencias en las características parentales (es decir, edad materna, características del espermatozoides) y a los embarazos múltiples.

Eventos tromboembólicos: Las mujeres con factores de riesgo comunes para eventos tromboembólicos, tales como antecedentes personales o familiares, obesidad severa (índice de masa corporal mayor a 30 kg/m²) o trombofilia, pueden tener un riesgo incrementado de eventos tromboembólicos venosos o arteriales, durante o luego del tratamiento con gonadotropinas. En estas mujeres, deberán evaluarse los beneficios de la administración de gonadotropinas versus los riesgos posibles. Debe resaltarse, sin embargo, que el embarazo en sí mismo también involucra un riesgo incrementado de eventos tromboembólicos.

Dosificación y Grupo etario:

La dosis de HMG para estimular el desarrollo de los folículos ováricos deberá ser individual para cada paciente. Debe usarse la dosis más baja que permita

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



conseguir buenos resultados basada sobre la experiencia clínica y los datos clínicos disponibles.

La dosis inicial aconsejable de HMG 75 es de 150 U.I. diarias en los primeros cinco días del tratamiento.

La dosis subsecuente deberá ser determinada de acuerdo a la respuesta de la paciente.

Los ajustes en las dosis no deberán ser más frecuentes que cada dos días y no deberá exceder más de 75 a 150 U.I. en cada ajuste.

Condición de venta: Con fórmula médica.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al auto No. 2012007205 generado por el concepto emitido en el Acta No. 40 de 2012, numeral 3.1.3.3, con el fin de continuar con la aprobación de Evaluación Farmacológica para el producto de la referencia.

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

Composición:

Cada vial contiene 75 U.I. de hormona folículo-estimulante humana (FSH).
Cada ampolla con solvente contiene Solución de cloruro de sodio 0,85% inyectable 1 mL.

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Alternativa en la inducción de la ovulación en pacientes con infertilidad secundaria a ovarios poliquísticos o déficit en la producción de FSH, previo estudio de la paciente que lleve una precisión diagnóstica.

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

Precauciones y Advertencias: Urofollitropina HP-FSH es una potente sustancia gonadotrópica capaz de causar reacciones adversas

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



moderadas a severas y debe ser administrado únicamente bajo la supervisión de médicos con suficiente experiencia en el manejo de problemas de fertilidad. El tratamiento con gonadotropina requiere cierto compromiso de tiempo de los médicos y los profesionales sanitarios de respaldo, así como también de la disponibilidad de las instalaciones apropiadas para el monitoreo. En la mujeres, el uso seguro y efectivo de urofollitropina HP-FSH implica el monitoreo de la respuesta ovárica con ultrasonido únicamente o de preferencia, en combinación con la medición de los niveles de estradiol, sobre una base regular. Puede existir un grado de variabilidad entre pacientes respecto de la respuesta a la administración de FSH, con una baja respuesta a la FSH en algunas pacientes. Debe usarse la dosis más baja efectiva respecto del objetivo del tratamiento. La primera inyección de urofollitropina HP-FSH debe ser realizada bajo supervisión médica directa. Antes del inicio del tratamiento, la pareja infértil deberá ser evaluada de manera apropiada y las contraindicaciones para el embarazo deberán ser valoradas. En particular, los pacientes deben ser evaluados respecto de hipotiroidismo, deficiencia adrenocortical, hiperprolactinemia y tumores pituitarios (hipofisarios) o hipotalámicos y el tratamiento adecuado deberá ser instaurado. Las pacientes bajo estimulación del crecimiento folicular pueden mostrar aumento de tamaño de los ovarios o desarrollar hiperestimulación. La adherencia a la dosificación y régimen de administración recomendados para urofollitropina HP-FSH y el monitoreo cuidadoso del tratamiento minimizará la incidencia de tales eventos. La interpretación perspicaz de los índices de desarrollo y maduración folicular requieren de un médico experimentado en la interpretación de los análisis relevantes. Síndrome de hiperestimulación ovárica (SHEO en español) el SHEO es un evento médico distinto del aumento de tamaño de los ovarios sin complicaciones. El SHEO es un síndrome que puede manifestarse en sí mismo con grados incrementales de severidad. Comprende un marcado aumento del tamaño de los ovarios, niveles séricos elevados de esteroides sexuales y un incremento de la permeabilidad vascular, la cual puede resultar en una acumulación de fluidos en peritoneo, pleura y raramente en pericardio.

El siguiente signo-sintomatología puede ser observada en casos severos de SHEO: Dolor abdominal, distensión abdominal, severo aumento de tamaño de los ovarios, aumento de peso, disnea, oliguria y síntomas gastrointestinales incluyendo náuseas, vómitos y diarrea. La evaluación clínica puede revelar hipovolemia, hemoconcentración, desbalance electrolítico, ascitis, hemoperitoneo, efusión pleural, hidrotórax, distress

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

pulmonar agudo y eventos tromboembólicos. La respuesta excesiva de los ovarios al tratamiento con gonadotropinas no puede por sí misma ocasionar SHEO a no ser que se administre la HCG para disparar la ovulación. Por lo tanto, en el caso de hiperestimulación ovárica, es prudente aplazar la administración de la HCG e indicar a la paciente que deberá utilizar un método anticonceptivo de barrera o abstenerse de la realización del coito al menos durante 4 días. El SHEO progresa rápidamente (desde 24 horas a varios días) para convertirse en un evento médico serio; por lo tanto, las pacientes deberán ser controladas durante al menos dos semanas luego de la administración de HCG. La adherencia a la dosificación y régimen de administración recomendados para urofollitropina HP-FSH y el cuidadoso monitoreo del tratamiento minimizará la incidencia de hiperestimulación ovárica y embarazo múltiple. En el caso de técnicas de reproducción asistida, la aspiración de todos los folículos antes de la ovulación puede reducir la ocurrencia de hiperestimulación. El SHEO puede ser más severo y más prolongado si ocurriese el embarazo. Más frecuentemente, el SHEO se presenta luego de que el tratamiento hormonal ha sido discontinuado y alcanza su máximo alrededor de siete a diez días del tratamiento. Usualmente, el SHEO se resuelve espontáneamente con el inicio de la menstruación. Si se presentase un severo SHEO, el tratamiento con gonadotropinas (si estuviera en curso) debería ser suspendido, la paciente hospitalizada e iniciarse el tratamiento específico para el SHEO. El síndrome ocurre con mayor incidencia en el caso de pacientes con poliquistosis ovárica.

Embarazo múltiple: El embarazo múltiple, en especial aquellos de alto orden, involucra un riesgo adverso incrementado para los resultados maternos y perinatales.

En las pacientes bajo procedimientos de técnicas de reproducción asistida, el riesgo de un embarazo múltiple está relacionado

Principalmente con el número de embriones utilizados, su calidad y la edad de la paciente. Las pacientes deberán ser aconsejadas respecto del riesgo potencial de los embarazos / partos múltiples antes del inicio del tratamiento.

Pérdida del embarazo: La incidencia de pérdida del embarazo por defectos de implantación o aborto es mayor en pacientes bajo estimulación del crecimiento folicular mediante técnicas de reproducción asistida, que en la población en general.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Embarazo ectópico: Las mujeres con antecedentes de enfermedad tubaria tienen un mayor riesgo de embarazo ectópico, ya sea si la concepción se produce de manera espontánea o si se utiliza un tratamiento de fertilidad. La prevalencia de embarazo ectópico luego de FIV ha sido reportado entre el 2% y el 5%, comparada con un 1% a 1.5% que se observa en la población general. Neoplasias de los sistemas reproductivos han sido reportados casos de neoplasias de ovarios y de otros sistemas reproductivos, tanto benignos como malignos, en mujeres que habían realizado múltiples regímenes con fármacos para el tratamiento de la infertilidad. Aún no ha sido establecido si el tratamiento con gonadotropinas incrementa el riesgo basal de estos tumores en la mujer infértil.

Malformaciones congénitas: La prevalencia de malformaciones congénitas luego de la implementación de técnicas de reproducción asistida puede ser ligeramente mayor a la que se observa luego de una concepción espontánea. Esto puede deberse a diferencias en las características parentales (es decir, edad materna, características del espermatozoides) y a los embarazos múltiples.

Eventos tromboembólicos: Las mujeres con factores de riesgo comunes para eventos tromboembólicos, tales como antecedentes personales o familiares, obesidad severa (índice de masa corporal mayor a 30 kg/m²) o trombofilia, pueden tener un riesgo incrementado de eventos tromboembólicos venosos o arteriales, durante o luego del tratamiento con gonadotropinas. En estas mujeres, deberán evaluarse los beneficios de la administración de gonadotropinas versus los riesgos posibles. Debe resaltarse, sin embargo, que el embarazo en sí mismo también involucra un riesgo incrementado de eventos tromboembólicos.

Dosificación y Grupo etario:

La dosis de HMG para estimular el desarrollo de los folículos ováricos deberá ser individual para cada paciente. Debe usarse la dosis más baja que permita conseguir buenos resultados basada sobre la experiencia clínica y los datos clínicos disponibles.

La dosis inicial aconsejable de HMG 75 es de 150 U.I. diarias en los primeros cinco días del tratamiento.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



La dosis subsecuente deberá ser determinada de acuerdo a la respuesta de la paciente.

Los ajustes en las dosis no deberán ser más frecuentes que cada dos días y no deberá exceder más de 75 a 150 U.I. en cada ajuste.

Condición de venta: Venta bajo fórmula médica.

Norma farmacológica: 9.1.6.0.N10.

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

3.1.3.4. GONADOTROFINA MENOPÁUSICA HUMANA (HMG) 75 U.I.

Expediente : 20045143
Radicado : 2012059407 / 2012000646
Fecha : 2013/01/08
Interesado : Daxley de Colombia S.A.S.

Composición:

Cada frasco ampolla del producto liofilizado contiene HMG 75 U.I. hormona folículo estimulante de origen humano.

Cada ampolla con solvente contiene solución de cloruro de sodio 0,85% inyectable 1 mL.

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para solución inyectable.

Indicaciones:

Mujeres: Trastornos ovulatorios o infertilidad anovulatoria. Incorrecta maduración folicular con consecuencias en el desarrollo del cuerpo lúteo. Inducción de la ovulación en tratamientos de reproducción asistida.

Hombres: Espermatogénesis anormal debida a hipogonadismo hipogonadotrófico primario o secundario. El producto está contraindicado en individuos que hayan manifestado hipersensibilidad a la droga.

Contraindicaciones:

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Mujeres: No resulta aconsejable su empleo en pacientes con:

- Fallo ovárico precoz
- Hemorragias ginecológicas de etiología desconocida
- Tumores hipofisarios
- Carcinomas ovárico, uterino o mamario
- Disfunciones tiroideas o adrenales
- Quiste ovárico o agrandamiento no causado por el síndrome de ovario poliquístico
- Hipersensibilidad a la gonadotrofina menopáusica humana
- Embarazo

Hombres: No resulta aconsejable su empleo en pacientes con:

- Niveles hormonales de gonadotrofina, que indican una función pituitaria normal
- Niveles elevados de gonadotrofinas, que indican una falla testicular primaria
- Desórdenes de infertilidad que no sea hipogonadismo hipogonadotrófico.

Precauciones y Advertencias:

Precauciones: En los tratamientos de inducción de la ovulación pueden darse embarazos múltiples. Se aconseja no aplicar HCG, ante la sospecha de hiperestimulación ovárica.

Advertencias:

- Sobreestimulación ovárica
- Complicaciones pulmonares y vasculares
- Partos múltiples

Dosificación y Grupo etario:

La dosis inicial recomendada es de 75 U.I. diarias, debiendo efectuarse controles ecográficos y determinaciones hormonales plasmáticas y/o urinarias hasta obtener los parámetros de maduración folicular adecuados.

Un día después de la última aplicación de FSH 75 U.I., en la mujer debe aplicarse de 5000 a 1000 U.I. de gonadotrofina coriónica humana (HCG).

Condición de venta: Con fórmula médica.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al auto No. 2012007204 generado por el concepto emitido en el Acta No. 40 de 2012, numeral 3.1.3.2, con el fin de continuar con la aprobación de la Evaluación Farmacológica para el producto de la referencia.

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

Composición:

Cada frasco ampolla del producto liofilizado contiene HMG 75 U.I. hormona folículo estimulante de origen humano.

Cada ampolla con solvente contiene solución de cloruro de sodio 0,85% inyectable 1 mL.

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para solución inyectable.

Indicaciones:

Mujeres: Trastornos ovulatorios o infertilidad anovulatoria. Incorrecta maduración folicular con consecuencias en el desarrollo del cuerpo lúteo. Inducción de la ovulación en tratamientos de reproducción asistida.

Hombres: Espermatogénesis anormal debida a hipogonadismo hipogonadotrófico primario o secundario. El producto está contraindicado en individuos que hayan manifestado hipersensibilidad a la droga.

Contraindicaciones:

Mujeres: No resulta aconsejable su empleo en pacientes con:

- Fallo ovárico precoz
- Hemorragias ginecológicas de etiología desconocida
- Tumores hipofisarios
- Carcinomas ovárico, uterino o mamario
- Disfunciones tiroideas o adrenales
- Quiste ovárico o agrandamiento no causado por el síndrome de ovario poliquístico
- Hipersensibilidad a la gonadotrofina menopáusica humana
- Embarazo

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Hombres: No resulta aconsejable su empleo en pacientes con:

- Niveles hormonales de gonadotrofina, que indican una función pituitaria normal
- Niveles elevados de gonadotrofinas, que indican una falla testicular primaria
- Desórdenes de infertilidad que no sea hipogonadismo hipogonadotrófico.

Precauciones y Advertencias:

Precauciones: En los tratamientos de inducción de la ovulación pueden darse embarazos múltiples. Se aconseja no aplicar HCG, ante la sospecha de hiperestimulación ovárica.

Advertencias:

- Sobreestimulación ovárica
- Complicaciones pulmonares y vasculares
- Partos múltiples

Dosificación y Grupo etario:

La dosis inicial recomendada es de 75 U.I. diarias, debiendo efectuarse controles ecográficos y determinaciones hormonales plasmáticas y/o urinarias hasta obtener los parámetros de maduración folicular adecuados.

Un día después de la última aplicación de FSH 75 U.I., en la mujer debe aplicarse de 5000 a 1000 U.I. de gonadotrofina coriónica humana (HCG).

Condición de venta: Con fórmula médica.

Norma farmacológica: 9.1.6.0.N10.

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

3.1.3.5. NUFIL-Safe

Expediente : 20046133

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Radicado : 13002511 / 2012032525
Fecha : 2013/01/16
Interesado : Sicmafarma S.A.S

Composición: Cada jeringa prellenada, contiene 300 mcg de filgrastim en 0,5 mL de solución para inyección.

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: En pacientes con cáncer que reciben quimioterapia mielosupresora, rh-G-CSF está indicado para reducir la incidencia de la infección manifestada por neutropenia febril, en pacientes con tumores no mieloides maléficos que reciben fármacos mielosupresores contra el cáncer asociado con una significativa incidencia de neutropenia febril grave.

En los pacientes con leucemia mieloide aguda, que reciben quimioterapia de inducción o consolidación; el rh-G-CSF está indicado para reducir el tiempo de recuperación de neutrófilos y la duración de la fiebre, después de la inducción o consolidación del tratamiento de quimioterapia de los adultos con LMA.

Pacientes con cáncer que reciben trasplante de médula ósea; el rh-G-CSF está indicado para reducir la duración de la neutropenia y la neutropenia relacionada con secuelas clínicas, e.g. neutropenia febril en pacientes con tumores no mieloides tratados con quimioterapia mieloide seguida por trasplante de médula.

Los pacientes sometidos a recolección y terapia de células madre de sangre periférica, el rh-G-CSF es indicado para la movilización de células madre hematopoyéticas en la sangre periférica para su recolección mediante leucoferesis. La movilización permite la recolección de números incrementados de células madres capaces de injerto con colección por leucoféresis, sin movilización o sin recolección de la médula ósea.

En los pacientes con neutropenia crónica grave, el rh-G-CSF está indicado para la administración crónica para reducir la incidencia y la duración de las secuelas de la neutropenia (e.g. (fiebre, infecciones, úlceras orofaríngeas) en pacientes sintomáticos con neutropenia congénita, neutropenia cíclica o neutropenia idiopática.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Contraindicaciones: Contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al medicamento o cualquier otro ingrediente de la formulación, o proteínas derivadas de *Escherichia coli*.

Precauciones y Advertencias: Un recuento sanguíneo completo (CBCs) y el recuento de plaquetas se debe realizar antes de la iniciación del tratamiento con Filgrastim y de manera rutinaria durante el tratamiento para controlar recuperación mieloide y evitar las posibles complicaciones de leucocitosis excesiva y /o trombocitopenia. Se recomienda que estas pruebas hematológicas se realicen dos veces por semana en pacientes que recibieron el fármaco por neutropenia inducida por quimioterapia y 3 veces por semana en pacientes que recibieron la droga después de un trasplante de médula ósea.

En los pacientes con neutropenia congénita, cíclica o idiopática, hemogramas y recuentos de plaquetas se deben realizar dos veces por semana durante las primeras 4 semanas de tratamiento con Filgrastim, dos veces por semana durante las primeras 2 semanas después de cualquier ajuste de dosis y una vez al mes después de que el paciente está clínicamente estable.

El control regular de los recuentos de leucocitos (especialmente en el momento de la recuperación del nadir de ANC) se recomienda para evitar la leucocitosis excesiva. Se recomienda que el Filgrastim sea interrumpido si el ANC supera 10,000/ mm después de que se ha producido el nadir de ANC; las dosis que aumentan la ANC a tales niveles pueden no resultar en un beneficio clínico adicional, sino que podría estar asociado con un mayor riesgo de toxicidad (por ejemplo, dolor del hueso).

Pacientes tratados con filgrastim y que experimentan dolor en la parte superior izquierda del abdomen y / o la punta del hombro deben ser evaluados en cuanto a presencia de esplenomegalia o ruptura esplénica.

Pacientes neutropénicos que reciben la droga y que desarrollan fiebre, infiltrados pulmonares, o dificultad respiratoria deben ser evaluados en cuanto a presencia del síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA). Si el SDRA ocurre, éste se debe interrumpir y / o retener hasta que el SDRA sea resuelto, y los pacientes deben recibir un tratamiento adecuado para esta condición.

Debido a que algunas células mieloides malignas tienen receptores para G-CSF y debido a que la importancia clínica de estos receptores no se ha determinado hasta la fecha, debe tenerse extrema precaución en el uso de Filgrastim en pacientes con cualquier neoplasia con características mieloides

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



(por ejemplo, la leucemia mieloide aguda (LMA)). Sin embargo, el medicamento actualmente se utiliza en pacientes con LMA que reciben quimioterapia de inducción o consolidación, sin evidencia de un efecto negativo sobre la enfermedad (por ejemplo, la proliferación del clon leucémico).

El efecto de Filgrastim en el desarrollo de la citogenética anormal y el efecto de continuar el tratamiento con fármacos en pacientes con citogenética anormal se desconocen, los riesgos y beneficios de continuar el tratamiento con Filgrastim se deben considerar cuidadosamente si un paciente con neutropenia crónica severa desarrolla citogenética anormal durante la terapia con Filgrastim.

Cuando el Filgrastim se utiliza para la movilización de células madre hematopoyéticas, células tumorales pueden ser liberadas de la médula y, posteriormente, recogidas en el producto de leucoféresis. El efecto de la reinfusión de células tumorales administradas de forma concomitante con la radioterapia no ha sido aún bien estudiado y los limitados datos disponibles hasta la fecha no son concluyentes.

Debido a que las células mieloides de rápida división pueden ser especialmente sensibles a la quimioterapia citotóxica, el filgrastim no debe ser administrado durante las 24 horas antes o después de la administración de la quimioterapia citotóxica. El filgrastim no debe ser administrado de forma concomitante con terapia de radiación.

Precauciones pediátricas

El Filgrastim se ha utilizado en niños de 3 meses a 18 años de edad sin efectos adversos poco habituales. Sin embargo, la seguridad y eficacia del fármaco en neonatos o en pacientes con neutropenia autoinmune de infancia no se ha establecido.

Las anomalías citogenéticas y la transformación en el síndrome mielodisplásico y leucemia mieloide aguda (LMA) han producido durante el tratamiento con filgrastim en pacientes pediátricos con tipos de neutropenia congénita (síndrome de Kostmann, agranulocia congénita al SIS, Síndrome de Schwachman-Diamond). La relación entre estos eventos y el tratamiento con filgrastim es desconocida.

Dosificación y Grupo Etario: La neutropenia inducida por quimioterapia (NIC), la dosis óptima recomendada de filgrastim en NIC es de 5 ug / kg al día administrada por inyección subcutánea continua de hasta 2 semanas o hasta que el recuento absoluto de neutrófilos (ANC) alcanza los 10.000 / mm

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



después del nadir ANC inducido por la quimioterapia esperado. Si el tiempo de respuesta de los neutrófilos es insuficiente después de 5-7 días de tratamiento con filgrastim, la dosis puede aumentarse en incrementos de 5 ug / kg con cada ciclo de quimioterapia, las dosis aumentadas deben basarse en la duración y severidad de los nadir de ANC asociados con el tratamiento de quimioterapia.

Trasplante de médula ósea (BMT), para reducir la duración de la neutropenia y las secuelas clínicas relacionadas con la neutropenia (por ejemplo, neutropenia febril) en pacientes con tumores malignos no mieloides tratados con quimioterapia mieloablativa seguido de trasplante de médula ósea, la dosis inicial recomendada de filgrastim es de 10 ug / kg al día administrado por vía intravenosa infusión durante 4 o 24 horas o en infusión subcutánea durante 24 horas. Esta dosis inicial se continúa hasta que el ANC se ha mantenido en más de 1000/mm³ durante 3 días consecutivos, momento en el cual la dosificación debe reducirse a 5 ug / kg al día.

Recolección y terapia de célula madre de sangre periférica para movilizar las células madre hematopoyéticas en sangre periférica para su recogida por leucoféresis; la dosis recomendada de Filgrastim es de 10 ug / kg al día mediante inyección subcutánea o infusión subcutánea continua una vez al día durante al menos 4 días antes de la primera leucoféresis para recoger células madre de sangre periférica (CPSP) y continua hasta que se realiza la última leucoféresis.

La neutropenia crónica grave. La dosis recomendada de filgrastim para el tratamiento de neutropenia cíclica / idiopática / crónica es de 5 ug / kg administrada una vez al día mediante inyección subcutánea. La dosis en pacientes con neutropenia congénita es de 6 ug / kg al día por inyección subcutánea. El ANC debe observarse periódicamente para evaluar la duración de la terapia.

El Filgrastim se ha utilizado en niños de 3 meses a 18 años de edad sin efectos adversos poco habituales.

No hay grupo etario específico.

Vía de administración: Intravenosa o subcutánea.

Interacciones: La seguridad y eficacia de la administración concomitante de dosis de filgrastim con dosis de agentes antineoplásicos mielosupresores no han sido establecidas. Debido a que el filgrastim estimula la proliferación de los precursores de los neutrófilos y debido a que muchos agentes antineoplásicos

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



ubican rápidamente las células de proliferación, las dosis de filgrastim no deben ser administradas dentro de las 24 horas antes o después de una dosis de uno de estos agentes.

Debido a que una disminución transitoria en el recuento de plaquetas se ha reportado en algunos pacientes tratados con filgrastim, se recomienda que el medicamento debe ser usado con precaución en pacientes que reciben otros fármacos conocidos para disminuir el recuento de plaquetas.

Efectos adversos: En pacientes con cáncer

En los ensayos clínicos reportados, los efectos indeseables más frecuentes atribuibles al filgrastim en la dosis recomendada fueron dolores músculo-esqueléticos leves o moderados en el 10%, y dolor músculo-esquelético severo en el 3% de los pacientes. El dolor músculo-esquelético por lo general es controlado con analgésicos estándares. Los efectos indeseables menos frecuentes incluyen molestias urinarias predominantemente la disuria leve o moderada.

En los ensayos clínicos aleatorios controlados con placebo, el filgrastim no incrementó la incidencia de efectos indeseables asociados con quimioterapia citotóxica. Los efectos indeseables reportados con igual frecuencia en pacientes tratados con filgrastim / quimioterapia y placebo / quimioterapia, incluían náusea y vómitos, alopecia, diarrea, fatiga, anorexia, mucositis, dolor de cabeza, tos, erupciones cutáneas, dolor en el tórax, debilidad generalizada, dolor de garganta, constipación y dolor no especificado. También ocurrieron, con el filgrastim, en aproximadamente 50%, 35%, 25% y 10% de los pacientes respectivamente, elevaciones medianas o moderadas, reversibles y dependientes de la dosis, de lactato dehidrogenasa, fosfatasa alcalina, suero de ácido úrico y gama glutamil transpeptidasa, en dosis recomendadas. Ocasionalmente se han reportado disminuciones transitorias de la presión arterial, no requiriendo tratamiento clínico.

Ocasionalmente se han reportado problemas circulatorios, incluyendo enfermedad veno-oclusiva y alteraciones de volumen de líquido, en pacientes que reciben altas dosis de quimioterapia seguida de trasplante autólogo de médula ósea.

La asociación causal con el filgrastim no ha sido establecida. Se han reportado eventos muy raros de vasculitis cutánea en pacientes tratados con el filgrastim. El mecanismo de vasculitis en pacientes con el filgrastim es desconocido.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



La ocurrencia del Síndrome Sweet (dermatosis febril aguda) se ha reportado ocasionalmente. Sin embargo, dado que un alto porcentaje de estos pacientes sufrían de leucemia, una condición de la que se conoce ha sido asociada con el Síndrome Sweet, una relación causal con el filgrastim no se ha establecido. La exacerbación de artritis reumatoidea se ha observado en casos individuales. Raros efectos pulmonares adversos que incluyen neumonía intersticial, edema pulmonar e infiltrados pulmonares se han reportado en algunos casos con un resultado de falla respiratoria o síndrome de dificultad respiratoria aguda (ARDS), que puede ser fatal.

Reacciones Alérgicas: Reacciones de tipo alérgico, incluyendo anafilaxis, erupciones en la piel, urticaria, angio-edema, disnea e hipotensión, que ocurren en tratamientos iniciales o posteriores, se han reportado en pacientes que reciben filgrastim. En general, los reportes fueron más comunes después de administración intravenosa. En algunos casos, los síntomas han sido recurrentes con re-provocación, sugiriendo una relación causal. El filgrastim debe ser discontinuado permanentemente en pacientes quienes experimentan una reacción alérgica seria. Se han reportado algunos casos aislados de células falciformes en pacientes con enfermedad de células falciformes.

En la movilización de células progenitoras de sangre periférica en los donantes normales

El efecto indeseable más comúnmente reportado fue el dolor músculo-esquelético transitorio leve o moderado. Se observó leucocitosis ($WBC > 50 \times 10^9/L$) en 41% de donantes y trombocitopenia transitoria (plaquetas $< 100 \times 10^9/L$) posterior al filgrastim y también se observó leucoféresis en el 35% de los donantes.

En donantes normales que reciben el filgrastim, se han reportado incrementos transitorios menores en la fosfatasa alcalina, LDH, SGOT y ácido úrico que tuvieron secuelas clínicas.

Se ha observado muy raramente la exacerbación de síntomas artríticos. También se han reportado muy pocas veces, síntomas que sugieren reacciones alérgicas severas. Se han reportado dolores de cabeza en estudios PBPC de donantes, que se cree son causados por el filgrastim.

Se han reportado casos asintomáticos comunes pero generalmente asintomáticos de esplenomegalia y muy raros casos de ruptura esplénica en

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



donantes y pacientes saludables, posteriores a la administración de Factores Estimulantes de la Colonia de Granulocitos (G-CSFs).

En pacientes con neutropenia crónica severa (SCN)

Efectos indeseables relacionados con la terapia con el filgrastim en pacientes SCN se han reportado y para algunos, su frecuencia tiende a disminuir con el tiempo. Los efectos indeseables más frecuentes atribuibles al filgrastim, son dolor de huesos, y dolor general musculoesquelético. Otros efectos indeseables vistos incluyen ampliación esplénica, que puede ser progresiva en una minoría de casos y trombocitopenia.

Se han reportado dolor de cabeza y diarrea, justo después de comenzar la terapia con el filgrastim, típicamente en menos del 10% de pacientes. También se han reportado anemia y epistaxis.

Incrementos transitorios sin síntomas clínicos fueron observados en suero de ácido úrico, dehidrogenasa láctica y fosfatasa alcalina. Reducciones transitorias moderadas también se han observado en la glucosa de la sangre sin ayuno.

Otros efectos indeseables posiblemente relacionados con la terapia con el filgrastim y que ocurren típicamente en < 2% de pacientes SCN fueron: Reacción en el sitio de la inyección, dolor de cabeza, hepatomegalia, artralgia, alopecia, osteoporosis y urticaria. Durante el uso de largo plazo, se ha reportado vasculitis cutánea en el 2% de los pacientes SCN. Ha habido muy pocos casos de proteinuria/hematuria.

En pacientes con HIV

En estudios clínicos, los únicos efectos indeseables que fueron consistentemente considerados como relacionados con la administración del filgrastim, fueron el dolor músculo-esquelético, predominantemente de leve a moderado dolor de huesos y mialgia. La incidencia de estos eventos fue similar a la reportada en pacientes con cáncer.

Se ha reportado ampliación esplénica, como relacionada con la terapia con el filgrastim en < 3% de los pacientes. En todos los casos este fue leve o moderado en los exámenes físicos y su curso clínico fue benigno; ningún paciente tuvo un diagnóstico de hiperesplenismo y ningún paciente sufrió de esplenectomía.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Condición de venta: Venta con fórmula facultativa.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Acta No. 59 de 2012, numeral 3.1.3.2, con el fin de continuar el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica.
- Inserto Versión: BF0326/02 Fecha: 27/06/2011.

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 allega estudios clínicos comparativos.

3.1.3.6. WILATE

Expediente : 20051834
Radicado : 2012093208 / 2013007235
Fecha : 2013/01/25
Interesado : NISSI S.A.S

Composición:

Cada vial contiene 500 UI de Factor VIII de la coagulación humano y 500 UI de Factor Von Willebrand.

Cada vial contiene 1000 UI de Factor VIII de la coagulación humano y 1000 UI de Factor Von Willebrand.

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Enfermedad de Von Willebrand (EVW), Tratamiento y profilaxis de sangrado en pacientes con EVW. Tratamiento y profilaxis de los sangrados en pacientes con hemofilia A, y para el tratamiento del sangrado en procedimiento de cirugía.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de sus excipientes.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Precauciones y advertencias: Cuando medicamentos que son elaborados a partir de sangre o plasma humano son administrados, el riesgo de transmisión de agentes y enfermedades infecciosas, no puede ser totalmente excluido. Sin embargo, el riesgo se reduce por la selección adecuada de los donantes, el análisis del contenido plasmático y los procesos de inactivación viral a los que se somete el producto durante su proceso de fabricación.

El desarrollo de anticuerpos de neutralización, inhibidores del Factor VIII es una complicación conocida en el tratamiento de las personas hemofílicas. Estos inhibidores sin las inmunoglobulinas IgG dirigidos contra la actividad del factor VIII. Pacientes tratados con el factor VIII, deben ser cuidadosamente monitoreados por el desarrollo de anticuerpos inhibidores por adecuadas observaciones clínicas y pruebas de laboratorio.

Dosificación y Grupo Etario: El tratamiento debe ser iniciado bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de alteraciones de la coagulación. La dosis y duración de la terapia de sustitución, dependen de la severidad en la deficiencia del factor VIII /factor Von Willebrand, localización y grado de sangrado y de la condición clínica del paciente.

Vía de administración: Intravenosa.

Interacciones: Ninguna conocida.

Efectos Adversos: Con poca frecuencia se han presentado reacciones de hipersensibilidad o de alergia, que pueden manifestarse como ardor, picazón y en el sitio de infusión, enfriamientos, enrojecimientos, ronchas, erupción (urticaria).

Dolor de cabeza, ronchas, hipotensión, letargo, náuseas, agitación, presión en el pecho, cosquilleo, vómito, asma y en algunos casos puede progresar a severa anafilaxis (incluyendo shock).

En raras ocasiones se ha observado fiebre.

Condición de venta: Con fórmula facultativa.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al auto No. 2013000004 generado por el concepto emitido en el Acta No. 53 de 2012, numeral 3.1.3.6,

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia en las concentraciones de 500 UI y 1000 UI.

- Evaluación Farmacológica.
- Inserto versión 001- Julio de 2012.

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

Composición:

Cada vial contiene 500 UI de Factor VIII de la coagulación humano y 500 UI de Factor Von Willebrand.

Cada vial contiene 1000 UI de Factor VIII de la coagulación humano y 1000 UI de Factor Von Willebrand.

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable.

Indicaciones: Enfermedad de Von Willebrand (EVW), Tratamiento y profilaxis de sangrado en pacientes con EVW. Tratamiento y profilaxis de los sangrados en pacientes con hemofilia A, y para el tratamiento del sangrado en procedimiento de cirugía.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de sus excipientes.

Precauciones y advertencias: Cuando medicamentos que son elaborados a partir de sangre o plasma humano son administrados, el riesgo de transmisión de agentes y enfermedades infecciosas, no puede ser totalmente excluido. Sin embargo, el riesgo se reduce por la selección adecuada de los donantes, el análisis del contenido plasmático y los procesos de inactivación viral a los que se somete el producto durante su proceso de fabricación.

El desarrollo de anticuerpos de neutralización, inhibidores del Factor VIII es una complicación conocida en el tratamiento de las personas hemofílicas. Estos inhibidores sin las inmunoglobulinas IgG dirigidos contra la actividad del factor VIII. Pacientes tratados con el factor VIII, deben ser cuidadosamente monitoreados por el desarrollo de anticuerpos

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



inhibidores por adecuadas observaciones clínicas y pruebas de laboratorio.

Dosificación y Grupo Etario: El tratamiento debe ser iniciado bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de alteraciones de la coagulación. La dosis y duración de la terapia de sustitución, dependen de la severidad en la deficiencia del factor VIII /factor Von Willebrand, localización y grado de sangrado y de la condición clínica del paciente.

Vía de administración: Intravenosa.

Interacciones: Ninguna conocida.

Efectos Adversos: Con poca frecuencia se han presentado reacciones de hipersensibilidad o de alergia, que pueden manifestarse como ardor, picazón y en el sitio de infusión, enfriamientos, enrojecimientos, ronchas, erupción (urticaria).

Dolor de cabeza, ronchas, hipotensión, letargo, náuseas, agitación, presión en el pecho, cosquilleo, vómito, asma y en algunos casos puede progresar a severa anafilaxis (incluyendo shock).

En raras ocasiones se ha observado fiebre.

Condición de venta: Venta bajo fórmula facultativa.

Se recomienda aceptar inserto versión 001- Julio de 2012, para el producto de la referencia.

Norma Farmacológica: 17.5.0.0.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.

3.1.3.7. VERORAB®

Expediente : 34332

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Radicado : 2012039670
Fecha : 2013/01/23
Interesado : Sanofi Pasteur S.A

Composición: Una dosis de 0.5 mL (dosis) contiene virus contra la rabia (cepa wistar rabies pm/wi38 1503-3m) producido en líneas de células vero e inactivado con beta-propiolactona. > 2.5 UI * potencia medida utilizando la prueba NIH antes y después de calentamiento a 37°C durante un mes 2,50000 IU

Forma farmacéutica: Polvo estéril para reconstituir a suspensión inyectable

Indicaciones: Esta vacuna está indicada para la prevención de la rabia en niños y adultos. Puede utilizarse antes y después de la exposición, como primovacuna o como refuerzo.

Contraindicaciones: Adminístrese con precaución durante el embarazo y procesos febriles. Pre-exposición: se debe diferir la vacunación en caso de presentar fiebre o enfermedad aguda. Si es alérgico al principio activo o a uno de los excipientes. Postexposición: debido a la evolución siempre fatal de la infección rábica, no existe ninguna contraindicación de la vacunación postexposición. Los corticoides así como otros tratamientos inmunosupresores pueden interferir en la producción de anticuerpos y hacer que la vacuna no surta efecto. Se ha informado con frecuencia la presencia de mareos después de la vacunación. Esto puede tener efectos temporales sobre la capacidad para conducir vehículos o utilizar máquinas.

El grupo de registros sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita atentamente a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la evaluación de la documentación allegada para la modificación en el tamaño del lote del producto final a granel.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aceptar la modificación del producto por cuanto se valida el proceso.

3.1.3.8. SYNFLORIX® VACUNA

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Expediente : 20004822
Radicado : 2012149036
Fecha : 2012/12/13
Interesado : GlaxoSmithKline Biologicals S.A.

Composición: Cada jeringa prellenada o vial con 0,5 mL de suspensión inyectable contiene:

Polisacarido neumococcico serotipo 1 conjugado con proteína D proteína portadora 1 µg.

Polisacarido neumococcico serotipo 4 conjugado con proteína D proteína portadora 3 µg.

Polisacarido neumococcico serotipo 5 conjugado con proteína D proteína portadora 1 µg.

Polisacarido neumococcico serotipo 6b conjugado con proteína D proteína portadora 1 µg.

Polisacarido neumococcico serotipo 7F conjugado con proteína D proteína portadora 1 µg.

Polisacarido neumococcico serotipo 9V conjugado con proteína D proteína portadora 1 µg.

Polisacarido neumococcico serotipo 14 conjugado con proteína D proteína portadora 1 µg.

Polisacarido neumococcico serotipo 18C conjugado con proteína portadora de toxoide tetánico 1 µg.

Polisacarido neumococcico serotipo 19F conjugado con proteína portadora de toxoide diftérico 1 µg.

Polisacarido neumococcico serotipo 23F conjugado con proteína D proteína portadora 1 µg.

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable

Indicaciones: Inmunización activa de lactantes y niños a partir de las 6 semanas hasta 5 años de edad contra la enfermedad causada por los serotipos 1,4,5,6B,7F,9V,14,18C,19F y 23F de *Streptococcus pneumoniae* (incluyendo sepsis , meningitis, neumonía , bacteremia y otitis media aguda).

Contraindicaciones: Synflorix® no deberá administrarse a sujetos con hipersensibilidad conocida a cualquiera de los componentes de la vacuna.

Precauciones y Advertencias: Es una buena práctica clínica que la vacunación sea precedida por una revisión del historial médico (especialmente en lo que se

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



refiere a vacunaciones previas y la posible ocurrencia de eventos indeseables) y un examen médico.

Al igual que con todas las vacunas inyectables, siempre se debe tener prontamente disponible tratamiento médico apropiado y supervisión para el caso poco común de presentarse un episodio anafiláctico después de la administración de la vacuna.

Al igual que con otras vacunas, la administración de Synflorix® deberá posponerse en sujetos que padezcan de una enfermedad febril severa aguda. Sin embargo, la presencia de una infección menor, como un resfriado, no deberá ser causa del aplazamiento de la vacunación.

Synflorix® no deberá administrarse por vía intravascular o intradérmica bajo ninguna circunstancia. No se dispone de datos sobre la administración subcutánea de Synflorix®

Puede presentarse síncope (desmayos) después, o incluso antes, de cualquier vacunación como una respuesta sicogénica a la inyección con aguja. Es importante que se tengan implementados los debidos procedimientos para evitar las lesiones por desmayos.

Como para otras vacunas de administración intramuscular, deberá tenerse precaución al administrarse Synflorix® a individuos con trombocitopenia o cualquier trastorno de la coagulación, ya que podría ocurrir sangrado tras una administración intramuscular a estos sujetos. Synflorix® no protege contra otros serogrupos neumocócicos que no sean los incluidos en la vacuna. Aunque se produce una respuesta inmune frente al toxoide diftérico, al toxoide tetánico y a la proteína D (la proteína D está altamente conservada en todas las cepas de *Haemophilus influenzae*, incluido el NTHI), la inmunización con Synflorix® no sustituye a la inmunización de rutina con las vacunas antidiftérica, antitetánica o contra *Haemophilus influenzae* tipo B. Asimismo, deberán seguirse las recomendaciones oficiales para las inmunizaciones contra la difteria, tétanos y *haemophilus influenzae* tipo B.

Al igual que con cualquier vacuna, es posible que no se obtenga una respuesta inmune protectora en todos los vacunados.

No se dispone de los datos de seguridad e inmunogenicidad en niños con un mayor riesgo de infecciones neumocócicas (anemia drepanocítica, disfunción esplénica congénita y adquirida, infectados por VIH, malignidad, síndrome nefrótico).

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Los niños con una respuesta inmune deficiente, ya sea debido al uso de terapia inmunosupresora, un defecto genético, infección por VIH, u otras causas, podrían tener una respuesta reducida de anticuerpos frente a la inmunización activa.

Para niños en alto riesgo de enfermedad neumocócica (como niños con anemia drepanocítica, asplenia, infección por VIH, enfermedad crónica o que estén inmunocomprometidos):

Para menores de 2 años de edad, deberá administrarse la serie de vacunación de Synflorix® apropiada para la edad.

Para = 2 años de edad, deberá administrarse una vacuna de polisacárido neumocócico 23 valente.

La administración profiláctica de antipiréticos antes o inmediatamente después de la administración de la vacuna puede reducir la incidencia e intensidad de las reacciones febriles post-vacunación. Sin embargo, los datos sugieren que el uso de paracetamol profiláctico podría reducir la respuesta inmune a las vacunas antineumocócicas. La relevancia clínica de esta observación todavía se desconoce.

Deberá considerarse el riesgo potencial de apnea y la necesidad de que se efectúe una monitorización respiratoria durante 48-72 h cuando se administre la serie de inmunización primaria a lactantes muy prematuros (nacidos = 28 semanas de gestación) y especialmente para los que tengan una historia previa de inmadurez respiratoria. Como el beneficio de la vacunación es alto en este grupo de lactantes, la vacunación no debe ser omitida o retrasada.

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 biológico y las especificaciones de los siguientes graneles de serotipos de polisacáridos conjugados, los cuales son los principios activos del producto en referencia en relación al cambio de especificación relación PS/PD, allegados por el interesado mediante escrito radicado bajo el número de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aceptar la modificación del producto en cuanto al cambio de especificación relación PS/PD (relación polisacárido/Proteína D transportadora), por cuanto se valida el proceso.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

3.1.3.9. SOLIRIS ® 300 mg SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN INTRAVENOSA

Expediente : 20028870
Radicado : 2012037225
Fecha : 2012/04/02
Interesado : Alexion Pharma Colombia S.A.

Composición: Cada vial de 30 mL contiene: eculizumab 300 mg

Forma farmacéutica: Solución concentrada para infusión.

Indicaciones: Tratamiento de la hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN)

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al eculizumab, a las proteínas murinas o a alguno de los excipientes. Menores de 18 años. No se debe iniciar el tratamiento con Soliris en pacientes:

- Con infección por *Neisseria meningitidis* no resuelta.
- Que en la actualidad no estén vacunados contra *neisseria meningitidis*.
- Con deficiencia hereditaria del complemento conocidas o sospechadas.

Advertencias y Precauciones de empleo:

- Infecciones meningocócicas. Otras infecciones sistémicas. Reacciones asociadas a la perfusión. Inmunogenicidad. Vacunación. Tratamiento anticoagulante. Pruebas de laboratorio.
- Interrupción del tratamiento. Excipientes.

El grupo de registros sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos Registros Sanitarios solicita a la Comisión Revisora conceptuar sobre la División de un lote del principio activo teniendo en cuenta las consideraciones técnicas establecidas en el Radicado 2012037225 y los análisis y peticiones realizados por el Grupo de Registros sanitarios.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aceptar la modificación del producto por cuanto se valida el proceso.

3.1.4. NUEVA ASOCIACIÓN

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

3.1.4.1. INSTILLAGEL

Expediente : 20050067
Radicado : 2012076234 / 2012150401
Fecha : 2012/12/14
Interesado : Biospifar

Composición:

Componentes	mg / mL	Cantidad por presentación	
		6 mL	11 mL
Lidocaína Clorhidrato – 1H ₂ O EP/USP	20.9 mg	125.40 mg	230.00 mg
Digluconato de Clorhexidina solución EP (20%p/v)* - expresado como Digluconato Clorhexidina	2.92 mg 0.52 mg	17.52 mg 3.14 mg	32.12 mg 5.75 mg

Forma farmacéutica: Gel.

Indicaciones: Instillagel está indicado en la anestesia, lubricación y desinfección superficial de la mucosa uretral durante la cistoscopia, cateterización uretral y procedimientos uretrales y todas las formas de endoscopia. Es igualmente útil en el reemplazo de stents traqueales, e intubación para la ventilación mecánica. Para la protección contra el daño iatrogénico durante procedimientos transrectales o colónicos. Se puede usar en los procedimientos pediátricos y ginecológicos.

Contraindicaciones:

- Sensibilidad conocida a la lidocaína y otros anestésicos locales tipo amida.
- Pacientes con alteraciones considerables del sistema nervioso central.
- Cuando exista una hipersensibilidad (alergia) al hidroxibenzoato de metilo 4 y de propilo 4, a la clorhexidina o a cualquier otro componente de Instillagel® 6 mL /11 mL.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Precauciones y Advertencias: el hidroxibenzoato de metilo 4 y propilo 4 pueden generar reacciones de hipersensibilidad así como reacciones tardías. El propilenglicol puede producir irritaciones en la piel.

Dosificación y Grupo Etario: siempre que no se indique lo contrario, para uso en caso de tratamiento urológico.

Aplicar en la zona implicada en el procedimiento la cantidad suficiente para cumplir totalmente.

a) Para cateterismo:

Después de la limpieza normal del glande y del orificio uretral, aplicar lentamente Instillagel® en la uretra oprimiendo el glande, hasta lograr el efecto anestésico local.

b) Para cistoscopia y endoscopia:

Aplicar Instillagel para recubrir la zona completa del glande incluyendo el esfínter externo. Posterior a la aplicación, del Instillagel, se deberá colocar una pinza peneana en la zona del cuello del glande. El efecto anestésico total se logrará 5 a 10 minutos después.

c) Para estenosis uretral (dilatación uretral):

Aplicar Instillagel®. A través del meato urinario y colocar una pinza peneana la anestesia de la uretra se logrará después de 5 a 10 minutos.

d) Para fines de desinfección se deberán distribuir (aplicar) de manera uniforme 6 mL u 11 mL sobre la mucosa.

Para otros usos:

Aplicar lentamente 6 mL u 11 mL en el orificio correspondiente del cuerpo y/o distribuir el gel de manera uniforme sobre el catéter así como el instrumental que se pretende conectar.

Vía de administración: Tópica sobre la mucosa.

Instillagel® se utiliza como lubricante, anestésico tópico y desinfectante durante procedimientos endoscópicos trans-uretral o gastrointestinales que pueden lesionar las mucosas. Durante la entubación orotraqueal para lubricar el tubo y proteger la mucosa contra las laceraciones y disminuir el riesgo de infección de la vía aérea, en la nasolaringoscopia para el recambio de stents traqueales. En la realización de procedimientos histeroscópicos, ultrasonografía transvaginal y colocación de dispositivos intrauterinos para minimizar el dolor y el riesgo de

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



infección ginecológica. Por sus concentraciones puede ser usado en adultos y niños.

Efectos Adversos: A pesar del amplio espectro de casos en los que se ha verificado la seguridad de Instillagel 6 mL y 11 mL, en casos de lesiones graves en la uretra se pueden presentar efectos no deseados de anestésicos locales con lidocaína.

En casos muy poco frecuentes, se pueden presentar reacciones alérgicas a un anestésico con lidocaína tipo amida (y en casos muy graves, puede presentarse un shock anafiláctico).

En casos muy poco frecuentes, se pueden presentar reacciones de hipersensibilidad ocasionadas por la clorhexidina y/o hidroxibenzoato de metilo 4 y propilo 4 así como reacciones tardías.

En caso de presentarse efectos secundarios no documentados en las instrucciones de uso, favor de informar a su médico o a su farmacéutico.

Condición de Venta: Con fórmula facultativa.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al auto No. 2012008559 generado por el concepto del acta 47 de 2012 numeral 3.1.4.8, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica de la nueva asociación.
- Inclusión en normas.
- Asignación de Indicaciones, Contraindicaciones y Condición de venta.
- Inserto versión 2 del 26/09/2007.

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

Composición:

Componentes	mg / mL	Cantidad por presentación
-------------	---------	---------------------------

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

		6 mL	11 mL
Lidocaína Clorhidrato – 1H ₂ O EP/USP	20.9 mg	125.40 mg	230.00 mg
Digluconato de Clorhexidina solución EP (20%p/v)*	2.92 mg	17.52 mg	32.12 mg
- expresado como Digluconato Clorhexidina	0.52 mg	3.14 mg	5.75 mg

Forma farmacéutica: Gel.

Indicaciones: Cateterismos, cateterismos para instilación BCG, instilación antes de procesos de endoscopia como: cistoscopias, prostatectomía transuretral, prostatectomía con láser, termoterapia en hiperplasia prostática benigna, litotricia en caso de cálculos en la vejiga, tratamiento por endoscopia de estenosis meatal.

Contraindicaciones:

- Sensibilidad conocida a la lidocaína y otros anestésicos locales tipo amida.
- Pacientes con alteraciones considerables del sistema nervioso central.
- Cuando exista una hipersensibilidad (alergia) al hidroxibenzoato de metilo 4 y de propilo 4, a la clorhexidina o a cualquier otro componente de Instillagel® 6 mL /11 mL.
- Debido al potencial efecto depresivo sobre el sistema cardiovascular, en aquellos pacientes que presenten bradicardia.

Precauciones y advertencias: El hidroxibenzoato de metilo 4 y el de propilo 4 pueden generar reacciones de hipersensibilidad así como reacciones tardías. El propilenglicol puede producir irritaciones en la piel.

Vía de administración: Tópica

Dosificación y Grupo Etario:

Siempre que no se indique lo contrario, para uso en caso de tratamiento urológico.

Aplicar en la zona implicada en el procedimiento la cantidad suficiente para cumplir totalmente.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



a) Para cateterismo:

Después de la limpieza normal del glande y del orificio uretral, aplicar lentamente Instillagel® en la uretra oprimiendo el glande, hasta lograr el efecto anestésico local.

b) Para cistoscopia y endoscopia:

Aplicar Instillagel para recubrir la zona completa del glande incluyendo el esfínter externo. Posterior a la aplicación, del Instillagel, se deberá colocar una pinza peneana en la zona del cuello del glande. El efecto anestésico total se logrará 5 a 10 minutos después.

c) Para estenosis uretral (dilatación uretral):

Aplicar Instillagel®. A través del meato urinario y colocar una pinza peneana la anestesia de la uretra se logrará después de 5 a 10 minutos.

Efectos Adversos: A pesar del amplio espectro de casos en los que se ha verificado la seguridad de Instillagel 6 mL y 11 mL, en casos de lesiones graves en la uretra se pueden presentar efectos no deseados de anestésicos locales con lidocaína.

En casos muy poco frecuentes, se pueden presentar reacciones alérgicas a un anestésico con lidocaína tipo amida (y en casos muy graves, puede presentarse un shock anafiláctico).

En casos muy poco frecuentes, se pueden presentar reacciones de hipersensibilidad ocasionadas por la clorhexidina y/o hidroxibenzoato de metilo 4 y propilo 4 así como reacciones tardías.

En caso de presentarse efectos secundarios no documentados en las instrucciones de uso, favor de informar a su médico o a su farmacéutico.

Condición de Venta: Venta bajo fórmula médica

Norma farmacológica: 13.1.1.0.N30

El interesado debe ajustar el inserto a la información aceptada y reenviarlo para su evaluación.

Los reportes e informes de farmacovigilancia deben presentarse a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos – Grupo Programas

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Especiales - Farmacovigilancia, con la periodicidad establecida en la Resolución N° 2004009455 del 28 de mayo de 2004.

3.1.4.2. ACETAMINOFEN 500 mg + TIOLCHICOSIDO 4 mg.

Expediente : 20058161
Radicado : 2013006951
Fecha : 2013/01/25
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano LaFranco S.A.S.

Composición: Cada tableta contiene acetaminofen 500 mg + tiocolchicosido 4 mg.

Forma farmacéutica: Tabletas

Indicaciones: Analgésico / Relajante muscular.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los principios activos o a sus excipientes. Disfunción hepática o renal (depuración de creatinina <30 ml/min). Alcoholismo activo. Hepatitis viral o enfermedad hepática activa. Embarazo y lactancia. No debe emplearse en menores de 18 años.

Precauciones: Puede producir reacciones de fotosensibilidad por lo tanto no es recomendable la exposición solar mientras se ingiere el medicamento.

Advertencias: Reducir la dosis en caso de diarrea. Puede incrementar la toxicidad del cloramfenicol.

Dosificación y Grupo Etario: Adultos mayores de 18 años.

Tomar 1 tableta cada 8 a 12 horas de acuerdo con la severidad del dolor.

Vía de administración: Oral.

Interacciones: El paracetamol se metaboliza a nivel hepático, dando lugar a metabolitos hepatotóxicos, por lo que puede interaccionar con fármacos que utilicen sus mismas vías de metabolización. Así, existen datos clínicos de interacciones a este nivel con los siguientes fármacos:

- Anticoagulantes orales (acenocumarol, warfarina): posible potenciación del efecto anticoagulante, por posible inhibición de la síntesis hepática de

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

factores de coagulación. Dada su aparente escasa relevancia clínica, se considera la alternativa terapéutica a salicilatos, cuando existe terapia con anticoagulantes. No obstante, la dosis y duración del tratamiento deben ser lo más bajo posibles, con monitorización periódica del INR.

- Alcohol etílico: potenciación de la toxicidad del paracetamol, por posible inducción de la producción hepática de productos hepatotóxicos derivados del paracetamol.
- Cloranfenicol: potenciación de la toxicidad del cloranfenicol, por posible inhibición de su metabolismo hepático.

El paracetamol puede alterar los valores de las siguientes determinaciones analíticas:

- Sangre: aumento (biológico) de transaminasas (ALT y AST), fosfatasa alcalina, amoniaco, bilirrubina, creatinina, lactato deshidrogenasa (LDH) y urea; aumento (interferencia analítica) de glucosa; reducción (interferencia analítica) de glucosa.
- Orina: aumento (interferencia analítica) de metadrenalina y ácido úrico.
- Pruebas de función pancreática mediante la bentiromida: el paracetamol aumenta la cantidad aparente de PABA recuperada. Se aconseja interrumpir el tratamiento con paracetamol al menos tres días antes de la administración de bentiromida.
- Determinación de ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA) en orina: en las pruebas cualitativas de detección que utilizan nitrosonaftol como reactivo, el paracetamol puede producir resultados falsos negativos. Las pruebas cuantitativas no resultan alteradas.

La interacción del tiocolchicósido con otros medicamentos o alimentos no se conoce.

Efectos adversos: El paracetamol (acetaminofén) es un fármaco seguro y bien tolerado y sus efectos adversos son raros y habitualmente leves y transitorios. Se pueden presentar náuseas, reacciones de hipersensibilidad (rash, exantemas, urticaria, hipotensión, disnea, angioedema, necrólisis epidérmica tóxica y muy raramente anafilaxis). Raramente se pueden producir alteraciones hematológicas (trombocitopenia, leucopenia, pancitopenia, neutropenia y agranulocitosis), nefropatía (usualmente por uso excesivo o prolongado), pancreatitis (en pacientes que superaron las dosis recomendadas), alteración de la función hepática y hepatotoxicidad.

Los efectos adversos más característicos de tiocolchicósido son:

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

- Gastrointestinales: Ocasionalmente, gastralgia y diarrea (responde a la reducción de la dosis).
- Dermatológicas/alérgicas: alteraciones cutáneas y reacciones fotoalérgicas.

Condición de Venta: Venta con Fórmula Médica.

Código ATC: M03BX P1.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de la nueva asociación e inclusión en normas farmacológicas de Acetaminofen + Ticolchicosido, para el producto de la referencia.

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

Composición: Cada tableta contiene acetaminofen 500 mg + ticolchicosido 4 mg.

Forma farmacéutica: Tabletas

Indicaciones: Analgésico / Relajante muscular.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los principios activos o a sus excipientes. Disfunción hepática o renal (depuración de creatinina <30 ml/min). Alcoholismo activo. Hepatitis viral o enfermedad hepática activa. Embarazo y lactancia. No debe emplearse en menores de 18 años.

Precauciones: Puede producir reacciones de fotosensibilidad por lo tanto no es recomendable la exposición solar mientras se ingiere el medicamento.

Advertencias: Reducir la dosis en caso de diarrea. Puede incrementar la toxicidad del cloramfenicol.

Dosificación y Grupo Etario: Adultos mayores de 18 años.
Tomar 1 tableta cada 8 a 12 horas de acuerdo con la severidad del dolor.

Vía de administración: Oral.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Interacciones: El paracetamol se metaboliza a nivel hepático, dando lugar a metabolitos hepatotóxicos, por lo que puede interaccionar con fármacos que utilicen sus mismas vías de metabolización. Así, existen datos clínicos de interacciones a este nivel con los siguientes fármacos:

- **Anticoagulantes orales (acenocumarol, warfarina):** posible potenciación del efecto anticoagulante, por posible inhibición de la síntesis hepática de factores de coagulación. Dada su aparente escasa relevancia clínica, se considera la alternativa terapéutica a salicilatos, cuando existe terapia con anticoagulantes. No obstante, la dosis y duración del tratamiento deben ser lo más bajo posibles, con monitorización periódica del INR.
- **Alcohol etílico:** potenciación de la toxicidad del paracetamol, por posible inducción de la producción hepática de productos hepatotóxicos derivados del paracetamol.
- **Cloranfenicol:** potenciación de la toxicidad del cloranfenicol, por posible inhibición de su metabolismo hepático.

El paracetamol puede alterar los valores de las siguientes determinaciones analíticas:

- **Sangre:** aumento (biológico) de transaminasas (ALT y AST), fosfatasa alcalina, amoniaco, bilirrubina, creatinina, lactato deshidrogenasa (LDH) y urea; aumento (interferencia analítica) de glucosa; reducción (interferencia analítica) de glucosa.
- **Orina:** aumento (interferencia analítica) de metadrenalina y ácido úrico.
- **Pruebas de función pancreática mediante la bentiromida:** el paracetamol aumenta la cantidad aparente de PABA recuperada. Se aconseja interrumpir el tratamiento con paracetamol al menos tres días antes de la administración de bentiromida.
- **Determinación de ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA) en orina:** en las pruebas cualitativas de detección que utilizan nitrosonaftol como reactivo, el paracetamol puede producir resultados falsos negativos. Las pruebas cuantitativas no resultan alteradas.

La interacción del tiocolchicósido con otros medicamentos o alimentos no se conoce.

Efectos adversos: El paracetamol (acetaminofén) es un fármaco seguro y bien tolerado y sus efectos adversos son raros y habitualmente leves y transitorios. Se pueden presentar náuseas, reacciones de

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



hipersensibilidad (rash, exantemas, urticaria, hipotensión, disnea, angioedema, necrólisis epidérmica tóxica y muy raramente anafilaxis). Raramente se pueden producir alteraciones hematológicas (trombocitopenia, leucopenia, pancitopenia, neutropenia y agranulocitosis), nefropatía (usualmente por uso excesivo o prolongado), pancreatitis (en pacientes que superaron las dosis recomendadas), alteración de la función hepática y hepatotoxicidad.

Los efectos adversos más característicos de tiocolchicósido son:

- **Gastrointestinales:** Ocasionalmente, gastralgia y diarrea (responde a la reducción de la dosis).
- **Dermatológicas/alérgicas:** alteraciones cutáneas y reacciones fotoalérgicas.

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.

3.1.4.3. AXANUM® 81 mg / 20 mg

Expediente : 20048417
Radicado : 2012058927 / 2013000919
Fecha : 2013/01/08
Interesado : Astrazeneca Colombia S.A.

Composición: Cada cápsula contiene 81 mg de ácido acetilsalicílico + 20 mg de esomeprazol (en forma de sal magnésica trihidratada).

Forma farmacéutica: Cápsulas

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al auto No. 2012007201 generado por el concepto emitido en el Acta No. 41 de 2012, numeral 3.1.4.2, con el fin de presentar desistimiento del trámite de evaluación farmacológica para el producto de la referencia.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora acusa recibo del desistimiento al trámite solicitado con radicados 2012058927 / 2013000919 y procede de conformidad.

3.1.4.4. CARBOXIMETIL CELULOSA SÓDICA 5.0 mg/mL + VITAMINA A PALMITATO HIDROSOLUBLE 5000UI/mL SOLUCIÓN OFTÁLMICA ESTÉRIL

Expediente : 20050020
Radicado : 2012075820 / 2013002130
Fecha : 2013/01/11
Interesado : Biochem Farmacéutica de Colombia S. A.

Composición: Carboximetil Celulosa Sódica 5 mg / mL+ Vitamina A Palmitato Hidrosoluble 5000 UI / mL solución oftálmica.

Forma farmacéutica: Solución oftálmica.

Indicaciones: Lubricante de la superficie ocular, de gran utilidad en los procesos de cicatrización corneal, coadyuvante terapéutico en todas las afecciones que comprometan el epitelio queratoconjuntival: queratitis, postoperatorios de cirugía corneal, síndrome del ojo seco y protente regenerador epitelial.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes.

Dosificación y Grupo Etario: Instilar 2 gotas en cada ojo varias veces al día. Adultos.

Vía de administración: Oftálmica.

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. 2012008430 generado por el concepto emitido en el Acta No. 47 de 2012, numeral 3.1.4.9, con el fin de continuar con la evaluación farmacológica de la nueva asociación para el producto de la referencia.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar el producto por cuanto la información suministrada no presenta evidencia de la actividad de la vitamina A como lubricante y de la efectividad de la asociación en los procesos de cicatrización.

**3.1.4.5. TRINOMIA 100 mg / 40 mg / 2,5 mg CÁPSULA DURA
TRINOMIA 100 mg / 40 mg / 5 mg CÁPSULA DURA
TRINOMIA 100 mg / 40 mg / 10 mg CÁPSULA DURA**

Expediente : 20048487
Radicado : 2012059402 / 2013000938
Fecha : 2013/01/08
Interesado : Ferrer Colombia S.A.S

Composición:

Cada cápsula contiene 100 mg de ácido acetilsalicílico + 40 mg de simvastatina + 10 mg de ramipril.

Cada cápsula contiene 100 mg de ácido acetilsalicílico + 40 mg de simvastatina + 5 mg de ramipril.

Cada cápsula contiene 100 mg de ácido acetilsalicílico + 40 mg de simvastatina + 2,5 mg de ramipril.

Forma farmacéutica: Cápsula dura.

Indicaciones: Prevención de accidentes cardiovasculares en aquellos pacientes en los que esté indicado el uso combinado de ácido acetilsalicílico, simvastatina y ramipril.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a alguno de los componentes, episodios de asma u otras reacciones de hipersensibilidad a ciertos medicamentos para el dolor, fiebre o inflamación (salicilatos u otros antiinflamatorios no esteroideos) en el pasado, úlceras estomacales o intestinales agudas, hemofilia, insuficiencia cardíaca severa, problemas hepáticos.

Precauciones y Advertencias: Se debe tener especial cuidado con el uso del medicamento en casos de alergia a otros medicamentos para el dolor o antiinflamatorios, episodios de úlceras estomacales o intestinales o sangrado en el pasado, riesgo de gota y/o consumo de grandes cantidades de alcohol.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Dosificación y Grupo Etario:

Adultos

Se individualizará la dosis según el perfil del paciente y el control de la presión arterial. Se iniciará el tratamiento bajo supervisión médica.

Para la prevención cardiovascular, la dosis de mantenimiento de ramipril es de 10 mg una vez al día.

Población pediátrica

Trinomia está contraindicado en niños y adolescentes menores de 18 años.

Condición de venta: Venta con fórmula facultativa.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al auto No. 2012007203 generado por el concepto emitido en el Acta 41 No. de 2012, numeral 3.1.4.1, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para los productos de la referencia:

- Evaluación farmacológica.
- Nueva asociación.
- Inserto versión 1.0 de 2012.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aplazar este caso para mayor estudio.

3.1.5 NUEVA FORMA FARMACÉUTICA

3.1.5.1. REUTRID MAX

Expediente : 20058195
Radicado : 2013007224
Fecha : 2013/01/25
Interesado : Procaps S.A.

Composición: Cada cápsula blanda de gelatina contiene Tiocolchicósido 4 mg / Ibuprofeno 400 mg.

Forma farmacéutica: Cápsula blanda de gelatina

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Indicaciones: Espasmos musculares y lumbalgia, ciática aguda y crónica, neuralgia cervico-braquial, tortícolis, síndrome doloroso postraumático y postoperatorio, estados espásticos en la hemiparesia. Tratamiento del dolor leve a moderado que curse con contractura de la musculatura estriada.

Contraindicaciones: Pacientes con hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los componentes del producto, o con antecedentes de hipersensibilidad a la colchicina, salicilatos, ibuprofeno u otros AINES y otras sustancias químicamente relacionadas. Aunque no se han observado efectos teratogénicos en animales de experimentación, no se disponen de estudios adecuados en humanos; se debe tener presente que los estudios en animales no siempre predicen los posibles efectos en humanos, por lo cual se contraindica su uso durante el embarazo y la lactancia. Tampoco debe emplearse en menores de 18 años. Igualmente, se contraindica su uso en pacientes con miastenia gravis, parálisis flácida o hipotonía muscular. Estudios experimentales realizados con tiocolchicósido han sugerido que podría tener algún grado de riesgo convulsivante; los estudios sugieren que esta posible actividad epileptogénica podría ser debida a la interferencia con los receptores inhibitorios a nivel del sistema nervioso central, especialmente los receptores GABAA. Efectivamente, estos ensayos experimentales plantean una nueva hipótesis y postulan que el tiocolchicósido a nivel cerebral podría ejercer una acción directa o indirecta de inhibición de la transmisión GABAérgica (al unirse a los receptores GABAA), lo cual podría representar algún riesgo en determinados pacientes. Se han descrito casos aislados de síndrome convulsivo en pacientes con antecedente de enfermedad convulsiva. Por lo anterior, no se recomienda el uso de este medicamento en pacientes con diagnóstico o antecedente de enfermedad convulsiva, pacientes con lesión cerebral, alteración de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica o en aquellos con factores de riesgo o predisposición a desarrollar síndrome convulsivo.

Precauciones: Pacientes con: Insuficiencia Hepática y/o renal crónica, antecedentes de discrasia sanguínea, úlcera péptica, hemorragia gastrointestinal, asma bronquial, hipertensión arterial, trastornos auditivos y visuales.

Advertencias: Producto de uso delicado que sólo debe ser administrado bajo vigilancia médica. No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia, ni durante la lactancia. De ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase temporalmente la lactancia materna mientras dure el tratamiento. Debe evitarse la manipulación de

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



máquinas o vehículos durante su uso. No debe ser administrado en conjunto con depresores del sistema nervioso central, ni con alcohol. En caso de sospecha de sobredosis deben instalarse las medidas de destoxificación de inmediato aún cuando los síntomas y signos no sean evidentes, ya que los síntomas y signos de severa intoxicación (sobredosis) pueden ser retrasados, pero el tratamiento debe iniciarse tan pronto como sea posible. Sería toxicidad gastrointestinal como sangrado, ulceración y perforación, pueden ocurrir en cualquier momento; con o sin síntomas, en pacientes tratados crónicamente con drogas anti-inflamatorias no esteroideas. Aunque, problemas menores del tracto gastrointestinal superior como dispepsia son comunes, y generalmente se desarrollan al inicio de la terapia. Los médicos deben informar a los pacientes de los signos y síntomas de la toxicidad gastrointestinal y de las medidas a seguir por el paciente en caso de que ocurran.

Dosificación y Grupo Etario: 3 veces al día.

Vía de administración: Vía oral.

Interacciones: Se ha establecido que dadas las propiedades de unión a las proteínas plasmáticas y a las células del compartimiento sanguíneo por parte del tiocolchicósido, se estima una baja probabilidad de presentar desplazamiento de sus sitios de unión por causa de interacciones con otros fármacos.

Se ha identificado una reducción entre el efecto antiagregante plaquetario del ácido acetil-salicílico cuando se utiliza este medicamento junto con ibuprofeno, por lo tanto cuando se deban utilizar estos dos principios activos se sugiere tomarlo dos horas antes o 30 minutos después de la dosis del antiagregante para evitar esta interacción. La coadministración de preparados que contienen ibuprofeno con otros Aines puede incrementar el riesgo de efectos adversos a nivel gastrointestinal; en pacientes hipertensos el ibuprofeno puede reducir la actividad antihipertensiva de estos por lo que se debe vigilar atentamente la presión arterial en estos pacientes. Se debe tener precaución al administrar preparados con ibuprofeno en pacientes que consumen metotrexato u otros medicamentos nefrotóxicos ya que el ibuprofeno podría incrementar la toxicidad de estos medicamentos.

Efectos adversos:

Gastrointestinales: Náusea, vómito, epigastralgia, dolor abdominal.

Neurológicas: Cefalea, mareos, somnolencia, visión borrosa.

Dermatológicas: Erupción cutánea, edema.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Otras: Con dosis altas y durante tiempo prolongado se han informado casos de trastornos hematológicos, hepato-toxicidad, ulceración y hemorragia gastrointestinal, ambliopía tóxica, trastornos de la visión de colores, disminución de la audición y trastornos renales.

Condición de Venta: Venta bajo fórmula médica.

Código ATC: M01AE01.

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.
- Información para prescribir.

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

Composición: Cada cápsula blanda de gelatina contiene Tiocolchicósido 4 mg / Ibuprofeno 400 mg.

Forma farmacéutica: Cápsula blanda de gelatina

Indicación: Tratamiento de espasmos dolorosos músculo esqueléticos.

Contraindicaciones: Pacientes con hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los componentes del producto, o con antecedentes de hipersensibilidad a la colchicina, salicilatos, ibuprofeno u otros Aines y otras sustancias químicamente relacionadas. Aunque no se han observado efectos teratogénicos en animales de experimentación, no se disponen de estudios adecuados en humanos; se debe tener presente que los estudios en animales no siempre predicen los posibles efectos en humanos, por lo cual se contraindica su uso durante el embarazo y la lactancia. Tampoco debe emplearse en menores de 18 años. Igualmente, se contraindica su uso en pacientes con miastenia gravis, parálisis flácida o hipotonía muscular. Estudios experimentales realizados con tiocolchicósido han sugerido que podría tener algún grado de riesgo convulsivante; los estudios sugieren que esta posible actividad epileptogénica podría ser debida a la interferencia con los receptores

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



inhibitorios a nivel del sistema nervioso central, especialmente los receptores GABAA. Efectivamente, estos ensayos experimentales plantean una nueva hipótesis y postulan que el tiocolchicosido a nivel cerebral podría ejercer una acción directa o indirecta de inhibición de la transmisión GABAérgica (al unirse a los receptores GABAA), lo cual podría representar algún riesgo en determinados pacientes. Se han descrito casos aislados de síndrome convulsivo en pacientes con antecedente de enfermedad convulsiva. Por lo anterior, no se recomienda el uso de este medicamento en pacientes con diagnóstico o antecedente de enfermedad convulsiva, pacientes con lesión cerebral, alteración de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica o en aquellos con factores de riesgo o predisposición a desarrollar síndrome convulsivo.

Precauciones: Pacientes con: Insuficiencia Hepática y/o renal crónica, antecedentes de discrasia sanguínea, úlcera péptica, hemorragia gastrointestinal, asma bronquial, hipertensión arterial, trastornos auditivos y visuales.

Advertencias: Producto de uso delicado que sólo debe ser administrado bajo vigilancia médica. No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia, ni durante la lactancia. De ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase temporalmente la lactancia materna mientras dure el tratamiento. Debe evitarse la manipulación de máquinas o vehículos durante su uso. No debe ser administrado en conjunto con depresores del sistema nervioso central, ni con alcohol. En caso de sospecha de sobredosis deben instalarse las medidas de destoxificación de inmediato aún cuando los síntomas y signos no sean evidentes, ya que los síntomas y signos de severa intoxicación (sobredosis) pueden ser retrasados, pero el tratamiento debe iniciarse tan pronto como sea posible. Sería toxicidad gastrointestinal como sangrado, ulceración y perforación, pueden ocurrir en cualquier momento; con o sin síntomas, en pacientes tratados crónicamente con drogas anti-inflamatorias no esteroideas. Aunque, problemas menores del tracto gastrointestinal superior como dispepsia son comunes, y generalmente se desarrollan al inicio de la terapia. Los médicos deben informar a los pacientes de los signos y síntomas de la toxicidad gastrointestinal y de las medidas a seguir por el paciente en caso de que ocurran.

Dosificación y Grupo Etario: 3 veces al día.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Vía de administración: Vía oral.

Interacciones: Se ha establecido que dadas las propiedades de unión a las proteínas plasmáticas y a las células del compartimiento sanguíneo por parte del tiocolchicósido, se estima una baja probabilidad de presentar desplazamiento de sus sitios de unión por causa de interacciones con otros fármacos.

Se ha identificado una reducción entre el efecto antiagregante plaquetario del ácido acetil-salicílico cuando se utiliza este medicamento junto con ibuprofeno, por lo tanto cuando se deban utilizar estos dos principios activos se sugiere tomarlo dos horas antes o 30 minutos después de la dosis del antiagregante para evitar esta interacción. La coadministración de preparados que contienen ibuprofeno con otros Aines puede incrementar el riesgo de efectos adversos a nivel gastrointestinal; en pacientes hipertensos el ibuprofeno puede reducir la actividad antihipertensiva de estos por lo que se debe vigilar atentamente la presión arterial en estos pacientes. Se debe tener precaución al administrar preparados con ibuprofeno en pacientes que consumen metotrexato u otros medicamentos nefrotóxicos ya que el ibuprofeno podría incrementar la toxicidad de estos medicamentos.

Efectos adversos:

Gastrointestinales: Náusea, vómito, epigastralgia, dolor abdominal.

Neurológicas: Cefalea, mareos, somnolencia, visión borrosa.

Dermatológicas: Erupción cutánea, edema.

Otras: Con dosis altas y durante tiempo prolongado se han informado casos de trastornos hematológicos, hepato-toxicidad, ulceración y hemorragia gastrointestinal, ambliopía tóxica, trastornos de la visión de colores, disminución de la audición y trastornos renales.

Condición de Venta: Venta bajo fórmula médica.

Norma Farmacológica: 15.1.0.0.N20

Debe ajustar la Información para Prescribir con la indicación asignada y reenviar dicho documento para su evaluación.

Los reportes e informes de farmacovigilancia deben presentarse a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos – Grupo Programas

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Especiales - Farmacovigilancia, con la periodicidad establecida en la Resolución N° 2004009455 del 28 de mayo de 2004.

3.1.5.2. BUCOXOL FLEM GOTAS 50 mg / mL SOLUCIÓN ORAL

Expediente : 20057996
Radicado : 2013004965
Fecha : 2013/01/21
Interesado : Laboratorios la Santé S.A

Composición: Cada mL (20 gotas) de solución oral contiene carboximetilcisteína 50 mg.

Forma farmacéutica: Solución oral (gotas)

Indicaciones: Mucolítico. Facilita la expectoración aliviando la tos y la congestión.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento. Embarazo y en pacientes con úlcera péptica.

Advertencias: Puesto que los mucolíticos pueden lesionar la mucosa gástrica, la carboximetilcisteína debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de úlcera péptica.

Dosificación y Grupo Etario: Niños de 13 a 24 meses: 2 gotas por Kg de peso 4 veces al día o según indicación médica. En menores de 1 año sólo bajo recomendación médica.

Vía de Administración: Oral.

Efectos Adversos: Ocasionalmente se han producido náuseas y molestias gástricas, hemorragia digestiva y erupciones cutáneas con la carboximetilcisteína.

Condición de Venta: Sin fórmula médica.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la inclusión en normas farmacológicas de la forma farmacéutica de solución oral (gotas) para el producto de la referencia.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

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

Composición: Cada mL (20 gotas) de solución oral contiene Carboximetilcisteína 50 mg.

Forma farmacéutica: Solución oral (gotas)

Indicaciones: Mucolítico. Facilita la expectoración aliviando la tos y la congestión.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento. Embarazo y en pacientes con úlcera péptica.

Advertencias: Puesto que los mucolíticos pueden lesionar la mucosa gástrica, la carboximetilcisteína debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de úlcera péptica.

Dosificación y Grupo Etario: Niños de 13 a 24 meses: 2 gotas por Kg de peso 4 veces al día o según indicación médica. En menores de 1 año sólo bajo recomendación médica.

Vía de Administración: Oral.

Efectos Adversos: Ocasionalmente se han producido náuseas y molestias gástricas, hemorragia digestiva y erupciones cutáneas con la carboximetilcisteína.

Condición de Venta: Sin fórmula médica.

Norma farmacológica: 16.5.0.0.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.

3.1.5.3. NEOVEINS®

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Expediente : 20051399
Radicado : 2013003817
Fecha : 2013/01/17
Interesado : Healthy America Colombia S.A.S

Composición: Cada cápsula blanda contiene fracción flavonoica purificada (diosmina 90%- + hesperidina 10%) (450mg + 50 mg) 500 mg.

Forma farmacéutica: Cápsula blanda.

Indicaciones: Tratamiento sintomático de la insuficiencia venosa crónica. Proctología (hemorroides).

Contraindicaciones: Primer trimestre del embarazo, se recomienda suspender la lactancia durante el tratamiento.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2012007664 de fecha 13 de Noviembre de 2012, generado por Registros sanitarios, de igual forma solicita la inclusión de la Forma farmacéutica Cápsula Blanda para el producto Fracción Flavónica Purificada: Diosmina 90% + Hesperidina 10% (450 mg + 50 mg.), cuyos activos y concentraciones se encuentran aprobados en la Norma 7.8.0.0.N10.

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

Composición: Cada cápsula blanda contiene fracción flavonoica purificada (diosmina 90%- + hesperidina 10%) (450mg + 50 mg) 500 mg.

Forma farmacéutica: Cápsula blanda

Indicaciones: Tratamiento sintomático de la insuficiencia venosa crónica. Proctología (hemorroides).

Contraindicaciones: Primer trimestre del embarazo, se recomienda suspender la lactancia durante el tratamiento.

Condición de Venta: Venta bajo fórmula médica.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Norma farmacológica 7.8.0.0.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.

3.1.5.4. DULCOGAS®

Expediente : 20058177
Radicado : 2013007158
Fecha : 2012/01/25
Interesado : Boehringer Ingelheim S.A

Composición: Cada sobre de 125 mg contiene simeticona.

Forma farmacéutica: Gránulos de administración oral.

Indicaciones: Antiflatulento indicado para el manejo de síntomas como la flatulencia, la distensión y otras molestias causadas por el exceso de gas en el intestino.

Contraindicaciones: Pacientes con hipersensibilidad a la simeticona o a cualquiera de los componentes del medicamento.

Precauciones: Este producto contiene sorbitol. Los pacientes con intolerancia a la fructosa no deben tomarlo.

Advertencias: Este producto tiene sabor a menta. Su inhalación puede producir dificultad respiratoria o desencadenar un ataque de asma en personas susceptibles.

Informe siempre a su médico si padece problemas digestivos persistentes e inexplicados.

Dosificación y Grupo Etario: Este producto solo deberá usarse en pacientes adultos y niños mayores de 6 (seis) años de edad.

Dulcogas® debe tomarse durante o después de las comidas y de ser necesario, antes de irse a dormir. El contenido del sobre debe colocarse sobre

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



la lengua para que se disuelva en la saliva y luego debe tragarse. Si el paciente lo desea, puede tomar un poco de agua después.

Las dosis recomendadas son las siguientes:

Niños entre 6 y 14 años de edad: Tomar 1 sobre cada 8 horas, dosis máxima por día: 3 (tres) sobres.

Adolescentes mayores de 14 años y adultos: Tomar 1 a 2 sobres cada 8 horas, dosis máxima por día: 6 (seis) sobres.

Vía de administración: Oral.

Interacciones: Ninguna conocida hasta ahora.

Efectos adversos: Ninguna conocida hasta ahora.

Condición de Venta: Sin fórmula facultativa.

Código ATC: A03A X13.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de la nueva forma farmacéutica de Simeticona, Gránulos de administración oral en sobres de 125 mg para el producto de la referencia.

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

Composición: Cada sobre de 125 mg contiene simeticona.

Forma farmacéutica: Gránulos de administración oral.

Indicaciones: Antiflatulento indicado para el manejo de síntomas como la flatulencia, la distensión y otras molestias causadas por el exceso de gas en el intestino.

Contraindicaciones: Pacientes con hipersensibilidad a la simeticona o a cualquiera de los componentes del medicamento.

Precauciones: Este producto contiene sorbitol. Los pacientes con intolerancia a la fructosa no deben tomarlo.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Advertencias: Este producto tiene sabor a menta. Su inhalación puede producir dificultad respiratoria o desencadenar un ataque de asma en personas susceptibles.

Informe siempre a su médico si padece problemas digestivos persistentes e inexplicados.

Dosificación y Grupo Etario: Este producto solo deberá usarse en pacientes adultos y niños mayores de 6 (seis) años de edad.

Dulcogas® debe tomarse durante o después de las comidas y de ser necesario, antes de irse a dormir. El contenido del sobre debe colocarse sobre la lengua para que se disuelva en la saliva y luego debe tragarse. Si el paciente lo desea, puede tomar un poco de agua después.

Las dosis recomendadas son las siguientes:

Niños entre 6 y 14 años de edad: Tomar 1 sobre cada 8 horas, dosis máxima por día: 3 (tres) sobres.

Adolescentes mayores de 14 años y adultos: Tomar 1 a 2 sobres cada 8 horas, dosis máxima por día: 6 (seis) sobres.

Vía de administración: Oral.

Interacciones: Ninguna conocida hasta ahora.

Efectos adversos: Ninguna conocida hasta ahora.

Condición de Venta: Sin fórmula facultativa.

Norma farmacológica: 8.1.6.0.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. NUEVA CONCENTRACIÓN

3.1.6.1. DESMOPRESINA 25 µg / 1 mL.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Expediente : 20057862
Radicado : 2013003145
Fecha : 2013/01/15
Interesado : Biotefar S.A.S.

Composición: Cada mL de solución para inyección contiene 25 µg de desmopresina acetato.

Forma farmacéutica: Solución inyectable.

Indicaciones: Hemostático. Hemorragia.

Desórdenes congénitos de la función plaquetaria (deficiencia del conjunto de depósito, defectos en la secreción primaria, síndrome de Bernard-Soulier), Desórdenes vasculares (Síndrome de Ehlers-Danlos, síndrome de marfan).

Desórdenes del sangrado adquiridos: Uremia, cirrosis hepática, reversión de antiagregación plaquetaria (aspirina, ticlopidina), heparina, trombocitopenia.

En paciente sin desórdenes preexistentes del sangrado: para reducir la pérdida sanguínea perioperatoria y los requerimientos de transfusión.

Contraindicaciones: Antecedentes positivos de hipersensibilidad al ingrediente activo, enfermedad de Von Willebrand tipo II B, trastornos vasculares, nefritis crónica.

Precauciones: Además de aumentar la concentración plasmática del factor VIII, la desmopresina también determina la liberación del activador de plasminógeno, con el subsiguiente aumento de la actividad fibrinolítica plasmática, por tanto, se aconseja asociar a la administración de desmopresina la utilización de medicamentos con actividad antifibrinolítica (ácido épsilon aminocaproico).

Debido al efecto antidiurético del ingrediente activo puede presentarse retención de líquidos, por tanto se recomienda controlar el consumo de agua.

La desmopresina deberá administrarse con precaución en pacientes que sufren asma bronquial; en pacientes con antecedentes de epilepsia y migraña; con evidencia de insuficiencia cardíaca; en situaciones clínicas que pueden agravarse si se presenta retención de líquidos. Deberá prestarse atención

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



especial durante el tratamiento de pacientes con enfermedades coronarias e hipertensos.

En algunos pacientes el aumento del factor VIII podría no ser suficiente para garantizar la hemostasia; en otros la respuesta al medicamento disminuye después de la administración repetida con tiempos de separación cortos, lo adecuado es controlar la concentración plasmática del factor VIII después de cada tratamiento. Advertencias especiales.

Advertencias: Ninguna.

Dosificación y Grupo Etario: 0,3 µg/Kg en solución salina, o según prescripción médica.

Vía de Administración: Intravenosa, Subcutánea.

Interacciones: La administración concomitante de indometacina puede aumentar la magnitud pero no la duración de la respuesta a la desmopresina. Se sabe que algunas sustancias como los antidepresivos tricíclicos, la clorpromacina, la carbamacepina y el clofibrato, liberan la hormona antidiurética endógena, pudiendo potenciar el efecto antidiurético y aumentar el riesgo de retención hídrica.

Por el contrario, la glibenclamida disminuye la actividad antidiurética de desmopresina. Aunque la actividad vasopresora de desmopresina es mínima comparada con su actividad antidiurética, es necesario tenerla en cuenta en el caso de que se administren a la vez otros medicamentos vasopresores.

Efectos Adversos: Dolor de cabeza, estómago; náuseas; congestión nasal/rinitis; epistaxis; taquicardia transitoria; rubor facial; conjuntivitis; astenia.

Condición de Venta: Con fórmula médica.

Código ATC: H01BA02.

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

- Nueva concentración.
- Inclusión en normas farmacológicas.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aceptar la nueva concentración del medicamento, únicamente con la siguiente información:

Composición: Cada mL de solución para inyección contiene 25 µg de desmopresina acetato.

Forma farmacéutica: Solución inyectable.

Indicaciones: Control terapéutico del sangrado y profilaxis del sangrado en intervenciones quirúrgicas menores, en pacientes con ligera hemofilia o enfermedad de Von Willebrand.

Contraindicaciones: Antecedentes positivos de hipersensibilidad al ingrediente activo, enfermedad de Von Willebrand tipo II B, trastornos vasculares, nefritis crónica.

Precauciones: Además de aumentar la concentración plasmática del factor VIII, la desmopresina también determina la liberación del activador de plasminógeno, con el subsiguiente aumento de la actividad fibrinolítica plasmática, por tanto, se aconseja asociar a la administración de desmopresina la utilización de medicamentos con actividad antifibrinolítica (ácido épsilon aminocaproico).

Debido al efecto antidiurético del ingrediente activo puede presentarse retención de líquidos, por tanto se recomienda controlar el consumo de agua.

La desmopresina deberá administrarse con precaución en pacientes que sufren asma bronquial; en pacientes con antecedentes de epilepsia y migraña; con evidencia de insuficiencia cardíaca; en situaciones clínicas que pueden agravarse si se presenta retención de líquidos. Deberá prestarse atención especial durante el tratamiento de pacientes con enfermedades coronarias e hipertensos.

En algunos pacientes el aumento del factor VIII podría no ser suficiente para garantizar la hemostasia; en otros la respuesta al medicamento disminuye después de la administración repetida con tiempos de separación cortos, lo adecuado es controlar la concentración plasmática del factor VIII después de cada tratamiento. Advertencias especiales.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Dosificación y Grupo Etario: 0,3 µg/Kg en solución salina, o según prescripción médica.

Vía de Administración: Intravenosa, Subcutánea.

Interacciones: La administración concomitante de indometacina puede aumentar la magnitud pero no la duración de la respuesta a la desmopresina. Se sabe que algunas sustancias como los antidepresivos tricíclicos, la clorpromacina, la carbamacepina y el clofibrato, liberan la hormona antidiurética endógena, pudiendo potenciar el efecto antidiurético y aumentar el riesgo de retención hídrica.

Por el contrario, la glibenclamida disminuye la actividad antidiurética de desmopresina. Aunque la actividad vasopresora de desmopresina es mínima comparada con su actividad antidiurética, es necesario tenerla en cuenta en el caso de que se administren a la vez otros medicamentos vasopresores.

Efectos Adversos: Dolor de cabeza, estómago; náuseas; congestión nasal/rinitis; epistaxis; taquicardia transitoria; rubor facial; conjuntivitis; astenia.

Condición de Venta: Venta bajo fórmula médica.

Norma Farmacológica: 9.1.13.0.N10

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

3.1.6.2. NUMETA G16%E

Expediente : 20057808
Radicado : 2013002555
Fecha : 2013/01/14
Interesado : Laboratorios Baxter S.A.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Composición: Cada bolsa de 500 mL contiene 3 compartimientos: Compartimiento de aminoácidos (221 mL): Alanina 1,03 g; Arginina 1,08 g; Acido Aspártico 0,77 g; Cisteína 0,24 g; Acido glutámico 1,29 g; Glicina 0,51 g; Histidina 0,49 g; Isoleucina 0,86 g; Leucina 1,29 g; Monohidrato de lisina 1,59 g (equivalente a 1,42 g de lisina); Metionina 0,31 g; Clorhidrato de ornitina 0,41 g (equivalente a 0,32 g de ornitina); Fenilalanina 0,54 g; Prolina 0,39 g; Serina 0,51 g; Taurina 0,08 g; Treonina 0,48 g; Triptófano 0,26 g; Tirosina 0,10 g; Valina 0,98 g; Cloruro de sodio 0,30 g; Acetato de potasio 1,12 g; Cloruro de calcio, dihidratado 0,46 g; Acetato de magnesio, tetrahidratado 0,33 g; Glicerofosfato de sodio hidratado 0,98 g. Compartimiento de la solución de glucosa (155 mL): Monohidrato de glucosa 85,25 g; (equivalente a 77,50 g de glucosa anhidra). Compartimiento de la emulsión lipídica (124 mL): Aceite de oliva refinado (aproximadamente 80%) + Aceite de soya refinado (aproximadamente 20%) 15,5 g.

Forma farmacéutica: Emulsión para perfusión intravenosa.

Indicaciones: Nutrición parenteral para recién nacidos a término y niños menores de 2 años de edad, cuando es imposible, insuficiente o está contraindicada la nutrición oral o enteral.

Contraindicaciones: Para dos soluciones mezcladas en la bolsa (2 en 1): Alergia (hipersensibilidad) a las proteínas del huevo, de la soja o de los cacahuets, o a los componentes de los compartimientos de glucosa o de aminoácidos. Concentración elevada de alguno de los electrolitos incluidos en Numeta. Hiperglucemia. Para tres soluciones mezcladas en la bolsa (3 en 1): Concentración elevada de grasas en la sangre.

Precauciones: Sólo debe utilizarse bajo supervisión médica. La perfusión debe detenerse inmediatamente si aparece cualquier signo o síntoma de reacción alérgica. El médico debe monitorear y controlar los niveles de líquidos en el organismo, los valores de la analítica del hígado y/o los niveles de sustancias químicas en la sangre y otros niveles en la sangre del paciente. Es recomendable iniciar la nutrición parenteral lentamente y bajo supervisión. El médico debe adaptar la dosis de Numeta para que se ajuste a las necesidades individuales del paciente si presenta uno de los siguientes estados: Estado postraumático grave, diabetes mellitus grave, shock, infarto, infección grave, ciertos tipos de coma. Numeta debe ser utilizado con precaución si el paciente tiene: Edema pulmonar, disfunción hepática grave, problemas para asimilar nutrientes, altos niveles de azúcar, problemas renales, alteraciones metabólicas graves, alteraciones de la coagulación de la sangre.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Advertencias: Los pacientes que requieren nutrición parenteral tienen más posibilidad de desarrollar una infección debido a su estado clínico. También se puede producir un exceso de fluido en los tejidos e hinchazón.

Existen datos limitados sobre la administración de Numeta en recién nacidos prematuros de menos de 28 semanas de edad gestacional.

No existen datos suficientes sobre la utilización de Numeta en mujeres embarazadas o en periodo de lactancia. El médico debe evaluar detenidamente los beneficios y los posibles riesgos en cada paciente específico antes de prescribir Numeta.

Dosificación y Grupo Etario: El médico decidirá la dosis que necesitará el paciente y cuanto tiempo se le administrará. La dosis depende de las necesidades nutricionales del paciente y se basará en el peso, el estado médico y la capacidad del cuerpo del paciente para digerir y absorber los ingredientes de Numeta. También se tendrán en cuenta las proteínas o la nutrición adicional administradas de forma oral o intestinal.

Grupo etario: Bebés prematuros/neonatos.

Vía de Administración: Perfusión Intravenosa.

Interacciones: Numeta no debe administrarse simultáneamente con:

- Sangre a través de la misma vía de perfusión. Debido al riesgo de pseudoaglutinación.
- Ceftriaxona, ya que existe el riesgo de formación de partículas.
- Cumarina y warfarina (anticoagulantes)

El médico debe observar atentamente si el paciente está tomando cumarina o warfarina. El aceite de oliva y de soja contienen vitamina K1. La vitamina K1 puede interferir en la acción de medicamentos como la cumarina y la warfarina.

Pruebas de laboratorio:

Los lípidos incluidos en esta emulsión pueden interferir con los resultados de ciertas pruebas de laboratorio. Las pruebas de laboratorio se pueden realizar tras un período de 5 a 6 horas si no se administran más lípidos.

Diuréticos e inhibidores de ECA:

Numeta contiene potasio. Los niveles altos de potasio en sangre pueden causar un ritmo cardíaco anormal. Se debe prestar especial atención a los pacientes que tomen diuréticos o inhibidores de la ECA. Este tipo de medicamentos puede aumentar los niveles de potasio.

Efectos Adversos: Estos signos anormales podrían indicar una reacción alérgica.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



- Sudoración
- Escalofríos
- Dolor de cabeza
- Erupciones Cutáneas
- Dificultad para respirar

Si aparecen estos signos, deberá detenerse inmediatamente la perfusión.
Se han observado otros efectos adversos, que se producen con más o menos frecuencia:

Efectos adversos frecuentes (afecta de 1 a 10 por cada 100 usuarios):

- Alto nivel de fosfato en sangre (hiperfosfatemia)
- Alto nivel de azúcar en sangre (hiperglucemia)
- Alto nivel de calcio en sangre (hipercalcemia)
- Alto nivel de triglicéridos en sangre (hipertrigliceridemia)
- Alteraciones electrolíticas (hiponatremia)

Efectos adversos poco frecuentes (afecta de 1 a 10 por cada 1000 usuarios)

- Alto nivel de lípidos en sangre (hiperlipidemia).
- Un estado en que la bilis no puede fluir desde el hígado hasta el duodeno (colestasis).

Capacidad reducida para eliminar lípidos (síndrome de sobrecarga de grasa).
Los siguientes síntomas del síndrome de sobrecarga de grasa suelen ser reversibles cuando se detiene la perfusión de la emulsión de lípidos:

- Empeoramiento repentino y brusco del estado médico de paciente
- Alto nivel de grasa en sangre (hiperlipidemia)
- Fiebre
- Filtración de grasas al hígado (hepatomegalia)
- Empeoramiento de la función hepática
- Disminución de los glóbulos rojos, lo que puede palidecer la piel y producir debilidad o dificultad para respirar (anemia)
- Disminución del recuento de glóbulos blancos, lo que puede incrementar el riesgo de infección (leucocitopenia)
- Disminución del recuento de plaquetas, lo que puede incrementar el riesgo de hematomas y/o hemorragias (trombocitopenia)
- Trastornos de la coagulación, lo que afecta a la capacidad de la sangre para coagularse
- Estado de coma que requiere hospitalización.

Condición de Venta: Con fórmula facultativa.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



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

- Nueva concentración.
- Inserto.

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

Composición: Cada bolsa de 500 mL contiene 3 compartimientos: Compartimiento de aminoácidos (221 mL): Alanina 1,03 g; Arginina 1,08 g; Acido Aspártico 0,77 g; Cisteína 0,24 g; Acido glutámico 1,29 g; Glicina 0,51 g; Histidina 0,49 g; Isoleucina 0,86 g; Leucina 1,29 g; Monohidrato de lisina 1,59 g (equivalente a 1,42 g de lisina); Metionina 0,31 g; Clorhidrato de ornitina 0,41 g (equivalente a 0,32 g de ornitina); Fenilalanina 0,54 g; Prolina 0,39 g; Serina 0,51 g; Taurina 0,08 g; Treonina 0,48 g; Triptófano 0,26 g; Tirosina 0,10 g; Valina 0,98 g; Cloruro de sodio 0,30 g; Acetato de potasio 1,12 g; Cloruro de calcio, dihidratado 0,46 g; Acetato de magnesio, tetrahidratado 0,33 g; Glicerofosfato de sodio hidratado 0,98 g. Compartimiento de la solución de glucosa (155 mL): Monohidrato de glucosa 85,25 g; (equivalente a 77,50 g de glucosa anhidra). Compartimiento de la emulsión lipídica (124 mL): Aceite de oliva refinado (aproximadamente 80%) + Aceite de soya refinado (aproximadamente 20%) 15,5 g.

Forma farmacéutica: Emulsión para perfusión intravenosa.

Indicaciones: Nutrición parenteral para recién nacidos a término y niños menores de 2 años de edad, cuando es imposible, insuficiente o está contraindicada la nutrición oral o enteral.

Contraindicaciones: Para dos soluciones mezcladas en la bolsa (2 en 1): Alergia (hipersensibilidad) a las proteínas del huevo, de la soja o de los cacahuètes, o a los componentes de los compartimientos de glucosa o de aminoácidos. Concentración elevada de alguno de los electrolitos incluidos en Numeta. Hiperglucemia. Para tres soluciones mezcladas en la bolsa (3 en 1): Concentración elevada de grasas en la sangre.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Precauciones: Sólo debe utilizarse bajo supervisión médica. La perfusión debe detenerse inmediatamente si aparece cualquier signo o síntoma de reacción alérgica. El médico debe monitorear y controlar los niveles de líquidos en el organismo, los valores de la analítica del hígado y/o los niveles de sustancias químicas en la sangre y otros niveles en la sangre del paciente. Es recomendable iniciar la nutrición parenteral lentamente y bajo supervisión. El médico debe adaptar la dosis de Numeta para que se ajuste a las necesidades individuales del paciente si presenta uno de los siguientes estados: Estado postraumático grave, diabetes mellitus grave, shock, infarto, infección grave, ciertos tipos de coma. Numeta debe ser utilizado con precaución si el paciente tiene: Edema pulmonar, disfunción hepática grave, problemas para asimilar nutrientes, altos niveles de azúcar, problemas renales, alteraciones metabólicas graves, alteraciones de la coagulación de la sangre.

Advertencias: Los pacientes que requieren nutrición parenteral tienen más posibilidad de desarrollar una infección debido a su estado clínico. También se puede producir un exceso de fluido en los tejidos e hinchazón.

Existen datos limitados sobre la administración de Numeta en recién nacidos prematuros de menos de 28 semanas de edad gestacional.

No existen datos suficientes sobre la utilización de Numeta en mujeres embarazadas o en periodo de lactancia. El médico debe evaluar detenidamente los beneficios y los posibles riesgos en cada paciente específico antes de prescribir Numeta.

Vía de Administración: Perfusión Intravenosa.

Interacciones: Numeta no debe administrarse simultáneamente con:

- Sangre a través de la misma vía de perfusión. Debido al riesgo de pseudoaglutinación.
- Ceftriaxona, ya que existe el riesgo de formación de partículas.
- Cumarina y warfarina (anticoagulantes)

El médico debe observar atentamente si el paciente está tomando cumarina o warfarina. El aceite de oliva y de soja contienen vitamina K1. La vitamina K1 puede interferir en la acción de medicamentos como la cumarina y la warfarina.

Pruebas de laboratorio:

Los lípidos incluidos en esta emulsión pueden interferir con los resultados de ciertas pruebas de laboratorio. Las pruebas de laboratorio

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



se pueden realizar tras un período de 5 a 6 horas si no se administran más lípidos.

Diuréticos e inhibidores de ECA:

Numeta contiene potasio. Los niveles altos de potasio en sangre pueden causar un ritmo cardíaco anormal. Se debe prestar especial atención a los pacientes que tomen diuréticos o inhibidores de la ECA. Este tipo de medicamentos puede aumentar los niveles de potasio.

Efectos Adversos: Estos signos anormales podrían indicar una reacción alérgica.

- Sudoración
- Escalofríos
- Dolor de cabeza
- Erupciones Cutáneas
- Dificultad para respirar

Si aparecen estos signos, deberá detenerse inmediatamente la perfusión. Se han observado otros efectos adversos, que se producen con más o menos frecuencia:

Efectos adversos frecuentes (afecta de 1 a 10 por cada 100 usuarios):

- Alto nivel de fosfato en sangre (hiperfosfatemia)
- Alto nivel de azúcar en sangre (hiperglucemia)
- Alto nivel de calcio en sangre (hipercalcemia)
- Alto nivel de triglicéridos en sangre (hipertrigliceridemia)
- Alteraciones electrolíticas (hiponatremia)

Efectos adversos poco frecuentes (afecta de 1 a 10 por cada 1000 usuarios)

- Alto nivel de lípidos en sangre (hiperlipidemia).
- Un estado en que la bilis no puede fluir desde el hígado hasta el duodeno (colestasis).

Capacidad reducida para eliminar lípidos (síndrome de sobrecarga de grasa). Los siguientes síntomas del síndrome de sobrecarga de grasa suelen ser reversibles cuando se detiene la perfusión de la emulsión de lípidos:

- Empeoramiento repentino y brusco del estado médico de paciente
- Alto nivel de grasa en sangre (hiperlipidemia)
- Fiebre

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



- Filtración de grasas al hígado (hepatomegalia)
- Empeoramiento de la función hepática
- Disminución de los glóbulos rojos, lo que puede palidecer la piel y producir debilidad o dificultad para respirar (anemia)
- Disminución del recuento de glóbulos blancos, lo que puede incrementar el riesgo de infección (leucocitopenia)
- Disminución del recuento de plaquetas, lo que puede incrementar el riesgo de hematomas y/o hemorragias (trombocitopenia)
- Trastornos de la coagulación, lo que afecta a la capacidad de la sangre para coagularse
- Estado de coma que requiere hospitalización.

Condición de Venta: Venta bajo fórmula facultativa.

Norma Farmacológica: 21.4.2.3.N20

Esta Sala solicita la interesado aclarar para las diferentes concentraciones de NUMETA, lo correspondiente a los grupos etarios y su esquema de dosificación, particularmente en la población prematura, y por lo tanto deberá reenviar el inserto para su evaluación.

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

3.1.6.3. NUMETA G19%E

Expediente : 20057807
Radicado : 2013002548
Fecha : 2013/01/14
Interesado : Laboratorios Baxter S.A.

Composición: Cada bolsa de 1000 mL contiene 3 compartimientos: Compartimiento de aminoácidos (392 mL): Alanina 1,83 g; Arginina 1,92 g; Acido Aspártico 1,37 g; Cisteína 0,43 g; Acido glutámico 2,29 g; Glicina 0,91 g; Histidina 0,87 g; Isoleucina 1,53 g; Leucina 2,29 g; Monohidrato de lisina 2,82 g (equivalente a 2,51 g de lisina); Metionina 0,55 g; Clorhidrato de ornitina 0,73 g (equivalente a 0,57 g de ornitina); Fenilalanina 0,96 g; Prolina 0,69 g; Serina 0,91 g; Taurina 0,14 g; Treonina 0,85 g; Triptófano 0,46 g; Tirosina 0,18 g;

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Valina 1,74 g; Cloruro de sodio 1,79 g; Acetato de potasio 3,14 g; Cloruro de calcio, dihidratado 0,56 g; Acetato de magnesio, tetrahidratado 0,55 g; Glicerofosfato de sodio hidratado 2,21 g. Compartimiento de la solución de glucosa (383 mL): Monohidrato de glucosa 210,65 g; (equivalente a 191,50 g de glucosa anhidra). Compartimiento de la emulsión lipídica (225 mL): Aceite de oliva refinado (aproximadamente 80%) + Aceite de soya refinado (aproximadamente 20%) 28,1 g.

Forma farmacéutica: emulsión para perfusión intravenosa

Indicaciones: Nutrición parenteral para niños y adolescentes de 2 años a 18 años, cuando es imposible, insuficiente o está contraindicada la nutrición oral o enteral.

Contraindicaciones: Para dos soluciones mezcladas en la bolsa (2 en 1): Alergia (hipersensibilidad) a las proteínas del huevo, de la soja o de los cacahuets, o a los componentes de los compartimientos de glucosa o de aminoácidos. Concentración elevada de alguno de los electrolitos incluidos en Numeta. Hiperglucemia. Para tres soluciones mezcladas en la bolsa (3 en 1): Concentración elevada de grasas en la sangre.

Precauciones: Sólo debe utilizarse bajo supervisión médica. La perfusión debe detenerse inmediatamente si aparece cualquier signo o síntoma de reacción alérgica. El médico debe monitorear y controlar los niveles de líquidos en el organismo, los valores de la analítica del hígado y/o los niveles de sustancias químicas en la sangre y otros niveles en la sangre del paciente. Es recomendable iniciar la nutrición parenteral lentamente y bajo supervisión. El médico debe adaptar la dosis de Numeta para que se ajuste a las necesidades individuales del paciente si presenta uno de los siguientes estados: Estado postraumático grave, diabetes mellitus grave, shock, infarto, infección grave, ciertos tipos de coma. Numeta debe ser utilizado con precaución si el paciente tiene: Edema pulmonar, disfunción hepática grave, problemas para asimilar nutrientes, altos niveles de azúcar, problemas renales, alteraciones metabólicas graves, alteraciones de la coagulación de la sangre.

Advertencias: Los pacientes que requieren nutrición parenteral tienen más posibilidad de desarrollar una infección debido a su estado clínico. También se puede producir un exceso de fluido en los tejidos e hinchazón.

Existen datos limitados sobre la administración de Numeta en recién nacidos prematuros de menos de 28 semanas de edad gestacional.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



No existen datos suficientes sobre la utilización de Numeta en mujeres embarazadas o en periodo de lactancia. El médico debe evaluar detenidamente los beneficios y los posibles riesgos en cada paciente específico antes de prescribir Numeta.

Dosificación y Grupo Etario: El médico decidirá la dosis que necesitará el paciente y cuanto tiempo se le administrará. La dosis depende de las necesidades nutricionales del paciente y se basará en el peso, el estado médico y la capacidad del cuerpo del paciente para digerir y absorber los ingredientes de Numeta. También se tendrán en cuenta las proteínas o la nutrición adicional administradas de forma oral o intestinal.

Grupo etario: Bebés prematuros/neonatos.

Vía de Administración: Perfusión Intravenosa.

Interacciones: Numeta no debe administrarse simultáneamente con:

- Sangre a través de la misma vía de perfusión. Debido al riesgo de pseudoaglutinación.
- Ceftriaxona, ya que existe el riesgo de formación de partículas.
- Cumarina y warfarina (anticoagulantes)

El médico debe observar atentamente si el paciente está tomando cumarina o warfarina. El aceite de oliva y de de soja contienen vitamina K1. La vitamina K1 puede interferir en la acción de medicamentos como la cumarina y la warfarina.

Pruebas de laboratorio:

Los lípidos incluidos en esta emulsión pueden interferir con los resultados de ciertas pruebas de laboratorio. Las pruebas de laboratorio se pueden realizar tras un período de 5 a 6 horas si no se administran más lípidos.

Diuréticos e inhibidores de ECA:

Numeta contiene potasio. Los niveles altos de potasio en sangre pueden causar un ritmo cardíaco anormal. Se debe prestar especial atención a los pacientes que tomen diuréticos o inhibidores de la ECA. Este tipo de medicamentos puede aumentar los niveles de potasio.

Efectos Adversos: Estos signos anormales podrían indicar una reacción alérgica.

- Sudoración
- Escalofríos
- Dolor de cabeza
- Erupciones cutáneas
- Dificultad para respirar

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Si aparecen estos signos, deberá detenerse inmediatamente la perfusión. Se han observado otros efectos adversos, que se producen con más o menos frecuencia:

Efectos adversos frecuentes (afecta de 1 a 10 por cada 100 usuarios):

- Alto nivel de fosfato en sangre (hiperfosfatemia)
- Alto nivel de azúcar en sangre (hiperglucemia)
- Alto nivel de calcio en sangre (hipercalcemia)
- Alto nivel de triglicéridos en sangre (hipertrigliceridemia)
- Alteraciones electrolíticas (hiponatremia)

Efectos adversos poco frecuentes (afecta de 1 a 10 por cada 1000 usuarios:)

- Alto nivel de lípidos en sangre (hiperlipidemia).
- Un estado en que la bilis no puede fluir desde el hígado hasta el duodeno (colestasis).

Capacidad reducida para eliminar lípidos (síndrome de sobrecarga de grasa). Los siguientes síntomas del síndrome de sobrecarga de grasa suelen ser reversibles cuando se detiene la perfusión de la emulsión de lípidos:

- Empeoramiento repentino y brusco del estado médico de paciente
- Alto nivel de grasa en sangre (hiperlipidemia)
- Fiebre
- Filtración de grasas al hígado (hepatomegalia)
- Empeoramiento de la función hepática
- Disminución de los glóbulos rojos, lo que puede palidecer la piel y producir debilidad o dificultad para respirar (anemia)
- Disminución del recuento de glóbulos blancos, lo que puede incrementar el riesgo de infección (leucocitopenia)
- Disminución del recuento de plaquetas, lo que puede incrementar el riesgo de hematomas y/o hemorragias (trombocitopenia)
- Trastornos de la coagulación, lo que afecta a la capacidad de la sangre para coagularse
- Estado de coma que requiere hospitalización.

Condición de Venta: Con fórmula facultativa.

Código ATC: B05BA10.

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

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



- Nueva concentración.
- Inserto.

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

Composición: Cada bolsa de 1000 mL contiene 3 compartimientos: Compartimiento de aminoácidos (392 mL): Alanina 1,83 g; Arginina 1,92 g; Acido Aspártico 1,37 g; Cisteína 0,43 g; Acido glutámico 2,29 g; Glicina 0,91 g; Histidina 0,87 g; Isoleucina 1,53 g; Leucina 2,29 g; Monohidrato de lisina 2,82 g (equivalente a 2,51 g de lisina); Metionina 0,55 g; Clorhidrato de ornitina 0,73 g (equivalente a 0,57 g de ornitina); Fenilalanina 0,96 g; Prolina 0,69 g; Serina 0,91 g; Taurina 0,14 g; Treonina 0,85 g; Triptófano 0,46 g; Tirosina 0,18 g; Valina 1,74 g; Cloruro de sodio 1,79 g; Acetato de potasio 3,14 g; Cloruro de calcio, dihidratado 0,56 g; Acetato de magnesio, tetrahidratado 0,55 g; Glicerofosfato de sodio hidratado 2,21 g. Compartimiento de la solución de glucosa (383 mL): Monohidrato de glucosa 210,65 g; (equivalente a 191,50 g de glucosa anhidra). Compartimiento de la emulsión lipídica (225 mL): Aceite de oliva refinado (aproximadamente 80%) + Aceite de soya refinado (aproximadamente 20%) 28,1 g.

Forma farmacéutica: emulsión para perfusión intravenosa

Indicaciones: Nutrición parenteral para niños y adolescentes de 2 años a 18 años, cuando es imposible, insuficiente o está contraindicada la nutrición oral o enteral.

Contraindicaciones: Para dos soluciones mezcladas en la bolsa (2 en 1): Alergia (hipersensibilidad) a las proteínas del huevo, de la soja o de los cacahuets, o a los componentes de los compartimientos de glucosa o de aminoácidos. Concentración elevada de alguno de los electrolitos incluidos en Numeta. Hiperglucemia. Para tres soluciones mezcladas en la bolsa (3 en 1): Concentración elevada de grasas en la sangre.

Precauciones: Sólo debe utilizarse bajo supervisión médica. La perfusión debe detenerse inmediatamente si aparece cualquier signo o síntoma de reacción alérgica. El médico debe monitorear y controlar los niveles de líquidos en el organismo, los valores de la analítica del hígado y/o los niveles de sustancias químicas en la sangre y otros niveles en la sangre

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



del paciente. Es recomendable iniciar la nutrición parenteral lentamente y bajo supervisión. El médico debe adaptar la dosis de Numeta para que se ajuste a las necesidades individuales del paciente si presenta uno de los siguientes estados: Estado postraumático grave, diabetes mellitus grave, shock, infarto, infección grave, ciertos tipos de coma. Numeta debe ser utilizado con precaución si el paciente tiene: Edema pulmonar, disfunción hepática grave, problemas para asimilar nutrientes, altos niveles de azúcar, problemas renales, alteraciones metabólicas graves, alteraciones de la coagulación de la sangre.

Advertencias: Los pacientes que requieren nutrición parenteral tienen más posibilidad de desarrollar una infección debido a su estado clínico. También se puede producir un exceso de fluido en los tejidos e hinchazón.

Existen datos limitados sobre la administración de Numeta en recién nacidos prematuros de menos de 28 semanas de edad gestacional.

No existen datos suficientes sobre la utilización de Numeta en mujeres embarazadas o en periodo de lactancia. El médico debe evaluar detenidamente los beneficios y los posibles riesgos en cada paciente específico antes de prescribir Numeta.

Vía de Administración: Perfusión Intravenosa.

Interacciones: Numeta no debe administrarse simultáneamente con:

- Sangre a través de la misma vía de perfusión. Debido al riesgo de pseudoaglutinación.
- Ceftriaxona, ya que existe el riesgo de formación de partículas.
- Cumarina y warfarina (anticoagulantes)

El médico debe observar atentamente si el paciente está tomando cumarina o warfarina. El aceite de oliva y de de soja contienen vitamina K1. La vitamina K1 puede interferir en la acción de medicamentos como la cumarina y la warfarina.

Pruebas de laboratorio:

Los lípidos incluidos en esta emulsión pueden interferir con los resultados de ciertas pruebas de laboratorio. Las pruebas de laboratorio se pueden realizar tras un período de 5 a 6 horas si no se administran más lípidos.

Diuréticos e inhibidores de ECA:

Numeta contiene potasio. Los niveles altos de potasio en sangre pueden causar un ritmo cardíaco anormal. Se debe prestar especial atención a los

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



pacientes que tomen diuréticos o inhibidores de la ECA. Este tipo de medicamentos puede aumentar los niveles de potasio.

Efectos Adversos: Estos signos anormales podrían indicar una reacción alérgica.

- Sudoración
- Escalofríos
- Dolor de cabeza
- Erupciones cutáneas
- Dificultad para respirar

Si aparecen estos signos, deberá detenerse inmediatamente la perfusión. Se han observado otros efectos adversos, que se producen con más o menos frecuencia:

Efectos adversos frecuentes (afecta de 1 a 10 por cada 100 usuarios):

- Alto nivel de fosfato en sangre (hiperfosfatemia)
- Alto nivel de azúcar en sangre (hiperglucemia)
- Alto nivel de calcio en sangre (hipercalcemia)
- Alto nivel de triglicéridos en sangre (hipertrigliceridemia)
- Alteraciones electrolíticas (hiponatremia)

Efectos adversos poco frecuentes (afecta de 1 a 10 por cada 1000 usuarios:)

- Alto nivel de lípidos en sangre (hiperlipidemia).
- Un estado en que la bilis no puede fluir desde el hígado hasta el duodeno (colestasis).

Capacidad reducida para eliminar lípidos (síndrome de sobrecarga de grasa). Los siguientes síntomas del síndrome de sobrecarga de grasa suelen ser reversibles cuando se detiene la perfusión de la emulsión de lípidos:

- Empeoramiento repentino y brusco del estado médico de paciente
- Alto nivel de grasa en sangre (hiperlipidemia)
- Fiebre
- Filtración de grasas al hígado (hepatomegalia)
- Empeoramiento de la función hepática
- Disminución de los glóbulos rojos, lo que puede palidecer la piel y producir debilidad o dificultad para respirar (anemia)
- Disminución del recuento de glóbulos blancos, lo que puede incrementar el riesgo de infección (leucocitopenia)

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



- Disminución del recuento de plaquetas, lo que puede incrementar el riesgo de hematomas y/o hemorragias (trombocitopenia)
- Trastornos de la coagulación, lo que afecta a la capacidad de la sangre para coagularse
- Estado de coma que requiere hospitalización.

Condición de Venta: Con fórmula facultativa.

Norma Farmacológica: 21.4.2.3.N20

Esta Sala solicita la interesado aclarar para las diferentes concentraciones de NUMETA, lo correspondiente a los grupos etarios y su esquema de dosificación, particularmente en la población prematura, y por lo tanto deberá reenviar el inserto para su evaluación.

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

3.1.7. INCLUSIÓN EN NORMAS FARMACOLÓGICAS

3.1.7.1. PAROXETINA

Expediente : 20058031
Radicado : 2013005811
Fecha : 2013/01/23
Interesado : Eurofarma Colombia S.A.S.

Composición: Cada comprimido recubierto de paroxetina contiene paroxetina (en forma de clorhidrato) 25 mg,

Forma farmacéutica: Comprimido recubierto.

Indicaciones: Está indicado para el tratamiento de la depresión, incluyendo sus formas graves y las acompañadas por ansiedad.

Pondera® (clorhidrato de paroxetina) también está indicado para el tratamiento de los síntomas del trastorno obsesivo compulsivo, trastorno de ansiedad social (fobia social), para el tratamiento de los síntomas de la enfermedad de pánico con o sin agorafobia, en el trastorno de ansiedad generalizada (T.A.G.), en el

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



tratamiento del estrés post traumático (T.E.P.T.) y en el trastorno disfórico premenstrual (T.D.P.M.).

Contraindicaciones: Pondera ® (Clorhidrato De Paroxetina) está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al farmaco o a cualquier componente del producto. No debe usarse simultáneamente con inhibidores de la MAO.

Precauciones y advertencias: Pondera ® (clorhidrato de paroxetina) no se debe usar en combinación con inhibidores de la monoaminooxidasa (MAO) o dentro de las dos semanas posteriores a la finalización de un tratamiento con este tipo de sustancias, por lo tanto el tratamiento se debe iniciar con precaución y la dosis se debe aumentar gradualmente hasta que se alcance la respuesta óptima.

Los inhibidores de la MAO no deben administrarse dentro de las 2 semanas posteriores a la finalización del tratamiento con Pondera ® (clorhidrato de paroxetina)

Problemas cardíacos - Pondera ® (clorhidrato de paroxetina) no produce alteraciones clínicamente significativas en la presión arterial, frecuencia cardíaca y ECG. Al igual que con todas las drogas psicoactivas, se recomienda precaución en el tratamiento de pacientes con problemas cardíacos.

Epilepsia: al igual que con otros antidepresivos, Pondera ® (clorhidrato de paroxetina) debe usarse con precaución en el tratamiento de pacientes con epilepsia.

Convulsiones: en general la incidencia de convulsiones es < 0.1 % en pacientes tratados con Pondera ® (clorhidrato de paroxetina). El medicamento debe suspenderse en pacientes que presenten convulsiones.

TEC: la experiencia clínica relacionada con la administración simultánea de Pondera ® (clorhidrato de paroxetina) en pacientes que reciben TEC es limitada. Al igual que con otros antidepresivos, debe usarse con precaución en pacientes que presentan antecedentes maníacos.

Pacientes que reciben anticoagulantes orales: Pondera ® (clorhidrato de paroxetina) debe administrarse con mucha precaución en pacientes que reciben anticoagulantes orales.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Habilidad para conducir / operar máquinas: la experiencia clínica ha demostrado que la terapia con Pondera[®] (clorhidrato de paroxetina) no está relacionada con el deterioro de las funciones cognitivas y psicomotrices, sin embargo, al igual que con todas las drogas psicoactivas, se debe controlar la habilidad para conducir vehículos motorizados u operar máquinas.

Uso durante el embarazo y la lactancia: aunque los estudios en animales no han demostrado ningún efecto teratogénico o embriotóxico selectivo, la seguridad de Pondera[®] (clorhidrato de paroxetina) durante la gestación humana aún no se ha establecido, por lo tanto, no debe usarse en mujeres embarazadas o que se encuentren lactando, a no ser que, de acuerdo con el dictamen médico, los beneficios potenciales justifiquen los posibles riesgos.

Dosificación y Grupo Etario:

Adultos

El tratamiento puede iniciar con 10 mg o 15 mg al día, o según criterio médico. Si fuera necesario, se debe elevar la dosis semanalmente, hasta alcanzar la dosis ideal recomendada, de acuerdo con la indicación.

Depresión y Trastorno de Ansiedad Social (fobia social): La dosis ideal recomendada es de 20 mg diarios.

La dosis máxima es de 50 mg diarios.

Trastorno obsesivo compulsivo: La dosis ideal recomendada es de 40 mg diarios.

La dosis máxima es de 6 mg diarios.

Enfermedad de pánico: La dosis ideal recomendada es de 40 mg diarios.

La dosis máxima es de 50 mg diarios.

Trastorno de Ansiedad generalizada: La dosis recomendada es de 20 mg por día. Los pacientes que no respondieron a esta dosis, pueden beneficiarse con el aumento de la dosis en incrementos de 10 mg, según sea necesario, hasta un máximo de 50 mg por día, en función de su respuesta.

Trastorno de Estrés post traumático: La dosis recomendada es de 20 mg por día. Los pacientes que no respondieran a esta dosis se pueden beneficiar con el aumento de la dosificación en incrementos de 10 mg, de acuerdo a como sea necesario, hasta un máximo de 50 mg por día, en función de su respuesta.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Se recomienda una dosis inicial baja para minimizar el empeoramiento potencial de la sintomatología de pánico que, de acuerdo con los reportes, ocurre al inicio del tratamiento de la enfermedad de pánico.

Se recomienda que Pondera® (clorhidrato de paroxetina) se administre en una única dosis diaria, por la mañana, junto con los alimentos. Los comprimidos se deben tragar enteros, sin masticar.

Al igual que sucede con todas las drogas antidepresivas, la posología debe evaluarse y ajustarse, si es necesario, dentro de las 2 a 3 primeras semanas luego del inicio del tratamiento y de acuerdo con lo que se considere clínicamente apropiado.

En general se recomienda que los pacientes sean tratados por un período suficiente para garantizar los síntomas se hayan aliviado. Este tiempo puede durar varios meses para el tratamiento de la depresión y puede ser más largo para el tratamiento del trastorno obsesivo compulsivo y de la enfermedad de pánico.

De la misma forma que para muchos medicamentos psicoactivos se recomienda suspender el tratamiento en forma gradual.

Niños: No se recomienda el uso de Pondera® (clorhidrato de paroxetina) en niños porque la seguridad y eficacia aún no se ha determinado en estos pacientes.

Pacientes mayores: En adultos mayores se presenta un aumento de la concentración plasmática del clorhidrato de paroxetina.

La posología debe, por lo tanto, iniciarse con 10 mg por día, o según criterio médico. De acuerdo con la respuesta al tratamiento, la dosis se puede aumentar, incrementando 5 mg a 10 mg diarios, cada semana, hasta alcanzar la dosis diaria máxima de 40 mg.

Insuficiencia renal o hepática: En pacientes con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina < 30 ml / min) o insuficiencia hepática grave ocurre un aumento de las concentraciones plasmáticas de clorhidrato de paroxetina. La posología inicial puede ser de 10 mg o 15 mg por día, o a criterio médico.

Vía de Administración: Oral.

Interacciones: Interacciones medicamentosas: la absorción farmacocinética de Pondera® (clorhidrato de paroxetina) no se ve afectada por los alimentos o

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



antiácidos. Al igual que con otros inhibidores selectivos de la recaptación de 5-HT, los estudios en animales indican que puede ocurrir una interacción entre Pondera® (clorhidrato de paroxetina) y el triptófano, produciendo un síndrome de serotonina, sugerido por la aparición combinada de agitación, inquietud y síntomas gastrointestinales que incluyen diarrea.

El metabolismo y farmacocinética del clorhidrato de paroxetina pueden verse afectados por drogas que inducen o inhiben el metabolismo enzimático de la droga. Cuando se co-administra Pondera® (clorhidrato de paroxetina) con una droga inhibidora del metabolismo, debe considerarse la administración de la mínima dosis.

Se deben considerar ajustes necesarios iniciales de la dosis de clorhidrato de paroxetina cuando el medicamento se co-administra con fármacos inductores del metabolismo enzimático. Cualquier ajuste posterior de dosis debe basarse en los efectos clínicos.

Aunque Pondera® (clorhidrato de paroxetina) no aumenta el deterioro en la habilidad mental o motriz causada por el alcohol, no se recomienda el uso simultáneo de alcohol en pacientes deprimidos que reciben Pondera® (clorhidrato de paroxetina).

Las experiencias en un grupo limitado de individuos sanos han demostrado que Pondera® (clorhidrato de paroxetina) no aumenta la sedación y la somnolencia asociadas con el haloperidol, aminobartitona u oxazepam cuando se administran conjuntamente.

Al igual que con otros inhibidores de la recaptación de 5-HT, los estudios en animales indican que puede ocurrir una interacción entre Pondera® (clorhidrato de paroxetina) y los inhibidores de la MAO.

La experiencia clínica y los informes de administración conjunta de litio y otros inhibidores de la recaptación de 5-HT es limitada, por lo que la administración conjunta de Pondera® (clorhidrato de paroxetina) y litio debe realizarse con precaución y deben monitorearse los niveles de litio.

La co-administración de Pondera® (clorhidrato de paroxetina) y fenitoína está relacionada con una disminución de las concentraciones plasmáticas del clorhidrato de paroxetina y con un aumento de los efectos adversos. La co-administración de Pondera® (clorhidrato de paroxetina) con otros anticonvulsivos también puede estar asociada a un aumento de la incidencia de los efectos adversos.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Los datos preliminares sugieren que puede haber interacción farmacodinámica entre Pondera® (clorhidrato de paroxetina) y warfarina, que puede producir un aumento en el tiempo de sangrado, aún cuando no se altere el tiempo de protrombina; por lo tanto, el clorhidrato de paroxetina se debe administrar con mucha precaución en pacientes que consumen anticoagulantes orales.

Al igual que con otros antidepresivos, que incluyen los ISRSS, la paroxetina inhibe a la isoenzima hepática específica del citocromo P-450 responsable del metabolismo de la debrisoquina y la esparteína. Esto puede conducir a una elevación del nivel plasmático de aquellas drogas co-administradas que son metabolizadas por esta enzima, aunque aun no se ha establecido el significado clínico de esta observación a, las drogas metabolizadas por esta enzima incluyen ciertos antidepresivos tricíclicos (ej. nortriptilina, amitriptilina, imipramina y desipramina), neurolépticos fenotiazídicos (ej.: perfenazina y tioridazina) y antiarrítmicos tipo 1C (ej.: propafenona y flecainida).

Efectos Adversos: En investigaciones clínicas controladas, las reacciones adversas más frecuentemente observadas y asociadas al uso de Pondera® (clorhidrato de paroxetina), y no observadas en una incidencia equivalente entre los pacientes tratados con el placebo fueron: náuseas, somnolencia, sudoración, temblor, astenia, resequedad de boca y disfunción sexual (que incluye impotencia y trastornos en la eyaculación). La mayoría de estos efectos adversos disminuyó en intensidad y frecuencia en el transcurso del tratamiento y en general no generó interrupción del mismo. Adicionalmente hubo reportes espontáneos de vértigo, vómitos, diarrea, inquietud, alucinaciones e hipomanía, erupciones cutáneas que incluyen urticaria acompañada de prurito o angioedema. Los síntomas que sugieren hipotensión postural se presentaron frecuentemente en pacientes con otros factores de riesgo.

Se reportaron ocasionalmente reacciones extrapiramidales; la mayoría de ellas ocurrieron en pacientes con desórdenes latentes del movimiento o en aquéllos que estaban usando medicación neuroléptica. También se informaron movimientos distónicos de la cara, lengua y ojos.

Ocasionalmente se informaron anomalías en las pruebas de la función hepática e hiponatremia. Estas generalmente volvieron a la normalidad con la discontinuación del uso de pondera® (clorhidrato de paroxetina).

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Es menos probable que se asocie el uso de Pondera[®] (clorhidrato de paroxetina) con sequedad en la boca, constipación y somnolencia que el uso de antidepresivos tricíclicos.

Tras una interrupción abrupta del tratamiento se notificaron síntomas que incluyen vértigo, disturbios sensoriales (que incluyen sueños anormales), agitación, temblor, náuseas, sudoración y confusión. Generalmente estos síntomas son autolimitados y raramente justifican un tratamiento sintomático. No hay evidencia de que ningún grupo de pacientes en particular tenga un riesgo mayor de presentar estos síntomas, por lo tanto, se recomienda que cuando no sea necesario continuar el tratamiento antidepresivo, se considere la interrupción gradual por reducción de la dosis o la dosificación en días alternados.

Condición de Venta: Venta bajo prescripción médica.

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

- Evaluación Farmacológica.
- Inclusión en el manual de Norma Farmacológica de la tableta con o sin recubierto, que no modifiquen la liberación del fármaco, en concentración de 25 mg.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe justificar clínicamente la inclusión de esta concentración por cuanto ya existen en el mercado presentaciones con 20 mg y 30 mg.

3.1.8 MODIFICACIÓN DE FORMULACIÓN

3.1.8.1. PEPTAMEN JUNIOR

Expediente : 200640
Radicado : 2012098635
Fecha : 2012/01/28
Interesado : Laboratorios Baxter S.A.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Composición: Cada 100 mL contienen:

Vitamina A 3.00000 µg.
Vitamina D 3.00000 µg.
Vitamina E 3.00000 µg.
Vitamina K 3.00000 µg.
Vitamina C 3.00000 µg.
Tiamina 3.00000 µg.
Riboflavina 3.00000 µg.
Niacina 3.00000 µg.
Vitamina B6 3.00000 µg.
Ácido fólico 3.00000 µg.
Acido pantotenico 3.00000 µg.
Vitamina B12 3.00000 µg.
Biotina 3.00000 µg.
Colina 3.00000 µg.
Taurina 3.00000 µg.
L-Carnitina 3.00000 µg.
Inositol 3.00000 µg.
Calcio 3.00000 µg.
Fósforo 3.00000 µg.
Magnesio 3.00000 µg.
Zinc 3.00000 µg.
Hierro 3.00000 µg.
Cobre 3.00000 µg.
Manganeso 3.00000 µg.
Yodo 3.00000 µg.
Sodio 3.00000 µg.
Potasio 3.00000 µg.
Cloruro 3.00000 µg.
Cromo 3.00000 µg.
Molibdeno 3.00000 µg.
Selenio 3.00000 µg.

Forma farmacéutica: Solución oral

Indicaciones: Suplemento de vitaminas y minerales para nutrición enteral.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a alguno de sus componentes.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



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 la evaluación de los cambios propuestos en la formula cuali-cuantitativa como se describe a continuación:

Sustancias	Formula Anterior	Formula nueva
Calorías	100 Kcal	100Kcal
Proteínas	3 g	3 g
Grasa	3.8 g	3.8 g
Carbohidratos	13.8 g	13.8 g
Vit A	406,41 UI	332 UI *
Vit D	56 UI	60 UI *
Vit E	2.8 UI	2.8 UI
Vit K	3.0 mcg	6 mcg *
Vit C	10 mg	10 mg
Vit B1	0.24 mg	0.24 mg
Vit B2	0.2 mg	0.2 mg
Niacina	2.0 mg	0.96 mg *
Vit B6	0.24 mg	0.24 mg
Ácido fólico	40 mcg	28 mcg *
Ácido pantotenico	1 mg	1 mg
Vit B12	0.6 mcg	0.6 mcg
Biotina	30 mcg	20 mcg *
Colina	30 mcg	30 mcg
Taurina	8 mg	8 mg
L-carnitina	4 mg	4 mg
Inositol	8 mg	8 mg
Calcio	100 mg	112 mg *
Fósforo	80 mg	84 mg *
Magnesio	20 mg	20 mg
Zinc	1.5 mg	1.08 mg
Hierro	1.4 mg	1.4 mg
Cobre	0.1 mg	0.1 mg
Manganeso	0.16 mg	0.16 mg
Yodo	12 mcg	10 mcg *
Sodio	46 mg	46 mg
Potasio	132 mg	132 mg
Cloruro	108 mg	108 mg
Cromo	2.44 mcg	2.44 mcg

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Molibdeno	3.0 mcg	4.8 mcg
Selenio	3.0 mcg	3.0 mcg

Agua C.S.P 100 mL

Las sustancia que tienen (*) cambiaron las cantidades

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que no hay cambios sustanciales en la formulación del producto.

3.1.8.2. ENSURE LÍQUIDO

Expediente : 54710
Radicado : 2013003467
Fecha : 2013/01/16
Interesado : Abbott Laboratories de Colombia S.A.

Composición:

Cada 100 mL contienen:

Proteína 11,90000 µg, Grasas 11,90000 µg, Ácidos Grasos, poliinsaturados 11,90000 µg, Acido Linoleico 11,90000 µg, Ácido Linolenico 11,90000 µg, Ácidos Grasos Monoinsaturados 11,90000 æg, Ácidos Grasos saturados 11,90000 µg, Colesterol 11,90000 µg, Carbohidratos 11,90000 µg, Vitamina A 11,90000 µg, Vitamina D3 11,90000 µg, Vitamina E 11,90000 µg, Vitaminac 11,90000 µg, Ácido Fólico 11,90000 µg, Tiamina (Vitamina B1) 11,90000 µg, Riboflavina (Vitamina B2) 11,90000 µg, Vitamina B6 11,90000 µg, Vitamina B12 11,90000 µg, Niacina 11,90000 µg, Acido Pantotenico 11,90000 µg, Biotina 11,90000 µg, Sodio 11,90000 µg, Potasio 11,90000 µg, Cloruro 11,90000 µg, Calcio 11,90000 µg, Fosforo 11,90000 µg, Magnesio 11,90000 µg, Hierro 11,90000 µg, Zinc 11,90000 µg, Manganeseo 11,90000 µg, Cobre 11,90000 µg, Yoduro 11,90000 µg, Selenio 11,90000 µg, Cromo 11,90000 µg, Molibdeno 11,90000 µg.

Forma farmacéutica: Líquido Oleoso (Aceite).

Indicaciones: Alimento líquido nutricionalmente completo y balanceado, útil como complemento nutricional o como nutrición completa en pacientes con necesidades incrementadas de nutrientes o en estado de desnutrición,

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



tratamiento pre y post-quirúrgico, cirugía de cabeza o cuello problemas mecánicos para masticación y degustación y pacientes comatosos.

Contraindicaciones: No Se Conocen.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la modificación de la formulación para el producto de la referencia.

Nueva Formulación:

- Ensure Líquido Vainilla:

Agua, sacarosa, maltodextrina de maíz, concentrado de proteínas de leche, fructooligosacáridos de cadena corta, aceite de soya, aceite de canola, concentrado de proteína de soya, aceite de maíz, citrato de potasio, sabores naturales y artificiales, fosfato de magnesio, citrato de sodio, lecitina de soya, fosfato de calcio, cloruro de magnesio, cloruro de sodio, cloruro de colina, ácido ascórbico, carragenina, cloruro de potasio, sulfato ferroso, dl-alfa tocoferil acetato, sulfato de zinc, niacinamida, pantotenato de calcio, sulfato de manganeso, sulfato cúprico, vitamina A palmitato, clorhidrato de cloruro de tiamina, clorhidrato de piridoxina, riboflavina, ácido fólico, cloruro de cromo, biotina, molibdato de sodio, yoduro de potasio, selenato de sodio, filoquinona, vitamina D3, cianocobalamina.

Puede Contener: hidróxido de potasio

Contiene ingredientes de leche y soya

NUTRIENTE	UNIDAD	por 100 mL	por 237 mL
Energía	kcal	105	250
Proteína	g	3.8	9
grasa	g	2.5	6
Grasa Saturada	g	0.4	1
Grasa Monoinsaturada	g	0.8	2
Grasa Poliinsaturada	g	1.3	3
Ácido linoleico	mg	958	2270
Ácido linolénico	mg	135	320
Grasa Trans	g	0	0

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

Colesterol	mg	2	5
Carbohidratos	g	17.3	42
Fibra Dietaria	g	1	3
Azúcares	g	10	23
agua	g	83	196
VITAMINAS			
Vitamina A	UI	527	1250
	mcg RE	158	375
Vitamina D	UI	68	160
	mcg	1.7	4.0
Vitamina E	UI	3.2	7.5
	mcg α TE	2.1	5.0
Vitamina K	mcg	8	20
Vitamina C	mg	13	30
Vitamina B1	mg	0.16	0.38
Vitamina B2	mg	0.18	0.43
Vitamina B6	mg	0.21	0.5
Vitamina B12	mcg	0.6	1.5
Niacina	mg	2.1	5.0
	mg NE	2.9	7.0
Ácido Pantoténico	mg	1.1	2.5
Ácido Fólico	mcg	42	100
Biotina	mcg	32	75
Colina	mg	35	82
MINERALES			
Calcio	mg	127	300
Fósforo	mg	105	250
Magnesio	mg	42	100
Sodio	mg	84	200
Potasio	mg	156	370
Cloruro	mg	114	270
Zinc	mg	1.6	3.8
Hierro	mg	1.9	4.5
Cobre	mg	0.21	0.50
Manganeso	mg	0.5	1.2
Yodo	mcg	16	38

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

Selenio	mcg	7	18
Cromo	mcg	12.7	30
Molibdeno	mcg	16	38

- Ensure Líquido Fresa:

Agua, sacarosa, maltodextrina de maíz, concentrado de proteínas de leche, fructooligosacáridos de cadena corta, aceite de soya, concentrado de proteína de soya, aceite de canola, aceite de maíz, citrato de potasio, sabores naturales y artificiales, fosfato de magnesio, citrato de sodio, lecitina de soya, fosfato de calcio, cloruro de magnesio, cloruro de sodio, cloruro de colina, ácido ascórbico, carragenina, cloruro de potasio, sulfato ferroso, dl-alfa tocoferil acetato, sulfato de zinc, niacinamida, sulfato de manganeso, pantotenato de calcio, sulfato cúprico, FD & C # 3, vitamina A palmitato, clorhidrato de cloruro de tiamina, clorhidrato de piridoxina, riboflavina, ácido fólico, cloruro de cromo, biotina, molibdato de sodio, yoduro de potasio, selenato de sodio, filoquinona, cianocobalamina, vitamina D3.

Puede Contener: hidróxido de potasio

Contiene ingredientes de leche y soya

NUTRIENTE	UNIDAD	por 100 mL	por 237 mL
Energía	kcal	105	250
Proteína	g	3.8	9
grasa	g	2.5	6
Grasa Saturada	g	0.4	1
Grasa Monoinsaturada	g	0.8	2
Grasa Poliinsaturada	g	1.3	3
Ácido linoleico	mg	958	2270
Ácido linolénico	mg	135	320
Grasa Trans	g	0	0
Colesterol	mg	2	5
Carbohidratos	g	17.3	42
Fibra Dietaria	g	1	3
Azúcares	g	10	23
agua	g	83	196

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

VITAMINAS			
Vitamina A	UI	527	1250
	mcg RE	158	375
Vitamina D	UI	68	160
	mcg	1.7	4.0
Vitamina E	UI	3.2	7.5
	mcg α TE	2.1	5.0
Vitamina K	mcg	8	20
Vitamina C	mg	13	30
Vitamina B1	mg	0.16	0.38
Vitamina B2	mg	0.18	0.43
Vitamina B6	mg	0.21	0.50
Vitamina B12	mcg	0.6	1.5
Niacina	mg	2.1	5.0
	mg NE	2.9	7.0
Ácido Pantoténico	mg	1.1	2.5
Ácido Fólico	mcg	42	100
Biotina	mcg	32	75
Colina	mg	35	82
MINERALES			
Calcio	mg	127	300
Fósforo	mg	105	250
Magnesio	mg	42	100
Sodio	mg	84	200
Potasio	mg	156	370
Cloruro	mg	114	270
Zinc	mg	1.6	3.8
Hierro	mg	1.9	4.5
Cobre	mg	0.21	0.50
Manganeso	mg	0.5	1.2
Yodo	mcg	16	38
Selenio	mcg	7	18
Cromo	mcg	12.7	30
Molibdeno	mcg	16	38

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



- Ensure Líquido Chocolate:

Agua, sacarosa, jarabe de maíz, maltodextrina de maíz, concentrado de proteína de leche, aceite de soya, fructooligosacáridos de cadena corta, concentrado de proteína de soya, polvo de cacao (procesado con álcali), aceite de canola, aceite de maíz, citrato de potasio, fosfato de magnesio, fosfato de calcio, cloruro de magnesio, lecitina de soya, citrato de sodio, cloruro de sodio, carragenina, cloruro de colina, ácido ascórbico, sabor natural y artificial, dl-alfa tocoferil acetato, ortofosfato férrico, sulfato de zinc, cloruro de potasio, niacinamida, pantotenato de calcio, sulfato de manganeso, sulfato cúprico, vitamina A palmitato, clorhidrato de cloruro de tiamina, clorhidrato de piridoxina, riboflavina, ácido fólico, cloruro de cromo, biotina, molibdato de sodio, selenato de sodio, yoduro de potasio, cianocobalamina, filoquinona, vitamina D3.

Puede Contener: hidróxido de potasio

Contiene ingredientes de leche y soya

NUTRIENTE	UNIDAD	por 100 mL	por 237 mL
Energía	kcal	105	250
Proteína	g	3.8	9
grasa	g	2.5	6
Grasa Saturada	g	0.4	1
Grasa Monoinsaturada	g	0.8	2
Grasa Poliinsaturada	g	1.3	3
Ácido linoleico	mg	958	2270
Ácido linolénico	mg	135	320
Grasa Trans	g	0	0
Colesterol	mg	2	5
Carbohidratos	g	17.3	42
Fibra Dietaria	g	1	3
FOS	g	0.8	2
Azúcares	g	9	22
agua	g	83	196
VITAMINAS			
Vitamina A	UI	527	1250
	mcg RE	158	376
Vitamina D	UI	68	160

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

	mcg	1.7	4.0
Vitamina E	UI	3.2	7.5
	mcg α TE	2.1	5.0
Vitamina K	mcg	8	20
Vitamina C	mg	13	30
Vitamina B1	mg	0.16	0.38
Vitamina B2	mg	0.18	0.43
Vitamina B6	mg	0.21	0.50
Vitamina B12	mcg	0.6	1.5
Niacina	mg	2.1	5.0
Ácido Pantoténico	mg	1.1	2.5
Ácido Fólico	mcg	42	100
Biotina	mcg	32	75
Colina	mg	35	82
MINERALES			
Calcio	mg	127	300
Fósforo	mg	105	250
Magnesio	mg	42	100
Sodio	mg	80	190
Potasio	mg	165	390
Cloruro	mg	114	270
Zinc	mg	1.6	3.8
Hierro	mg	1.9	4.5
Cobre	mg	0.21	0.50
Manganeso	mg	0.5	1.2
Yodo	mcg	16	38
Selenio	mcg	7	18
Cromo	mcg	12.7	30
Molibdeno	mcg	16	38

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aceptar la modificación de la formulación para los productos de la referencia.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Siendo las 17:00 horas del 18 de marzo de 2013, se da por terminada la sesión ordinaria presencial y se firma por los que en ella intervinieron:

JORGE OLARTE CARO

Miembro SEMPB Comisión Revisora

OLGA CLEMENCIA BURITICÁ A.

Miembro SEMPB Comisión Revisora

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ

Miembro SEMPB Comisión Revisora

MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO

Miembro SEMPB Comisión Revisora

MARIO FRANCISCO GUERRERO PABÓN

Miembro SEMPB Comisión Revisora

FABIO ANCIZAR ARISTIZABAL GUTIERREZ

Miembro SEMPB Comisión Revisora

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

LUCÍA DEL ROSARIO ARTEAGA DE GARCÍA
Miembro SEMPB Comisión Revisora

CAMILO ARTURO RAMIREZ JIMENEZ
Secretario Ejecutivo SEMPB

Revisó: CARLOS AUGUSTO SÁNCHEZ ESTUPIÑAN
Director de Medicamentos y Productos Biológicos
Secretario Técnico SEMPB Comisión Revisora

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA